



## IV ENCONTRO INTERNACIONAL DE BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL:

AVANÇOS E TENDÊNCIAS BIOTECNOLÓGICAS PARA SAÚDE HUMANA E ANIMAL

### EFEITO DOS MODULADORES GENÉTICOS NO QUADRO CLÍNICO DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: UMA ANÁLISE DA LITERATURA

Ana Kélvia Araújo Arcanjo<sup>1</sup>, Maria Larissa Ponte Magalhães<sup>1</sup>, Emanuela Mesquita Porfírio<sup>1</sup>,  
Antônio Neudimar Costa Bastos<sup>2</sup>, Alaíde Maria Rodrigues Pinheiro<sup>3</sup>, Antonia Moemia Lúcia  
Rodrigues Portela<sup>4</sup>, Pedro Everson Alexandre de Aquino<sup>4</sup>, Vicente de Paulo Teixeira Pinto<sup>5</sup>, José  
Jackson do Nascimento Costa<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal – PPGBiotec/ UNINTA. Sobral, Ceará.

<sup>2</sup>Mestrando do Programa Acadêmico Mestrado em Biotecnologia/ UNINTA. Sobral, Ceará.

<sup>3</sup>Mestranda do Programa Profissional de Pós-Graduação em Gestão em Saúde/ UECE. Fortaleza, Ceará.

<sup>4</sup>Professora da Faculdade de Medicina/UNINTA. Sobral, Ceará.

<sup>5</sup>Professor Titular de Bioquímica e Biologia Molecular da Faculdade de Medicina/UFC. Sobral, Ceará.

<sup>6</sup>Professor do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal – PPGBiotec/ UNINTA. Sobral, Ceará.

Autor correspondente: kelvia2003@gmail.com

#### RESUMO

A anemia falciforme é uma condição genética caracterizada por hemólise crônica e crises de dor devido à vasclusão. Sua causa reside na falha na síntese da hemoglobina, especificamente no 6º códon do gene da beta-globina (HBB) no cromossomo 11, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina. Além disso, genes não relacionados à síntese das cadeias globínicas, como os envolvidos na hemoglobina fetal, podem influenciar a gravidade da doença. O objetivo deste trabalho é demonstrar através de uma revisão bibliográfica, a influência dos principais genes na modulação do quadro clínico de pacientes com anemia falciforme. A pesquisa foi conduzida em bases científicas, como Google Acadêmico, Scielo e Pubmed, abrangendo o período de 2018 a 2022. A análise dos estudos destacou a importância dos genes KLF, BCL11A e HBS1L-MYB na regulação da hemoglobina fetal e na gravidade dos sintomas em pacientes com anemia falciforme. Isso ressalta a necessidade de um estudo aprofundado desses genes para aprimorar o cuidado e o manejo terapêutico, visando melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença.

**PALAVRAS-CHAVES:** Hidroxiureia; Genes; Anemia falciforme

#### 1 INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da anemia falciforme (AF) está associada à polimerização da HbS, levando a alterações morfológicas nas hemácias, que adquirem uma forma de foice. Esse processo danifica

irreversivelmente as membranas das hemácias, reduzindo sua vida útil e aumentando o risco de oclusões vasculares, um fator-chave na gravidade da doença (BARROS et al., 2019).

O tratamento padrão para a AF envolve o uso contínuo de hidroxiureia (HU), conforme protocolos de instituições como o Ministério da Saúde (MS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), com diretrizes detalhadas para diagnóstico e tratamento. No entanto, relatos na literatura sugerem um possível efeito genotóxico da HU, aumentando o risco de instabilidade genética nos pacientes (FERREIRA, 2020).

Diante dos desafios da terapia medicamentosa, os pesquisadores reconheceram a necessidade de aprofundar o estudo do genoma dos pacientes com AF e explorar a influência de genes específicos na doença. Entre esses genes, destacam-se os membros da família KLF, o gene BCL11A e a região intergênica HBS1L-MYB. Esses genes desempenham papéis variados nas células, incluindo a regulação do DNA, proliferação celular, resposta ao estresse e muito mais. Eles interagem diretamente ou indiretamente, aumentando a síntese de  $\gamma$ -globina e, conseqüentemente, elevando os níveis de hemoglobina fetal (HbF), o que melhora o quadro clínico e a qualidade de vida dos pacientes (CABRAL, 2019).

Devido à gravidade das manifestações clínicas e à considerável variabilidade nos quadros clínicos dos pacientes com AF, torna-se fundamental identificar precocemente marcadores genéticos que atuem como fatores moduladores das complicações relatadas. Isso pode ter um impacto significativo na melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes com essa condição (CABRAL, 2019).

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é demonstrar, através de uma revisão bibliográfica, a influência dos principais genes na modulação do quadro clínico de pacientes com anemia falciforme.

## **3 METODOLOGIA**

Este estudo de revisão narrativa de literatura foi conduzido em setembro de 2023. A pesquisa se baseou na análise de artigos completos obtidos a partir das bases de dados como Google Acadêmico, Scielo e Pubmed.

A busca dos artigos e a escolha dos descritores foram orientadas pelas seguintes questões de pesquisa: “Quais são os principais genes que afetam o quadro clínico da anemia falciforme?” e “Quais são os principais mecanismos de ação desses genes na melhoria do quadro clínico da anemia falciforme?”. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: “anemia falciforme”, “sickle cell anemia”, “quadro clínico”, e “fatores genéticos da anemia falciforme”.

