

# Avanços em Genética Humana

um panorama do  
1º simpósio da LAGH

Paula Sandrin  
Rafael Guimarães  
Jaqueline Azevêdo  
Katarine Nascimento  
Mariana Lucena  
Luísa Sandrelly  
Maria Julia Alves  
Manuelle Miranda  
Heloísa Rigonatto  
Caio Barros

 **Editora  
IIDV**



# Avanços em Genética Humana

um panorama do  
1º simpósio da LAGH

Paula Sandrin Garcia  
Rafael Lima Guimarães  
Jaqueline de Azevêdo Silva  
Katarine Gabriely Aurista do Nascimento  
Mariana Silva Lucena  
Luísa Sandrelly de Barros Lima  
Maria Julia Alves de Melo  
Manuelle Alves Miranda  
Heloísa Casé Rigonatto  
Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Avanços em genética humana [livro eletrônico]: um  
panorama do 1º simpósio da LAGH. --  
Recife, PE: Instituto Internacional  
Despertando Vocações, 2024.  
PDF

Vários autores.

ISBN 978-65-88970-44-7

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7>

1. Biotecnologia 2. DNA - Análise 3. Epigenética  
4. Genética 5. Genética humana 6. Medicina e saúde.

24-212108

CDD - 616.042

Índices para catálogo sistemático:

1. Genética: Medicina 616.042

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

# **Avanços em Genética Humana: um panorama do 1º simpósio da LAGH**

## **Organizadores**

Paula Sandrin Garcia  
Rafael Lima Guimarães  
Jaqueline de Azevêdo Silva  
Katarine Gabriely Aurista do Nascimento  
Mariana Silva Lucena  
Luísa Sandrelly de Barros Lima  
Maria Julia Alves de Melo  
Manuelle Alves Miranda  
Heloísa Casé Rigonatto  
Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

## **Prefácio**

Os organizadores

## **Editoração e diagramação**

Mariana Almeida Ferreira Lima

## **Revisão**

Mariana Almeida Ferreira Lima

## **ISBN**

978-65-88970-44-7

## **DOI**

<https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7>

## **Editora**

Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

# Comissão organizadora

## 1º simpósio de Genética Humana da Liga Acadêmica de Genética Humana da UFPE (LAGH)

### Professores

Paula Sandrin Garcia

Professora Adjunta do Departamento de Genética da Universidade Federal do Pernambuco

Rafael Lima Guimarães

Professor Associado do Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco

Jaqueline de Azevêdo Silva

Professora Adjunta do Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco

### Presidência da LAGH

Katarine Gabriely Aurista do Nascimento

Mariana Silva Lucena

### Comissão de Eventos

#### Coordenação

Luísa Sandrelly de Barros Lima

#### Integrantes

Matheus Gomes Marques da Silva

Patrick de Lima Reis

Bruna Barros de Queiroz

Victor Gabriel Sousa de Moraes

Beatriz Amália de Lima Santos

Letícia Santos Vasconcelos

### Comissão de Comunicação

#### Coordenação

Maria Julia Alves de Melo

#### Integrantes

José Luiz Alves da Silva Santos

Maria Letícia Gomes de Almeida  
Evellyn Monique de Aceno Lima Lira  
Dheborá Letycia Barcelos da Silva  
Caio Victor Barros Gonçalves da Silva  
Gleicy Kelly Lima de Queiroz Andrade

## **Comissão de Administração**

### **Coordenação**

Manuelle Alves Miranda

### **Integrantes**

José Deiwson Mendonça da Silva  
Jobson Dutra da Silva  
Maria Hyslane da Silva Medeiros  
Thamiris Emanuely Monteiro de Lima Costa  
Beatriz Amália de Lima Santos  
Ana Carolina Machado Nascimento

## **Comissão Científica**

### **Coordenação**

Heloísa Casé Rigonatto

### **Integrantes**

Ana Beatriz Brayner de Abreu  
Caio Victor Barros Gonçalves da Silva  
Laís Macêdo Maciel  
Maria Julia Alves de Melo

## **Avaliadores**

### **Biotecnologia aplicada à genética humana**

Wlisses Henrique Veloso de Carvalho Silva  
Doutor em Biologia Aplicada à Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco

Maria Carolina dos Santos Guedes  
Mestra em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Esaú Simões da Silva  
Bacharel em Biomedicina pela Faculdade São Miguel

Thays Maria Costa de Lucena  
Mestra em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Pernambuco

### **Citogenética**

Juliana Vieira de Barros Arcoverde  
Doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Mayara Sabino Leite de Oliveira Duarte

Mestra em Biociências e Biotecnologia pelo Instituto Aggeu Magalhães e Especialista Genética e biologia molecular humana pela Universidade Federal de Pernambuco

### **Farmacogenética**

Braziliano Miguel da Silva Júnior

Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Werbson Lima Guaraná

Doutor em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Maria Carollayne Gonçalves Leite

Especialista em Urgência, Emergência e Trauma pela Universidade de Pernambuco e

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco

### **Genética e Epigenética**

Débora Elienai de Oliveira Miranda

Pós-doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco e Doutora em

Biociências e Biotecnologia em Saúde pelo Instituto Aggeu Magalhães - Fundação

Oswaldo Cruz

Henrique Fernando Lopes de Araújo

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco

Rebeca Micaela da Silva

Mestra em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Pernambuco

Larissa Santos Carneiro Gomes

Bacharel em Farmácia pelo Centro universitário Maurício de Nassau

### **Oncogenética**

José Pereira dos Santos Junior

Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Pernambuco e

Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida

Mariana Souza Bezerra Cavalcanti

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco

Renata Vitoria Bertoudo da Silva

Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco.

### **Genética forense**

Iverson Conrado Bezerra

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco

Maria Carollayne Gonçalves Leite

Especialista em Urgência, Emergência e Trauma pela Universidade de Pernambuco e

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco

# Prefácio

A Liga Acadêmica de Genética Humana (LAGH) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) surgiu há dois anos, motivada pelo desejo dos estudantes de se aprofundarem na área da Genética. Ainda em um contexto de ensino remoto, devido à pandemia de COVID-19, a impossibilidade de acesso aos laboratórios da Universidade impulsionou um grupo de cinco estudantes a buscar alternativas para aprofundar seu aprendizado. Foi então que, ao convidarem os professores Dra. Paula Sandrin Garcia e Dr. Rafael Lima Guimarães, foram dados os primeiros passos para a criação da Liga Acadêmica.

O que começou como uma pequena iniciativa rapidamente reuniu um grupo de cerca de 20 estudantes de diversas áreas da saúde. Sob a orientação dos professores, a LAGH começou a desenvolver uma rotina de atividades que integrava ensino, pesquisa e extensão. Através de aulas, palestras e seminários ministrados por especialistas, os estudantes tiveram a oportunidade de aprofundar seus conhecimentos em temas variados da Genética Humana. Esses encontros, realizados de forma virtual, revelaram-se vantajosos, pois permitiram a participação de estudantes de diferentes *campi* da UFPE, promovendo uma rica troca de experiências e saberes.

A liga não só conseguiu reunir estudantes de múltiplos *campi*, como também integrou alunos de diversos cursos da área da saúde. As ligas acadêmicas, tradicionalmente mais comuns nos cursos de medicina, têm se expandido para outras áreas, e a LAGH representa um exemplo dessa evolução. A diversidade de cursos entre os ligantes contribui para a expansão do movimento e enriquece as discussões e projetos desenvolvidos.

A extensão universitária, um dos pilares da LAGH, tem como princípio promover a integração da academia com a comunidade. Nesse espírito, além das atividades internas, realizamos visitas a escolas para dialogar e construir conhecimento com estudantes da educação básica. Também promovemos aulas virtuais, estendendo a informação para além das barreiras físicas e atingindo um público mais amplo. A interação com diferentes áreas do conhecimento, como Bioquímica, Biofísica,

Farmacologia, Estatística e Imunologia, evidenciou a interconexão necessária no fazer científico. Nesses dois anos, as interações proporcionadas pelas atividades nos conduziram a compreender que, para avançar na ciência, precisamos uns dos outros!

Foi dessa atmosfera de colaboração e coletividade que surgiu a ideia do I Simpósio de Genética Humana da LAGH. Observamos um interesse crescente pela Genética humana, e sentimos a necessidade de compartilhar nossos estudos e pesquisas com a comunidade científica. A ciência, para ser útil, precisa ser divulgada, e o simpósio se apresentou como meio para viabilizar divulgação científica, nesse contexto.

Realizado de forma inteiramente virtual nos dias 8, 9 e 10 de abril de 2024, o simpósio contou com a participação de especialistas renomados que ministraram quatro minicursos e seis palestras. Os minicursos abordaram temas fundamentais, como PCR em tempo real, bioinformática, cultivo celular e Citogenética humana aplicada ao diagnóstico clínico, ministrados por doutorandos, pós-doutorandos e pesquisadores de destaque. As palestras cobriram uma ampla gama de tópicos, desde Farmacogenética populacional até avanços em Genética forense, terapia gênica e Bioinformática aplicada, proporcionando aos participantes uma visão abrangente e interconectada da Genética humana.

Recebemos submissões de resumos de pesquisas, que foram rigorosamente avaliados, desses, trinta e um foram aprovados. Entre os resumos aprovados, três foram premiados e sete receberam menções honrosas, destacando a excelência e a inovação das pesquisas submetidas. Neste livro, o leitor encontrará, a cada capítulo, um dos resumos aprovados, classificados em seis eixos temáticos: Biotecnologia aplicada à Genética, Citogenética, Farmacogenética, Genética e Epigenética, Genética forense e Oncogenética. Essa diversidade de temas reflete a riqueza e a amplitude das investigações em Genética humana.

Esperamos que a leitura destes resumos sirva como um sólido arcabouço teórico para futuras pesquisas, estimulando a realização de novos estudos e fomentando ideias inovadoras. O simpósio foi uma construção colaborativa entre estudantes e professores, uma oportunidade para que os estudantes se tornassem atores principais de seu próprio processo educacional. A realização do Simpósio e escrita deste livro reforçam a importância da colaboração no avanço da ciência, evidenciando que a união de conhecimentos e esforços é essencial para o progresso científico.



# Sumário

## Eixo 1

### Biotecnologia aplicada à Genética

16

#### **CRISPR: Cas9: uma ferramenta promissora na terapia gênica para correção de mutações**

Luzia Virgínia da Silva | Jorge Rony dos Santos Dias | Cláudio Junyo dos Santos | Maysa Lohanna Barbosa Santos | Fábio Abel de Carvalho

19

#### **Diagnóstico e tratamento da hemofilia: uma sondagem de tecnologias desenvolvidas nos últimos 10 anos**

João Higino Ferreira de Souza | Ana Beatriz Joy Maciel Valdevino | Geovanna Ferreira do Nascimento Pinto | Amaro Antonio Silva Neto

21

#### **Explorando o potencial da *Leishmania tarentolae* como base para a construção de estratégias vacinais**

Micaela Evellin dos Santos Silva | Larissa Silva de Macêdo | Anna Jéssica Duarte Silva | Antonio Carlos de Freitas

24

#### **Inflamação no sistema nervoso decorrente da COVID-19 como fator fisiopatológico desmielinizante: um estudo *in silico***

Rosana Pereira Nobre de Lima

26

#### **Os avanços no tratamento da doença falciforme através da terapia gênica com CRISPR/CAS9**

Bruna Barros de Queiroz | Laís Macêdo Maciel | Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos | Caio Víctor Barros Gonçalves da Silva | Maria Júlia Brito Couto | Beatriz Santana Rocha

29

#### **Perspectivas da terapia gênica como alternativa para o tratamento da hemofilia A: uma revisão de literatura**

Eclesiastes Gean da Silva | Caio Víctor Barros Gonçalves da Silva | Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos | Laís Macêdo Maciel | Bruna Barros de Queiroz | Beatriz Santana Rocha

32

#### **Prospecção tecnológica de tratamentos para anemia falciforme**

Andreia Luzia de Sousa | Amaro Antônio Silva Neto

## Eixo 2

### Citogenética

35

#### **Leucemia mieloide crônica: aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento**

Juliana Renata da Silva Ferreira | Danyele Karla de Souza Silva | Gabriel Ferreira da Silva | Júlia Roberta da Silva Ferreira

37

#### **Técnica de micronúcleos com bloqueio de citocinese e suas variações para triagem de indivíduos expostos à radiação ionizante**

Caio Victor Barros Gonçalves da Silva | Ronald Mendes Leão | Júlio César Gomes da Silva | Raquel Cordeiro de Oliveira | Suy Hwang | Fabiana Farias de Lima

## Eixo 3

### Farmacogenética

41

#### **A Farmacogenética como ferramenta para aperfeiçoar e reduzir efeitos adversos do tratamento para depressão**

Victória Gomes de França Lima | Lucas Felipe de Melo Alcântara

44

#### **Efeito dos receptores N-Metil D-Aspartato na apresentação clínica do TDAH e seu potencial como alvo terapêutico**

Anna Beatriz de Oliveira Barbosa | Adja Maria de Melo Batista | Albean Santiago Cardoso Bezerra | Bruna Luiza Gomes Lopes da Silva | Victor Lucas Cavalcanti Fernandes da Silva | Dijanah Cota Machado

47

#### **Farmacogenética do gene DPYD na oncologia: perspectivas e aplicações clínicas**

Pedro Henrique Vicente de Andrade | Anna Jéssica Duarte Silva

49

#### **Farmacogenética do tramadol: investigação da interação entre CYP2D6 e a resposta individual aos medicamentos**

Katarine Gabriely Aurista do Nascimento | Gleicy Kelly Lima de Queiroz Andrade | Thatyana de Souza Silva | Emilly de Souza Cordeiro | Ana Jhoice de Santana Ferreira

52

**Polimorfismos no gene SLCO1B1: associação à variabilidade farmacocinética da rifampicina no tratamento da Tuberculose**

Heloiza Cristina Soares Ferreira | Maríllya Morais da Silva | Jaqueline Soares da Silva | Werbson Lima Guaraná

54

**Impacto de polimorfismos genéticos no citocromo P450 na resposta ao tratamento do transtorno depressivo maior (TDM)**

Gabriel Ferreira da Silva | Danyele Karla de Souza Silva | Júlia Roberta da Silva Ferreira | Juliana Renata da Silva Ferreira

## **Eixo 4**

### **Genética e Epigenética**

57

**A importância dos moduladores genéticos na regulação das complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme de Pernambuco**

Laís Macêdo Maciel | Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos | Bruna Barros de Queiroz | Caio Victor Barros Gonçalves da Silva | Gabriela da Silva Arcanjo | Marcos André Cavalcanti Bezerra

60

**A influência da co-herança com a alfa talassemia em pacientes pediátricos com anemia falciforme**

Letícia Eduarda de Oliveira<sup>1</sup>(Autor principal); Alexandre Henrique Lima dos Santos<sup>1</sup>; Gabriela Silva Arcanjo<sup>2</sup>; Marcos André Cavalcanti Bezerra

62

**Análise da expressão do gene MYD88 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**

Mariana Silva Lucena<sup>1</sup>; Maria Julia Alves de Melo<sup>2</sup>; Emanuel Victor Batista Wanderley<sup>3</sup>; Paula Sandrin Garcia<sup>4</sup>; Denise de Queiroga Nascimento

65

**Análise dos padrões evolutivos do gene da Interleucina 10 (IL-10) humana**

Vitória Giovanna de Souza Cassiano Moura<sup>1</sup>; Nara Suzy Aguiar de Freitas<sup>2</sup>; Maria de Mascena Diniz Maia

68

**Exossomas: uma nova abordagem para o diagnóstico precoce e eficaz do câncer**

João Gabriel Barbosa de Luna | João Guilherme Souza Oliveira | Isadora Bandeira de Luna Paes Barreto Brennand | Rhaissa Idalina Mendonça Ferreira | Yuri Mateus Garcia da Silva | Iverson Conrado Bezerra

71

**Explorando as marcas Epigenéticas da esquizofrenia**

Vitória Pereira Barbosa

73

**O papel dos genes B-MYB e C-MYB na hematopoiese humana**

Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos | Laís Macêdo Maciel | Caio Victor Barros Gonçalves da Silva | Bruna Barros de Queiroz | Pedro Henrique Bezerra Fontes | Gabriela da Silva Arcanjo

76

**Polimorfismos do inflamassoma NLRP3 e sua contribuição na susceptibilidade da coinfeção TB-HIV**

João Guilherme Souza Oliveira | Kleyverson Feliciano dos Santos | Isadora Bandeira de Luna Paes Barreto Brennand | João Gabriel Barbosa de Luna | Wlisses Veloso Carvalho Silva

79

**Prevalência da anemia falciforme em Pernambuco entre os anos de 2018 a 2023**

Thamiris Emanuely Monteiro de Lima Costa | Maria Julia Alves de Melo | Daniel Tarciso Martins Pereira

## **Eixo 5**

### **Genética forense**

82

**Explorando bancos de dados genéticos na investigação criminal: avanços e desafios**

Maysa Lohanna Barbosa Santos | Jorge Rony dos Santos Dias | Cláudio Junyo dos Santos | Luzia Virgínia da Silva | Fábio Abel de Carvalho

85

**Metilação de DNA como marcador na estimativa de idade forense em amostras de sangue: uma revisão de literatura**

Maria Julia Alves de Melo | Mariana Silva Lucena | Thamiris Emanuely Monteiro de Lima Costa | Thatyana de Souza Silva | João Paulo de Lucena Laet

## **Eixo 6**

### **Oncogenética**

89

**Estratégia voltamétrica baseada em nanopartículas de prata para diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda**

Gabrielly Pinto da Costa | Sevy Reis Dias Egydio de Oliveira | Leony Soares de Oliveira | Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva | César Augusto Souza de Andrade | Maria Danielly Lima de Oliveira

92

**Explorando a proteína P53 e sua importância no contexto do câncer**

Júlia Roberta da Silva Ferreira | Danyele Karla de Souza Silva | Gabriel Ferreira da Silva | Juliana Renata da Silva Ferreira

94

**Leucemia promielocítica aguda: desafios e diagnósticos**

Víctor Gabriel Sousa de Moraes | Rialysson Araujo Ramos | Letícia Santos Vasconcelos | Beatriz Amália de Lima Santos | Katarine Gabriely Aurista do Nascimento | Valécia de Cassia Mendonça da Costa

96

**OncoGenSUS: avaliando a complexidade genômica do câncer hereditário em pacientes de Pernambuco**

João Luiz de Lemos Padilha Pitta | Beatriz Souza Toscano de Melo | Gabriel da Luz Wallau | Luydson Richardson Silva Vasconcelos | Joselito Sobreira Filho | Vandrê Cabral Gomes Carneiro | Túlio de Lima Campos

99

**Regulação transcricional mediada por NPM1 da via de sinalização  $\beta$ -catenina observada em rede de interação proteína-proteína na leucemia mieloide aguda**

Lucas Nascimento Ribeiro | Antonio Carlos de Freitas | Pedro Luiz de França Neto | Marisa Salvi | Vanessa Emanuelle Pereira Santos

# Eixo 1

## Biotecnologia aplicada à Genética



# CRISPR: Cas9: uma ferramenta promissora na terapia gênica para correção de mutações

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.16-18>

## Luzia Virgínia da Silva

Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro Universitário União das Américas