Os filtros de busca empregados incluíram a seleção de artigos do tipo ensaio clínico, relato de caso e revisão de literatura. Além disso, foram considerados estudos científicos publicados nos últimos cinco anos, no período de 2018 a 2023. Inicialmente, a busca nas plataformas de pesquisa resultou em 105 artigos. Foram excluídos artigos que não estavam diretamente relacionados à temática abordada e que não estavam dentro do intervalo de datas especificado. Posteriormente, uma nova seleção foi feita com base na leitura dos resumos de cada artigo previamente selecionado na etapa anterior, resultando em um total de 16 artigos, publicados em inglês e português, que estavam diretamente relacionados aos objetivos desta revisão e, portanto, foram considerados adequados para a análise qualitativa das informações.

## **4 RESULTADOS**

As manifestações clínicas da AF variam consideravelmente de paciente para paciente, tornando a condição altamente individualizada. O diagnóstico precoce é crucial, uma vez que os sintomas podem surgir já no primeiro ano de vida. A AF é predominantemente caracterizada por eventos de vasoclusão causados pelas células falcizadas, que obstruem o fluxo sanguíneo, especialmente em vasos de pequeno calibre (GOMES, 2023; LETTRE, et al., 2018).

A doença se manifesta em diversos graus de intensidade da anemia hemolítica, com variabilidade subdividida em fatores ambientais e genéticos. A variabilidade genética envolve a expressão de genes que não estão diretamente relacionados à mutação genética subjacente da AF. Evidências sugerem que níveis de HbF, alfa talassemia e haplótipos associados ao gene da HbS podem atuar como moduladores genéticos, influenciando a gravidade da doença (LEAL, 2019).

Os genes envolvidos na formação das cadeias globínicas desempenham um papel crítico na regulação da síntese de hemoglobina. Mutações nessas regiões genômicas podem levar a variações na estrutura e função das proteínas, afetando a gravidade da doença. A tecnologia molecular avançada permitiu a identificação de diferentes haplótipos da AF, que desempenham um papel importante na modulação dos níveis de HbF e na gravidade dos sintomas (FERREIRA, 2019).

A família de genes KLF (Fatores semelhantes a Krüppel) consistem em proteínas que desempenham várias funções nas células, incluindo regulação da replicação e reparo do DNA. Essas proteínas se ligam a regiões específicas do DNA, modulando a expressão gênica e desempenhando um papel crítico na homeostase do organismo (GOMES, 2023; LETTRE, et al., 2018).

O gene BCL11A também é crucial na regulação da síntese de HbF, reprimindo a expressão do gene  $\gamma$ -globina. A inibição da BCL11A pode levar à indução da HbF e à melhoria da gravidade de doenças como a AF. Além disso, a região intergênica entre os genes HBS1L e MYB está associada aos níveis de HbF e às alterações clínicas na AF (LEAL, 2019).

Em resumo, a variabilidade na AF é influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos e não genéticos. A pesquisa em andamento busca compreender melhor como os genes, como os da família KLF, BCL11A e HBS1L-MYB, afetam a gravidade da doença e os níveis de HbF, proporcionando insights importantes para o manejo e tratamento mais eficazes da anemia falciforme (SILVA, 2018; LEAL, 2019).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta análise da literatura, examinamos vários estudos que abordaram o impacto dos genes na modulação do quadro clínico de pacientes com anemia falciforme. Destacamos especialmente os principais genes, como KLF, BCL11A e MYB, que foram identificados como atores-chave na regulação da produção de HbF, contribuindo para melhorar a condição clínica e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição. Futuros estudos têm o potencial de aprofundar nossa compreensão sobre a influência de outros genes nesse processo regulatório e seu papel em outras doenças relacionadas à falciformação das hemácias.

## REFERÊNCIAS

- BARROS, S. A. F.; ASSUNÇÃO, B. R.; SANTOS, C. C. D. Anemia Falciforme: Uma Revisão Acerca da Doença, Novos Métodos Diagnósticos e Tratamento. *REAS*, v. 21, n. 9, p. 856-863, 2017.
- CABRAL, C. H. K. Determinação de Haplótipos  $\beta$ S em Pacientes com Anemia Falciforme no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. 2019.
- FERREIRA, R. Recentes Avanços no Tratamento da Anemia Falciforme: Recent Advances in the Sickle Cell Anemia Treatment. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2020.
- GOMES, C. M. Revisão Bibliográfica: Anemia Falciforme e suas Consequências para Saúde. *Revista da Mostra de Iniciação Científica*, v. 1, n. 1, 2018.
- LEAL, A. S. "Polimorfismos Associados à Hemoglobina Fetal e Determinação Molecular da Co-herança com a Alfa Talassemia em Pacientes com Anemia Falciforme". 2019. Tese. Disponível em: [inserir URL]. Acesso em: 21 set. 2023.
- LETTRE, G.; SANKARAN, V. G.; BEZERRA, M. A.; ARAÚJO, A. S.; UDA, M.; SANNA, S.; CAO, A.; SCHLESSINGER, D.; COSTA, F. F.; HIRSCHHORN, J. N.; ORKIN, S. H. DNA Polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and Beta-Globin Loci Associate with Fetal Hemoglobin Levels and Pain Crises in Sickle Cell Disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Aug 19;105(33):11869-11874. doi: 10.1073/pnas.0804799105.
- SILVA, R. F. Atividade Farmacológica da Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme / Hydroxyurea Pharmacological Activity in Patients with Falciform Anemia. *Saúde em Foco*. p. 104-117, 2018.