## Jorge Rony dos Santos Dias

Especialista em Saúde Pública, Faculdade Venda Nova do Imigrante

## Cláudio Junyo dos Santos

Especialista em Farmacologia Clínica, Faculdade Serra Geral

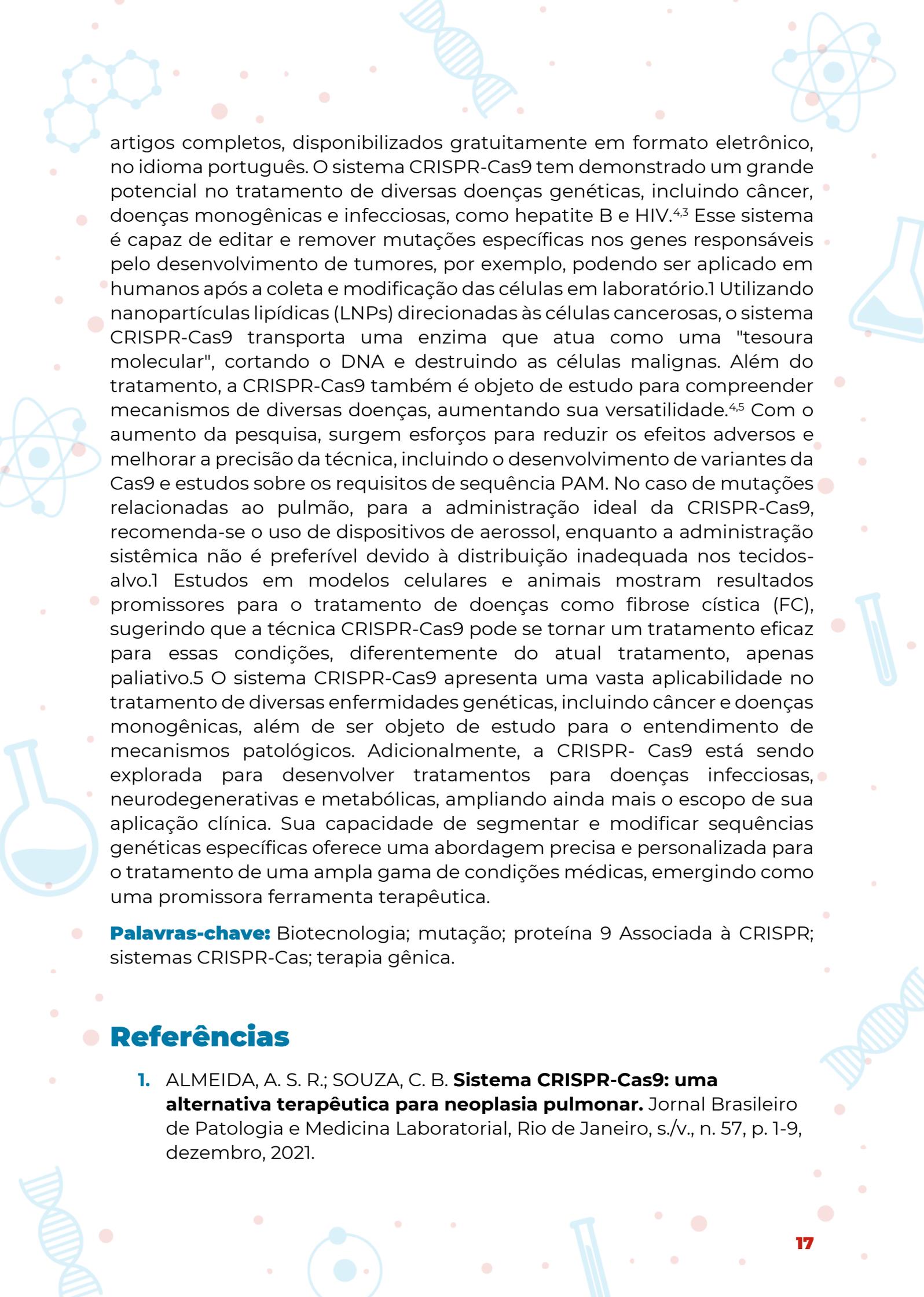
## Maysa Lohanna Barbosa Santos

Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e de Outras Doenças Virais, Fundação Oswaldo Cruz Mato Grosso do Sul

## Fábio Abel de Carvalho

Mestrando em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade de Pernambuco

A terapia genética, manipulação, edição do genoma humano, assim como ativação, inibição, reparo ou correção de um locus do DNA, estão se tornando cada vez mais tangíveis, à medida que avanços significativos na tecnologia, ciência e medicina são alcançados. Este progresso é especialmente notável com a descoberta da região do genoma das bactérias, denominada *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR-Cas9), responsável pelo mecanismo de defesa contra elementos invasores.<sup>2</sup> Permitindo a substituição de seções específicas da cadeia de DNA, a técnica possibilita a correção de erros genéticos ou introdução de características benéficas, podendo ainda inibir ou ativar determinados códons, conforme desejado pelo profissional.<sup>1</sup> A presente pesquisa objetiva investigar e analisar a eficácia, segurança e potencial terapêutico da técnica CRISPR-Cas9 como uma ferramenta promissora na terapia gênica para correção de mutações, visando contribuir para o avanço do conhecimento científico e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para doenças genéticas. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura realizada através de artigos eletrônicos depositados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde, no período de 2020 a 2024, utilizando os descritores: “Biotecnologia”, “Mutação”, “Proteína 9 Associada à CRISPR”, “Sistemas CRISPR-Cas” e “Terapia Gênica”. Foram priorizados

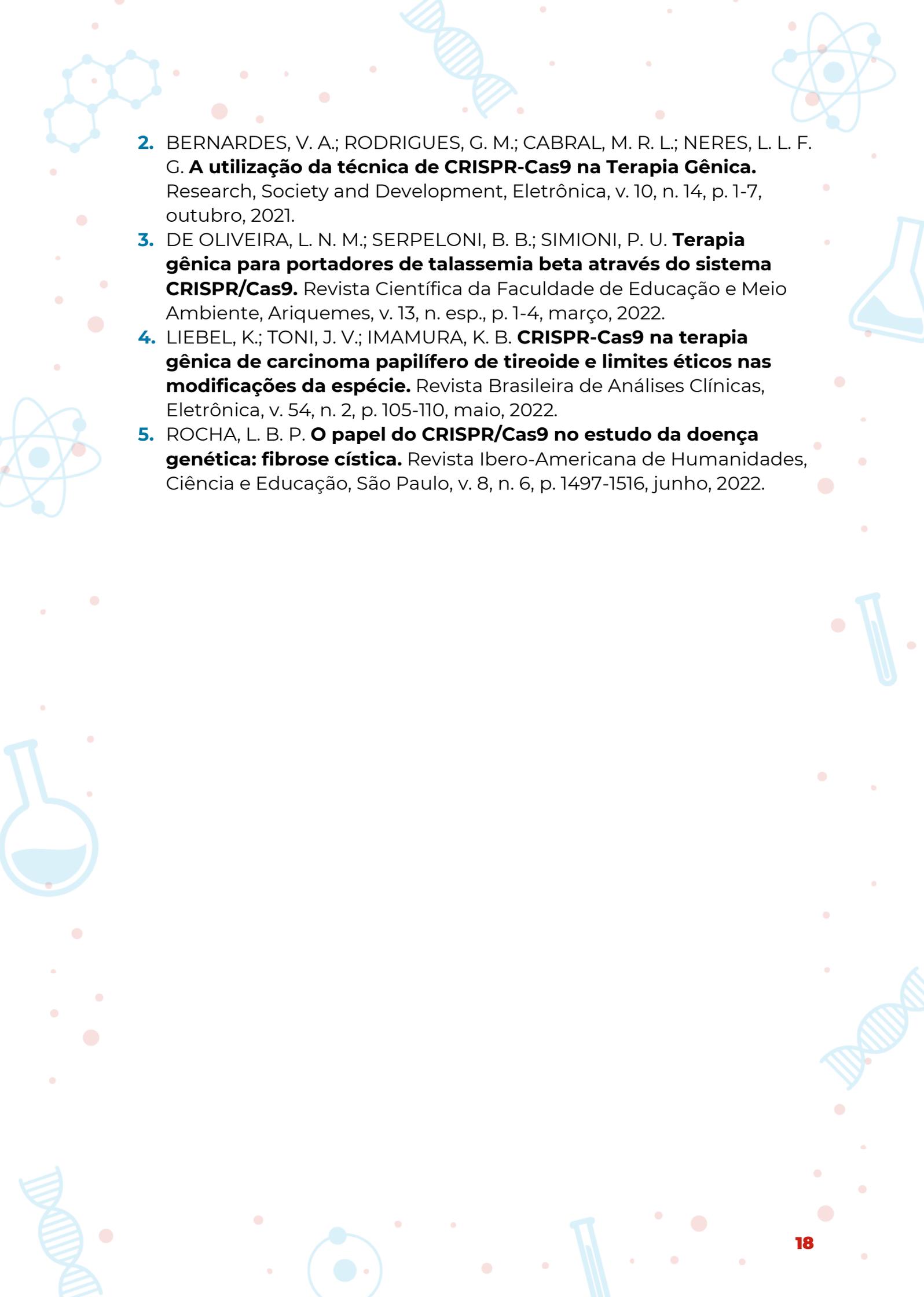


artigos completos, disponibilizados gratuitamente em formato eletrônico, no idioma português. O sistema CRISPR-Cas9 tem demonstrado um grande potencial no tratamento de diversas doenças genéticas, incluindo câncer, doenças monogênicas e infecciosas, como hepatite B e HIV.<sup>4,3</sup> Esse sistema é capaz de editar e remover mutações específicas nos genes responsáveis pelo desenvolvimento de tumores, por exemplo, podendo ser aplicado em humanos após a coleta e modificação das células em laboratório.<sup>1</sup> Utilizando nanopartículas lipídicas (LNPs) direcionadas às células cancerosas, o sistema CRISPR-Cas9 transporta uma enzima que atua como uma "tesoura molecular", cortando o DNA e destruindo as células malignas. Além do tratamento, a CRISPR-Cas9 também é objeto de estudo para compreender mecanismos de diversas doenças, aumentando sua versatilidade.<sup>4,5</sup> Com o aumento da pesquisa, surgem esforços para reduzir os efeitos adversos e melhorar a precisão da técnica, incluindo o desenvolvimento de variantes da Cas9 e estudos sobre os requisitos de sequência PAM. No caso de mutações relacionadas ao pulmão, para a administração ideal da CRISPR-Cas9, recomenda-se o uso de dispositivos de aerossol, enquanto a administração sistêmica não é preferível devido à distribuição inadequada nos tecidos-alvo.<sup>1</sup> Estudos em modelos celulares e animais mostram resultados promissores para o tratamento de doenças como fibrose cística (FC), sugerindo que a técnica CRISPR-Cas9 pode se tornar um tratamento eficaz para essas condições, diferentemente do atual tratamento, apenas paliativo.<sup>5</sup> O sistema CRISPR-Cas9 apresenta uma vasta aplicabilidade no tratamento de diversas enfermidades genéticas, incluindo câncer e doenças monogênicas, além de ser objeto de estudo para o entendimento de mecanismos patológicos. Adicionalmente, a CRISPR-Cas9 está sendo explorada para desenvolver tratamentos para doenças infecciosas, neurodegenerativas e metabólicas, ampliando ainda mais o escopo de sua aplicação clínica. Sua capacidade de segmentar e modificar sequências genéticas específicas oferece uma abordagem precisa e personalizada para o tratamento de uma ampla gama de condições médicas, emergindo como uma promissora ferramenta terapêutica.

**Palavras-chave:** Biotecnologia; mutação; proteína 9 Associada à CRISPR; sistemas CRISPR-Cas; terapia gênica.

## Referências

1. ALMEIDA, A. S. R.; SOUZA, C. B. **Sistema CRISPR-Cas9: uma alternativa terapêutica para neoplasia pulmonar.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, s./v., n. 57, p. 1-9, dezembro, 2021.

- 
2. BERNARDES, V. A.; RODRIGUES, G. M.; CABRAL, M. R. L.; NERES, L. L. F. G. **A utilização da técnica de CRISPR-Cas9 na Terapia Gênica.** Research, Society and Development, Eletrônica, v. 10, n. 14, p. 1-7, outubro, 2021.
  3. DE OLIVEIRA, L. N. M.; SERPELONI, B. B.; SIMIONI, P. U. **Terapia gênica para portadores de talassemia beta através do sistema CRISPR/Cas9.** Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, v. 13, n. esp., p. 1-4, março, 2022.
  4. LIEBEL, K.; TONI, J. V.; IMAMURA, K. B. **CRISPR-Cas9 na terapia gênica de carcinoma papilífero de tireoide e limites éticos nas modificações da espécie.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, Eletrônica, v. 54, n. 2, p. 105-110, maio, 2022.
  5. ROCHA, L. B. P. **O papel do CRISPR/Cas9 no estudo da doença genética: fibrose cística.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciência e Educação, São Paulo, v. 8, n. 6, p. 1497-1516, junho, 2022.

# Diagnóstico e tratamento da hemofilia: uma sondagem de tecnologias desenvolvidas nos últimos 10 anos

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.19-20>

## João Higino Ferreira de Souza

Graduando de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco

## Ana Beatriz Joy Maciel Valdevino

Graduando de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco

## Geovanna Ferreira do Nascimento Pinto

Graduando de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco

## Amaro Antonio Silva Neto

Pós-graduando em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Santa Cruz

A Hemofilia é uma doença genética rara ligada ao cromossomo X, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino. Essa doença é causada pela deficiência de um dos fatores de coagulação do sangue. Ela é classificada em Hemofilia tipo A, quando o indivíduo não possui o fator de coagulação VIII, e Hemofilia do tipo B, quando o indivíduo não possui o fator de coagulação IX. Há 251.160 pessoas diagnosticadas com Hemofilia no mundo (World Federation of Hemophilia, 2022). Existem cerca de 13.618 pessoas com Hemofilia no Brasil, majoritariamente portadores de Hemofilia do tipo A (Brasil, 2022). O tratamento é feito pela reposição dos fatores VIII e IX insuficientes, o que previne e auxilia no controle de hemorragias (Colombo; Zanusso, 2013). Todavia, apesar do tratamento profilático ser utilizado regularmente, ele ainda requer aplicações intravenosas frequentes em casos mais graves e isto pode favorecer a ocorrência de trombozes (Sayago; Lorenzo, 2020). Mediante isso, este trabalho visou fazer um levantamento das tecnologias desenvolvidas para o tratamento e diagnóstico da Hemofilia nos últimos dez anos. Para isso, uma prospecção tecnológica dos pedidos de patentes foi realizada na base de dados nacional do Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), e nos bancos de dados do *European Patent Office* (EPO) e da *World Intellectual Property Organization* (WIPO). O levantamento foi realizado no dia 19/03/2023 e os descritores empregados nas buscas foram “Hemofilia” (*Hemophilia*), “Hemofilia AND tratamento” (*Hemophilia AND treatment*) e “Hemofilia AND

diagnóstico” (*Hemophilia AND diagnosis*). Foram considerados apenas os documentos depositados entre 2015 e 2024, e que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. Ao todo foram encontrados 4.386 documentos. O WIPO foi o banco de dados com o maior número de pedidos depositados, com 3.226 documentos, e o INPI localizou o menor número de documentos, com apenas 173 pedidos. “Hemofilia” foi a palavra-chave que encontrou o maior número de patentes, com um total de 3.066 documentos. Os documentos encontrados no WIPO com os termos “*Hemophilia AND treatment*” e “*Hemophilia AND diagnosis*” foram analisados quanto ao país depositante, ano de depósito e conforme a Classificação Internacional de Patentes (CIP). Estados Unidos e China são os países que detêm o maior número de patentes relacionadas ao tratamento e ao diagnóstico da Hemofilia, respectivamente. Dois mil e vinte e dois foi o ano que recebeu o maior número de documentos relacionados ao tratamento da Hemofilia. Dois mil e vinte e dois mil e vinte e um foram os anos em que mais houve depósito de patentes relacionadas ao diagnóstico dela. Das subcategorias da CIP, a mais abundante foi A61K, referente à ciência médica ou veterinária/higiene. De maneira geral, os países que apresentam nível alto de investimento em tecnologia detêm mais pedidos de patentes, como Estados Unidos e China. Apesar do número de casos no Brasil, o país não ocupa um lugar significativo no *ranking* de depósito de patentes. Sendo assim, nota-se que é necessário um maior investimento no setor de pesquisa e desenvolvimento nacional visando a elaboração de novas tecnologias e/ou fármacos capazes de tratar a Hemofilia no país.

**Palavras-chave:** Hematopatologia; patentes; saúde humana.

## Referências

1. COLOMBO, Roberta. **Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento**. Infarma Ciências Farmacêuticas. v. 25, n. 3, p. 155-162, 2013.
2. SAYAGO, Mariana. **O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde**. Interface-Comunicação, Saúde, Educação, v. 24, p. e180722, 2020.
3. BRASIL, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Dados Coagulopatias Hereditárias 2022**. Ministério da Saúde. p. 2-4. dezembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/dados-e-informacoes/dados-perfil-coagulopatias-hereditarias-brasil-2013-2022>. Acesso em: 22 mar. 2024.
4. **World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2022**. World Federation of Hemophilia. p. 3-12, 2023. Disponível em: [pdf-2399.pdf \(wfh.org\)](https://www.wfh.org/pdf-2399.pdf) Acesso em: 23 mar. 2024



# Explorando o potencial da *Leishmania tarentolae* como base para a construção de estratégias vacinais

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.21-23>

## Micaela Evellin dos Santos Silva

Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

## Larissa Silva de Macêdo

Doutora em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

## Anna Jéssica Duarte Silva

Doutora em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

## Antonio Carlos de Freitas

Doutor em Ciências Biológicas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

A *Leishmania tarentolae* é um microrganismo eucariótico com um grande potencial para ser utilizado como ferramenta biotecnológica<sup>1,2</sup>. Trata-se de um parasita de répteis, que apresenta semelhanças com espécies patogênicas de *Leishmania spp.*<sup>2,3</sup>. Apesar disso, não é considerado patogênico para humanos e outros mamíferos. O sistema de expressão baseado em *L. tarentolae* possui diversas vantagens em relação a sistemas procariotos, apresentando baixo custo, pode ser empregado em larga escala na indústria e oferece uma gama diversa de modificações pós-traducionais, incluindo formações de pontes de sulfeto e padrões de glicosilação semelhantes aos de humanos<sup>1,2,4</sup>. Dessa forma, o sistema pode ser explorado para a produção de proteínas recombinantes aplicáveis ao desenvolvimento de vacinas<sup>2,3</sup>. Nesse contexto, o trabalho tem como objetivo analisar de maneira crítica as possibilidades de aplicação da *L. tarentolae* como plataforma vacinal. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, através da análise de artigos científicos obtidos por meios eletrônicos nos bancos de dados SciELO, PubMed e Science Direct, publicados nos últimos 5 anos (2019 a 2023), tendo como idioma principal o inglês. Os descritores utilizados foram “*Leishmania tarentolae*”, “*Expression system*” e “*Vaccine platform*”. Para a elaboração do trabalho foram realizadas as seguintes etapas: definição do tema, estabelecimento dos parâmetros de inclusão e exclusão dos artigos, coleta de dados e posterior análise dos artigos obtidos e selecionados. Por fim, os resultados foram discutidos objetivando a

apresentação da revisão. Diversos estudos apontam *L. tarentolae* como um possível candidato a veículo vacinal, utilizando variadas abordagens<sup>1,3</sup>. Uma das possibilidades é que o patógeno possa ser utilizado para desenvolver vacinas contra leishmanioses humanas e caninas, devido à reatividade cruzada imunológica ou ser modificado para expressar antígenos de outras espécies patogênicas<sup>5</sup>. Há também a possibilidade de sua utilização como modelo direcionado a imunoterapia contra o câncer, estudos baseados em oncovírus, como o papilomavírus humano, já foram relatados e se mostraram capazes de elucidar respostas tanto para o perfil humoral quanto celular<sup>4</sup>. Além disso, *L. tarentolae* surge como um candidato ideal para ser utilizado como veículo vacinal, já que o protozoário pode ser reconhecido pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), combinado à potencial polarização da resposta imune para o perfil Th1, que não se replica nas APCs e é eliminado rapidamente após a infecção<sup>4</sup>. Apesar dessas potenciais aplicações, *L. tarentolae* ainda não é um microrganismo bem elucidado em relação ao seu ciclo biológico e sua transmissão<sup>1</sup>. Em conclusão, é possível notar a diversidade de campos de aplicação onde o sistema de expressão a partir de *L. tarentolae* pode ser explorado. Porém, a falta de estudos sobre sua biologia impede que seja mais amplamente utilizado em saúde. É evidente que o microrganismo é capaz de se tornar uma das principais escolhas para a produção de proteínas recombinantes, especialmente se levadas em consideração suas vantagens como sistema de expressão, bem como modelo de referência em estudos anti-*Leishmania*.

**Palavras-chave:** *Leishmania tarentolae*; sistema de expressão eucarioto; proteína recombinante; profilaxia; imunoterapia.

## Referências

1. KLATT, S.; Simpson L, Maslov DA, Konthur Z. ***Leishmania tarentolae*: Taxonomic classification and its application as a promising biotechnological expression host**. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 13, n. 7, p. e0007424, julho, 2019.
2. MENDOZA-ROLDAN, JA.; Votýpka J, Bandi C, Epis S, Modrý D, Tichá L, Volf P, Otranto D. ***Leishmania tarentolae*: A new frontier in the epidemiology and control of the leishmaniases**. Transboundary and Emerging Diseases, v. 69, n. 5, p. e1326-e1337, agosto, 2022.
3. VAROTTO-BOCCAZZI, I.; Manenti A, Dapporto F, Gourlay LJ, Bisaglia B, Gabrieli P, Forneris F, Faravelli S, Bollati V, Rubolini D, Zuccotti G, Montomoli E, Epis S, Bandi C. **Epidemic preparedness—*Leishmania tarentolae* as an easy-to-handle tool to produce antigens for viral**

**diagnosis: Application to COVID-19.** *Frontiers in microbiology*, v. 12:736530, dezembro, 2021.

4. BANDI, C.; Mendoza-Roldan JA, Otranto D, Alvaro A, Louzada-Flores VN, Pajoro M, Varotto-Boccazzi I, Brilli M, Manenti A, Montomoli E, Zuccotti G, Epis S. ***Leishmania tarentolae*: a vaccine platform to target dendritic cells and a surrogate pathogen for next generation vaccine research in leishmaniases and viral infections.** *Parasites & Vectors*, v. 16, n. 1, p. 35, janeiro, 2023.
5. SHOKOUHY, M.; Sarvnaz H, Taslimi Y, Lajevardi MS, Habibzadeh S, Mizbani A, Shekari F, Behbahani M, Torrecilhas AC, Rafati S. **Isolation, characterization, and functional study of extracellular vesicles derived from *Leishmania tarentolae*.** *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 12:921410, agosto, 2022.

# Inflamação no sistema nervoso decorrente da COVID-19 como fator fisiopatológico desmielinizante: um estudo *in silico*

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.24-25>

**Rosana Pereira Nobre de Lima**

Mestranda pelo Programa de Pós graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Recife, PE

Durante a pandemia de COVID-19, diversas patologias foram citadas como consequência da doença, dentre elas, foram citadas manifestações neurológicas, desde leves, como a anosmia, a graves, como doenças desmielinizantes<sup>1,3</sup>. A possibilidade de a COVID-19 estar relacionada à desmielinização tem sido demonstrada em alguns relatos de casos<sup>3</sup>. Esse fato é preocupante, pois doenças desmielinizantes são extremamente debilitantes e, até o momento, incuráveis. Dessa forma, o presente estudo visa compreender o mecanismo patogênico do SARS-CoV2 no sistema nervoso pela indução da desmielinização mediante a regulação de genes. Para realização do estudo, obtivemos dados de conjunto de genes diferencialmente expressos (DEGs) na COVID-19 e na doença desmielinizante esclerose múltipla (EM), a partir do banco de dados Expression Atlas, sendo selecionado os genes superexpressos. Para visualizar como os genes de cada conjunto de dados interagem entre si, uma rede de interação proteína-proteína foi importada utilizando pluing String-App no programa Cytoscape versão 3.9, enquanto um enriquecimento funcional das redes, a partir dos dados do gene ontology, foi realizado através do String Enrichment. Verificamos que três genes desregulados são comuns em ambas doenças (S100A8, S100A13 e IGKV4-1). Encontramos uma grande associação entre a EM e termos relacionados com o ciclo viral e com a regulação da defesa antiviral, corroborando com a hipótese de que a invasão do vírus no sistema nervoso central (SNC) está relacionada a essa doença. Os dados sugerem convergência em ambas doenças em alguns processos biológicos, muitos deles relacionados aos genes encontrados como a quimiotaxis de neutrófilos, resposta pró-inflamatória, inativação da resposta imunológica, resposta de defesa a organismo e resposta celular, podendo ser indício da desmielinização em ambas enfermidades, quando se refere a infecção neural pelo COVID-19, pois no recrutamento de células em processo apoptótico, a resposta a estímulos

irá ocorrer de maneira semelhante. Quanto aos genes, dos três compartilhados entre a EM e a COVID-19, dois deles, pertencentes à família S100, se mostraram relevantes. O gene S100A12 atua no processo pró-inflamatório, e resposta pró-apoptótica<sup>2</sup>. Em pessoas com comorbidades que resultam em processos inflamatórios exacerbados, o S100A8 se encontra em níveis elevados; Imunócitos e células em lesões locais são as principais fontes dessa proteína que está extremamente elevada em doenças degenerativas<sup>4</sup>. Além disso, o S100A8 corresponde a uma grande característica do envelhecimento em tecidos de mamíferos, inclusive no SNC, podendo estar envolvido na inflamação relacionada à idade<sup>4</sup>. Essas evidências explicam a razão de pessoas mais idosas e aquelas com algum tipo de comorbidade, desde diabetes a doenças neurodegenerativas, serem mais propensas a desenvolverem danos neurais, incluindo os desmielinizantes semelhantes aos da EM. O SARS-CoV-2 acaba tendo um maior neurotropismo nesses casos. De acordo com as evidências apresentadas, concluímos que a convergência de genes e processos biológicos entre a COVID-19 e EM é mais um indício de que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ocasionar desmielinização associada ao desenvolvimento ou piora de quadros desmielinizantes.

**Palavras-chave:** COVID-19; desmielinização; inflamação.

## Referências

1. ABDEL AZIM, G. S. & OSMAN, M. A. **Neurological manifestations in mild and moderate cases of COVID-19.** The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery, v. 57, n. 1, p. 109, 2021.
2. GOYETTE, J. & GECZY, C. L. **Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function.** Amino acids, v. 41, n. 4, p. 821–842, 2011.
3. MOORE, L. *et al.* **A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection.** eNeurologicalSci, v. 22, n. 100299, p. 100299, 2021.
4. WANG, S. *et al.* **S100A8/A9 in inflammation.** *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 1298, 2018.

# Os avanços no tratamento da doença falciforme através da terapia gênica com CRISPR/CAS9

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.26-28>

## **Bruna Barros de Queiroz**

Universidade Federal de Pernambuco, Graduanda em Biomedicina, Recife, Brasil

## **Laís Macêdo Maciel**

Universidade Federal de Pernambuco, Graduanda em Biomedicina, Recife, Brasil

## **Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos**

Universidade Federal de Pernambuco, Graduando em Biomedicina, Recife, Brasil

## **Caio Victor Barros Gonçalves da Silva**

Universidade Federal de Pernambuco, Graduando em Biomedicina, Recife, Brasil

## **Maria Júlia Brito Couto**

Universidade Federal de Pernambuco, Graduanda em Biomedicina, Recife, Brasil

## **Beatriz Santana Rocha**

MSc em Engenharia Biomédica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

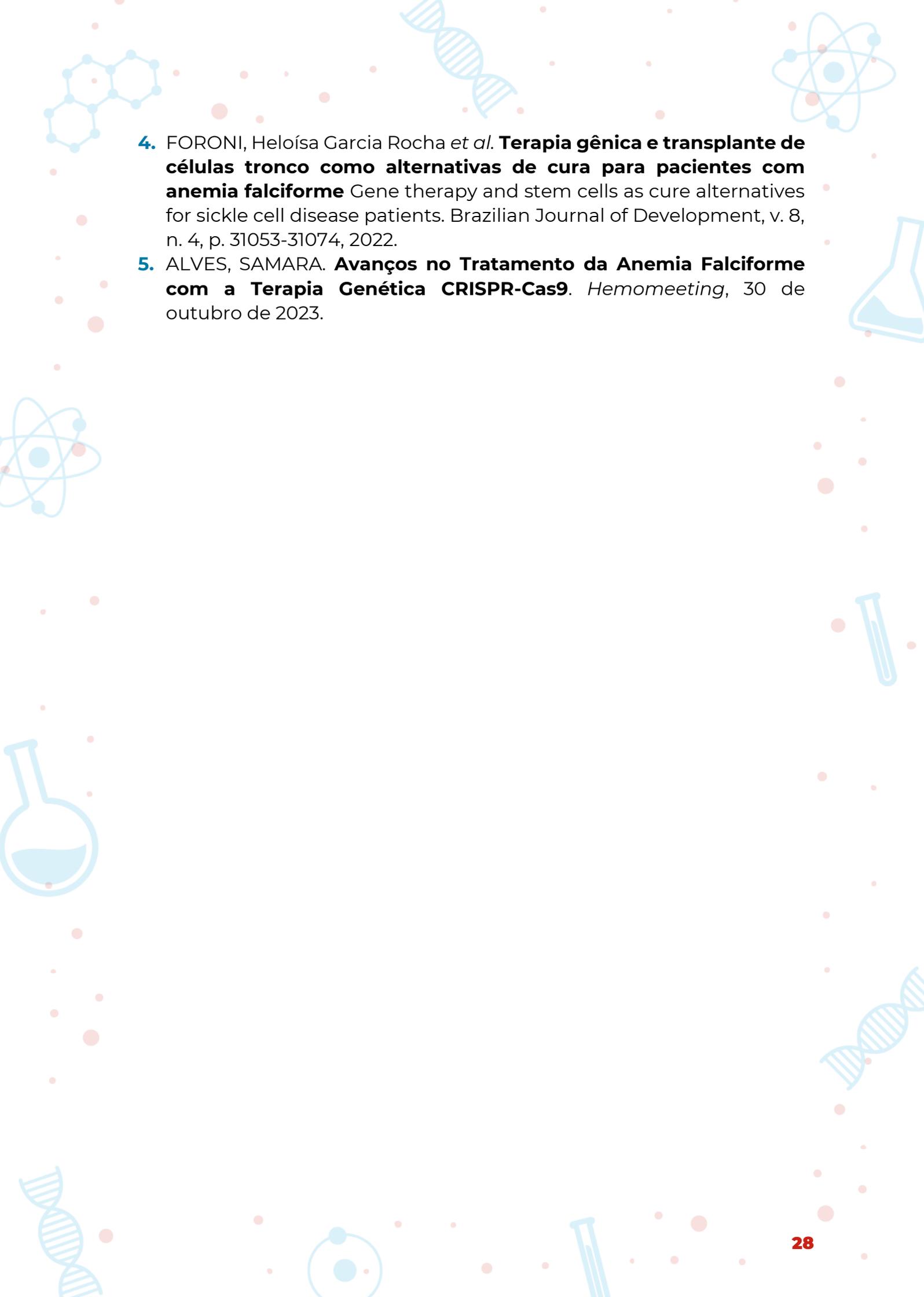
A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia causada por uma mutação estrutural hereditária na formação das cadeias globínicas<sup>1</sup>. Essa alteração ocorre por uma mutação pontual A/T na posição 6 do gene da  $\beta$  globina, causando a troca do aminoácido ácido glutâmico pela valina, resultando na síntese da cadeia variante bS globina, que compõe a Hemoglobina S (HbS)<sup>2</sup>. A baixa tensão de oxigênio leva à polimerização da HbS, mudando a estrutura da hemácia, inicialmente bicôncava, para falciforme, facilitando a agregação, resultando em oclusão vascular, hipóxia, risco de AVC, esplenomegalia, úlceras e infarto tecidual, o que promove crises de dor frequente em pacientes com DF<sup>3</sup>. A hemoglobina fetal (HbF) é composta por 2 cadeias alfa e 2 cadeias gama, sendo intensamente expressa no período fetal até o sexto mês de vida. Posteriormente, há uma diminuição da cadeia gama e um aumento da cadeia beta, a fim de elevar a síntese da hemoglobina A<sub>4</sub>. O tratamento é realizado com Hidroxiuréia, que eleva os níveis de HbF, aliviando a clínica do paciente, mas há um risco de lesões cutâneas e alopecia. A transfusão sanguínea também é uma possibilidade, porém, é limitado à disponibilidade de doadores compatíveis e ainda há um

risco de aloimunização, agravando o quadro clínico dos pacientes<sup>3</sup>. Com isso, a técnica de CRISPR/CAS9 tem se destacado como ferramenta alternativa de edição precisa de genes, sendo capaz de corrigir o dano original advindo da doença<sup>5</sup>. Essa técnica pode ser aplicada como terapia gênica para diminuir os sintomas da doença e melhorar o quadro clínico e qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste estudo é avaliar a abordagem terapêutica da edição gênica por CRISPR/CAS9 para a DF. Nesse sentido, foram realizadas buscas de artigos no Google Acadêmico e SciELO, utilizando como descritores: “Doença Falciforme”, “Terapia Gênica” e “CRISPR/CAS9”. Os critérios de escolha foram artigos e trabalhos experimentais escritos em inglês e português, publicados entre 2020 e 2023. O gene BCL11A, localizado no cromossomo 2, codifica uma proteína repressora da expressão da gama globina, logo, diminui a síntese de HbF. A terapia gênica CRISPR/CAS9 insere células CD34+, previamente coletadas da medula do paciente e modificadas com vetor, que atuam na clivagem do sítio de ligação GATA<sup>1</sup>, uma região intensificadora da linhagem eritróide do gene BCL11A<sup>4</sup>. Dessa forma, há um impedimento da sua ligação, o que minimiza a expressão do gene. Os artigos selecionados demonstraram que a tecnologia CRISPR/CAS9 corrigiu a mutação e elevou os níveis de HbF<sup>2</sup>. Alves e colaboradores (2023) submeteram pacientes a essa terapia, apresentando um aumento significativo da HbF após 3 meses, além de redução de crises vaso-oclusivas<sup>5</sup>. No entanto, é uma técnica com alto custo e complexa, além de ser necessário encontrar um vetor adequado para transportar o CRISPR/CAS9. Portanto, a terapia gênica com CRISPR/CAS9 é bastante promissora para DF, ainda sendo necessários mais estudos para concretizar a eficácia e segurança dessa estratégia, e assim ampliar o seu uso à nível global<sup>1</sup>.

**Palavras-chave:** hemoglobina S; terapia gênica; BCL11A.

## Referências

1. Machuca, BP, e JVDS Bianchi. **Os benefícios da aplicação da terapia gênica CRISPR/Cas9 na anemia falciforme.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, vol. 44, outubro de 2022, p. S604–05. *ScienceDirect*.
2. Mataveia, Elly Raquelina Flor. **Aplicabilidade clínica da técnica CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) no tratamento da anemia falciforme: uma revisão integrativa.** dezembro de 2020.
3. Rós, FA, et al. **Ensaio clínico utilizando terapia gênica para o tratamento de doença falciforme.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, vol. 44, outubro de 2022, p. S317. *ScienceDirect*.

- 
4. FORONI, Heloísa Garcia Rocha *et al.* **Terapia gênica e transplante de células tronco como alternativas de cura para pacientes com anemia falciforme** Gene therapy and stem cells as cure alternatives for sickle cell disease patients. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 4, p. 31053-31074, 2022.
  5. ALVES, SAMARA. **Avanços no Tratamento da Anemia Falciforme com a Terapia Genética CRISPR-Cas9.** *Hemomeeting*, 30 de outubro de 2023.

# Perspectivas da terapia gênica como alternativa para o tratamento da hemofilia A: uma revisão de literatura

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.29-31>

## **Eclesiastes Gean da Silva**

Graduando de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## **Caio Victor Barros Gonçalves da Silva**

Graduando de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## **Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos**

Graduando de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## **Laís Macêdo Maciel**

Graduanda de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## **Bruna Barros de Queiroz**

Graduanda de Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## **Beatriz Santana Rocha**

MSc em Engenharia Biomédica, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

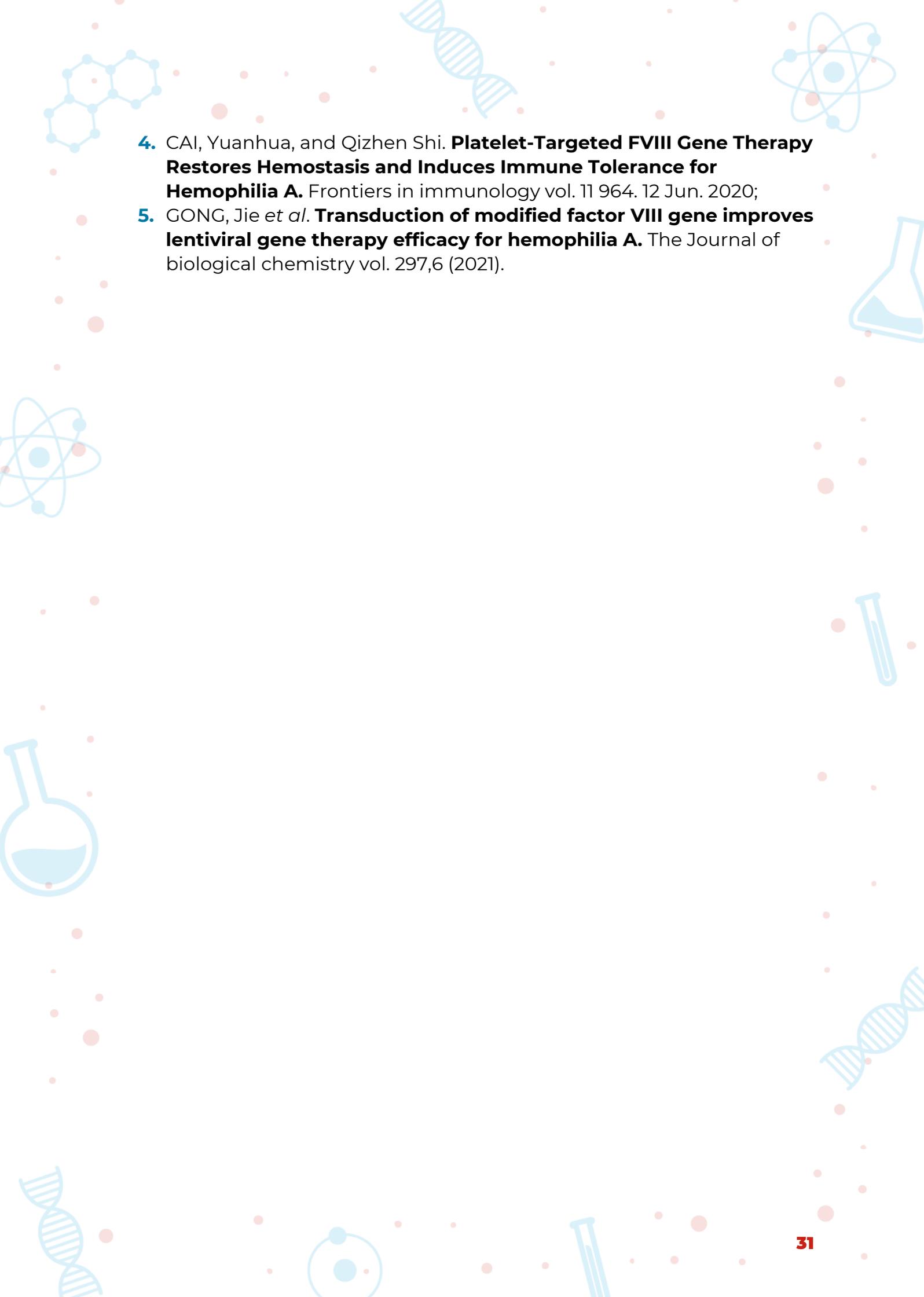
A hemofilia A é uma doença genética ligada ao cromossomo X, causada pela mutação no gene F8, a qual resulta numa diminuição da produção do Fator VIII da coagulação, impossibilitando que a via intrínseca da hemostasia ocorra, reduzindo significativamente a formação de coágulos. Desse modo, são necessários tratamentos vitalícios de reposição proteica do fator VIII, com objetivo de restabelecer o processo hemostático, proporcionando maior qualidade de vida aos pacientes. Porém, o medicamento possui limitações, tais como, baixo tempo de meia-vida e a indução de produção de inibidores no organismo. Neste sentido, a terapia gênica surge como um tratamento alternativo capaz de recuperar o processo homeostático através da utilização de um vetor viral mutado, induzindo a produção do Fator VIII a longo prazo. Assim, é importante conhecer a utilização da terapia gênica no tratamento da hemofilia A. Foi realizada uma busca pelos termos descritores “*Hemophilia A and Factor VIII and Human Genetics and Genetic Therapy and Heredity*” na base de dados PubMed. A busca resultou em 29 artigos. Como critérios de inclusão foram considerados apenas artigos na língua inglesa, publicados entre os anos de 2019 a 2024. Após a busca, foi realizada

a leitura dos resumos de cada um dos artigos e apenas os que abordavam diretamente os avanços do tratamento da hemofilia A por meio da terapia gênica foram selecionados, resultando em 5 artigos. A terapia gênica ocorre por meio da utilização de vírus, onde o vírus adeno-associados (AAV) pode ser utilizado<sup>1,3</sup>, Batty e colaboradores (2019) conseguiram levar a expressão do Fator VIII em pacientes após 6 semanas de uso através do AAV6<sup>1</sup>. Ohmori e colaboradores (2020), através do AAV5, induziram o aumento do fator VIII em cerca de 12 a 237%, mantendo em, no mínimo, 50% os níveis em pacientes graves para a Hemofilia A<sup>3</sup>. O lentivírus também pode ser utilizado na terapia gênica<sup>2,4,5</sup>. Chen e colaboradores (2019), observaram que o fator de Von Willebrand e as plaquetas são os principais interferentes na terapia gênica plaquetária em camundongos com hemofilia A, apresentando imunidade anti-FVIII<sup>2</sup>, enquanto Cai e colaboradores (2020) relataram, através do lentivírus, que é possível induzir uma tolerância imunológica específica para as plaquetas levando a uma maior eficácia protetora ao vírus, impedindo a produção de um anticorpo contra o lentivírus e assim, impossibilitando a utilização da terapia gênica<sup>4</sup>. Gong e colaboradores (2021), por meio do gene F8-299 induziram a correção de locais de N-glicosilação com uma expressão reduzida e levando ao FVIII estável e funcional<sup>5</sup>. Os estudos apontam para a possibilidade de o sistema imune levar à produção de anticorpos contra os vírus utilizados durante a terapia mesmo com riscos mínimos. Observa-se que a terapia gênica possui um potencial no tratamento da hemofilia A, uma vez que é possível trazer a expressão do Fator VIII de forma ativa por tempo prolongado, tornando menor a necessidade do tratamento de reposição proteica. Portanto, requerem mais estudos clínicos em humanos a respeito da terapia gênica na hemofilia A.

**Palavras-chave:** hemofilia A; terapia gênica; fator VIII; lentivírus; vírus adeno-associados.

## Referências

1. BATTY, Paul, and David Lillicrap. **Advances and challenges for hemophilia gene therapy.** Human molecular genetics vol. 28,R1 (2019): R95-R101;
2. CHEN, Juan *et al.* **The impact of GPIIb $\alpha$  on platelet-targeted FVIII gene therapy in hemophilia A mice with pre-existing anti-FVIII immunity.** Journal of thrombosis and haemostasis : JTH vol. 17,3 (2019): 449-459;
3. OHMORI, Tsukasa. **Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives.** International journal of hematology vol. 111,1 (2020): 31-41;

- 
4. CAI, Yuanhua, and Qizhen Shi. **Platelet-Targeted FVIII Gene Therapy Restores Hemostasis and Induces Immune Tolerance for Hemophilia A.** *Frontiers in immunology* vol. 11 964. 12 Jun. 2020;
  5. GONG, Jie *et al.* **Transduction of modified factor VIII gene improves lentiviral gene therapy efficacy for hemophilia A.** *The Journal of biological chemistry* vol. 297,6 (2021).

# Prospecção tecnológica de tratamentos para anemia falciforme

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.32-33>

**Andreia Luzia de Sousa**

Discente do curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco

**Amaro Antônio Silva Neto**

Pós-graduando em Genética e Biologia Molecular, Universidade Estadual de Santa Cruz

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença genética autossômica recessiva, causada por uma mutação no gene que codifica o polipeptídeo  $\beta$ -globina. Com isso, indivíduos que possuem duas cópias desse alelo mutante apresentam hemácias em forma de foice, o que dificulta o transporte de oxigênio<sup>1</sup>. A AF é a doença monogênica mais comum no Brasil e o seu tratamento é complexo. O transplante de células-tronco hematopoéticas é o único recurso terapêutico para a AF, mas apenas 25% dos casos apresentam doadores compatíveis. Além disso, a maioria dos métodos que tratam os sintomas da doença podem causar diversos efeitos colaterais aos indivíduos afetados<sup>2</sup>. Diante disso, este trabalho buscou realizar um levantamento das tecnologias desenvolvidas para tratar a Anemia Falciforme. Uma prospecção tecnológica dos pedidos de patentes foi realizada na base de dados nacional do Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), e nos bancos de dados do *European Patent Office* (EPO) e da *World Intellectual Property Organization* (WIPO). Os termos usados na busca foram “Anemia Falciforme” (*Sickle Cell Anemia*) e “Tratamento AND Anemia Falciforme” (*Sickle Cell Anemia AND Treatment*). Foram encontrados 696 pedidos de patentes com a palavra-chave Anemia Falciforme, dessas, apenas 45,11% (314) dos documentos foram encontradas com o termo Anemia Falciforme AND Tratamento. Tal resultado indica que a maioria das patentes registradas não estão relacionadas com essa temática. O WIPO foi a base de dados em que foi localizada a maior quantidade de documentos, e o INPI foi a base em que foi encontrada a menor quantidade. Os documentos encontrados com “*Sickle Cell Anemia AND Treatment*” no WIPO foram analisados quanto ao país depositante, ano de depósito e conforme a Classificação Internacional de Patentes (CIP). Foi observado que os Estados Unidos da América detém a maior quantidade de pedidos, com um total de 87 documentos, enquanto países como a Tailândia, Costa Rica e Israel possuem apenas 1 pedido de patente. Os EUA

investem muito em pesquisa científica, sendo o segundo país que mais investe em inovação<sup>3</sup>. Tal fato pode explicar a maior quantidade de pedidos de patentes que o país possui. Dois mil e dezenove foi o ano que teve o maior número de pedidos de patente, com 24 documentos depositados, o que pode ser fruto dos avanços recentes nessa área e, também, por ser um campo de pesquisa ativo<sup>2</sup>. Dos 302 documentos encontrados, 242 estão classificados na categoria A61K na CIP. Essa ocorrência pode ser explicada por tal categoria abranger medicamentos e substâncias capazes de prevenir, aliviar, tratar ou curar condições patológicas ou anormais do corpo vivo. Mediante isso, nota-se que pesquisas relacionadas ao tratamento de AF vem apresentando maior investimento em inovação nos últimos anos. No entanto, o governo brasileiro deveria aplicar mais recursos em pesquisas que possam contribuir com novas alternativas de tratamento para a AF.

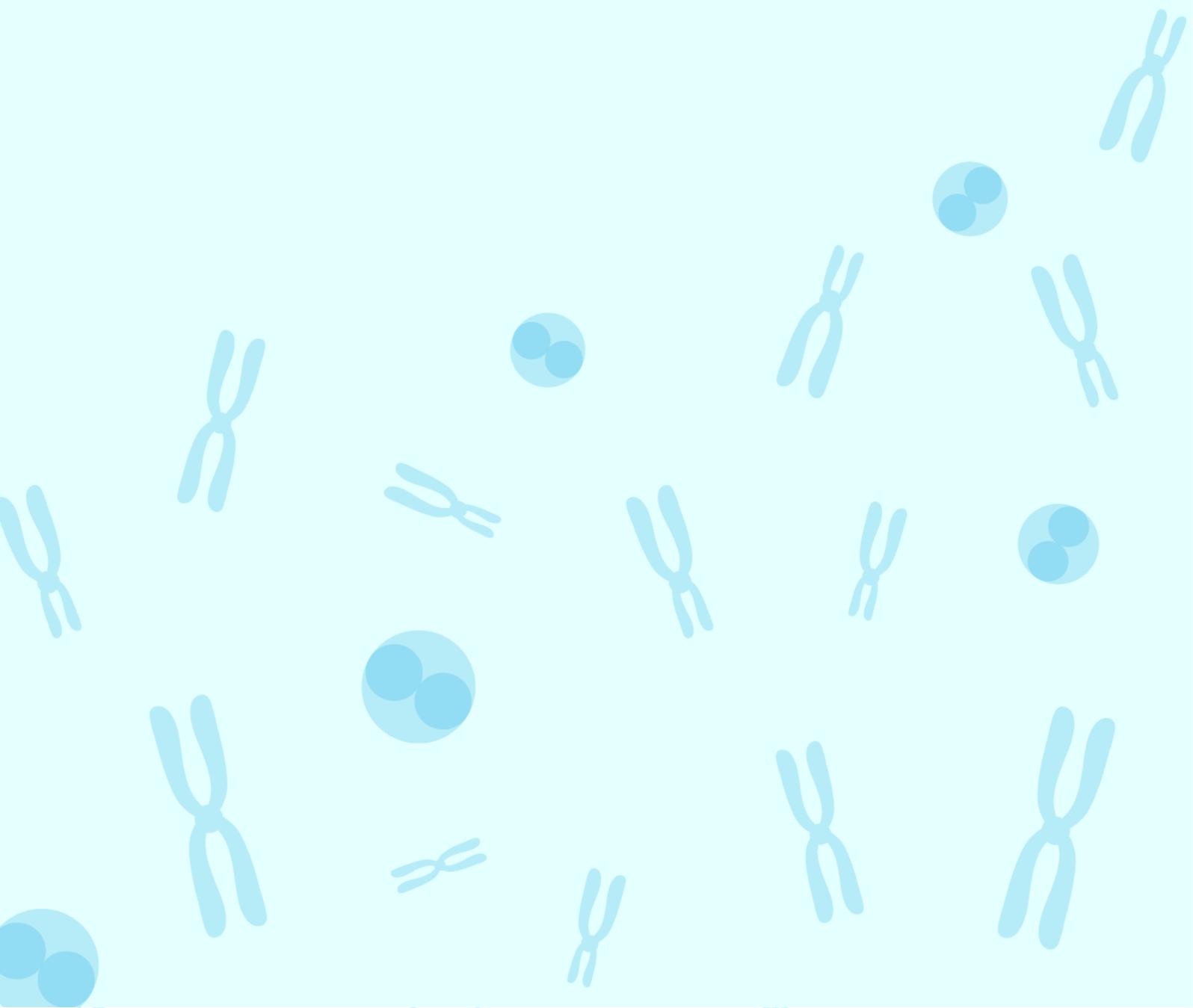
**Palavras-chave:** drepanocitose; patentes; recursos terapêuticos.

## Referências

1. DE ALMEIDA, R. A.; BERETTA, A. L. R. Z. **Anemia Falciforme e abordagem laboratorial:** uma breve revisão de literatura. Revista brasileira de análises clínicas, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017.
2. FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. **Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme.** Rev. méd. Minas Gerais, p. [1-6], 2018.
3. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION,. **Índice Global de Inovação.** 15th edition. ed. [s.l.] Unknown, 2022.

# Eixo 2

## Citogenética



# Leucemia mieloide crônica: aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.35-36>

## Juliana Renata da Silva Ferreira

Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Danyele Karla de Souza Silva

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Gabriel Ferreira da Silva

Graduando em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Júlia Roberta da Silva Ferreira

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal das células pluripotentes da medula óssea, acomete predominantemente adultos entre 40 e 60 anos. É um tipo de câncer não hereditário que se desenvolve na medula óssea e é caracterizada pela presença do Cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, que está relacionada com a patogênese da doença<sup>1</sup>. Assim sendo, para confirmação diagnóstica e monitoração do tratamento, são utilizadas as análises citogenéticas e moleculares<sup>2</sup>. O objetivo deste trabalho é dissertar sobre a fisiopatologia da LMC, a partir de uma revisão da literatura sobre o tema, visando seus aspectos diagnósticos e tratamento. Foi realizada uma revisão da literatura a partir da busca de artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed) com o uso dos descritores “*Chronic Myeloid Leukemia*”, “*Ph Chromosome*”, “*Translocation*”, “*BCR/ABL*”, “*Treatment*”, “*Diagnosis*”; além do uso do operador booleano “*AND*”. Dentre as bibliografias adequadas para o objetivo, foram selecionados artigos que serviram de referência e base para este estudo. A LMC é definida a partir de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (transferência do oncogene ABL do locus 9q11 e BCR em 22q11 que origina o gene híbrido BCR-ABL) formando o Ph<sup>1</sup>. Essa fusão resulta em uma expressão da proteína p210, uma proteína de fusão com atividade tirosina quinase exacerbada e que está alusiva com a patogênese da doença<sup>3</sup>. Tal remodelação acarretará em uma proliferação clonal de células progenitoras hematopoéticas

pluripotentes, com consequente estímulo autônomo da hematopoese, tornando propício à expansão de células de linhagem mielóide<sup>4</sup>. Isto posto, ocorre uma liberação antecipada das células mielóides imaturas para o sangue periférico. O curso clínico da doença é dividido em três fases: uma fase crônica; uma fase acelerada e, por fim, uma fase blástica<sup>1</sup>. Entre os principais exames diagnósticos, tem-se o hemograma, apresentando hiperleucocitose, aparecimento de células imaturas e aumento de eosinófilos e basófilos; outros exames como análises citogenéticas e moleculares também são essenciais para o diagnóstico da LMC<sup>5</sup>. Em relação às opções terapêuticas, a descoberta da associação do oncogene BCR-ABL com a patogênese da doença permitiu o desenvolvimento de medicamentos com alvos moleculares específicos, os chamados inibidores de tirosina quinase, além da possibilidade de realização do transplante de medula óssea<sup>2,5</sup>. Em suma, é importante o conhecimento das repercussões da doença, para que, dessa forma, o diagnóstico possa ser realizado de uma maneira mais assertiva e, consequentemente, o curso do tratamento possa trazer maiores benefícios ao paciente.

**Palavras-chave:** leucemia mielóide crônica; cromossomo philadelphia; translocação; diagnóstico; tratamento.

## Referências

1. CORTES, J.; PAVLOVSKY, C.; SAUSSELE, S. **Chronic myeloid leukaemia.** *Lancet*, v. 398, n. 10314, p. 1914–1926, 2021.
2. HOCHHAUS, A. *et al.* **European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.** *Leukemia*, v. 34, n. 4, p. 966–984, 2020.
3. DORFMAN, L. E. *et al.* **The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia.** *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, v. 54, n. 2, 2018.
4. KOSCHMIEDER, S.; VETRIE, D. **Epigenetic dysregulation in chronic myeloid leukaemia: A myriad of mechanisms and therapeutic options.** *Seminars in cancer biology*, v. 51, p. 180–197, 2018.
5. ALIKIAN, M. *et al.* **Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia.** *Biomolecular detection and quantification*, v. 11, p. 4–20, 2017.

# Técnica de micronúcleos com bloqueio de citocinese e suas variações para triagem de indivíduos expostos à radiação ionizante

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.37-39>

## Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

UFPE, Centro de Biociências, Recife- PE, Brasil. CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil.

## Ronald Mendes Leão

CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil.

## Júlio César Gomes da Silva

CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil. UFPE, Proten/DEN, Recife- PE, Brasil.

## Raquel Cordeiro de Oliveira

CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil.

## Suy Hwang

CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil.

## Fabiana Farias de Lima

CRCN-NE, Laboratório de Dosimetria Biológica, Recife- PE, Brasil.

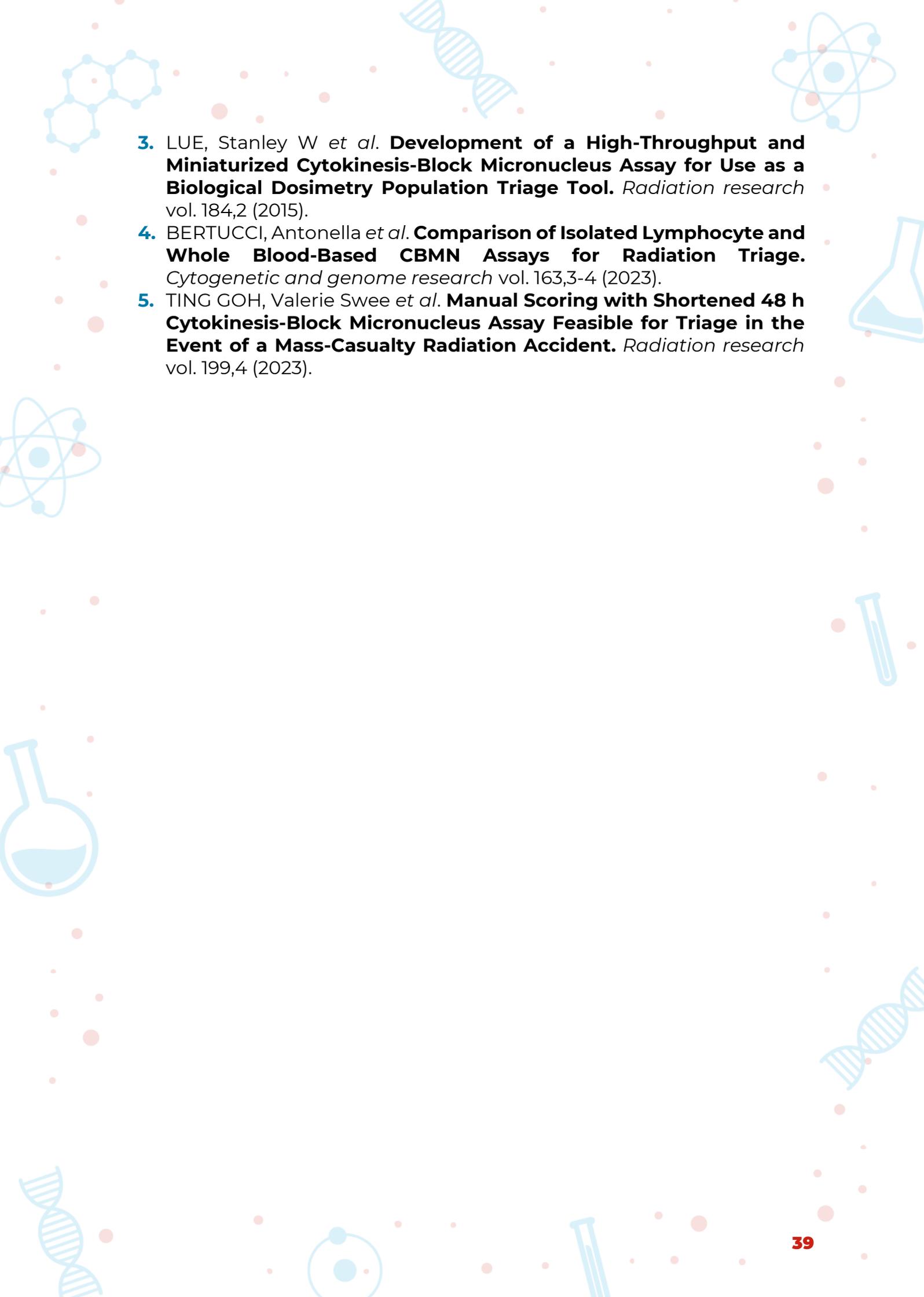
A Radiação Ionizante (RI) possui a capacidade de interagir com o tecido biológico, podendo causar danos às moléculas de DNA<sup>3</sup>. Para quantificar a dose de radiação absorvida por um indivíduo, por meio de bioindicadores, são adotadas técnicas citogenéticas<sup>1</sup>. Dentre essas técnicas, o Ensaio De Cromossomos Dicêntricos (DCA), que é considerado o “padrão ouro” da dosimetria biológica, possui a limitação do longo tempo de análise<sup>2</sup>. Em casos de acidentes em grande escala, diferentes estratégias foram desenvolvidas para agilizar a resposta e servir de triagem de indivíduos expostos a doses acima de 1Gy, tais como: diminuição do número de células analisadas, automação de procedimentos e criação de redes de laboratórios para assistência mútua<sup>2</sup>. A Técnica de Micronúcleos com Bloqueio de Citocinese (CBMN) é uma opção para reduzir o tempo de análise, apesar de o Micronúcleo (MN) ser um marcador inespecífico para radiação ionizante<sup>4</sup> e variações nesta técnica poderiam surgir para otimizar a triagem de indivíduos expostos à RI<sup>5</sup>. Este trabalho objetivou realizar um levantamento bibliográfico de como a técnica de CBMN poderia ser otimizada em tempo

para triagem de indivíduos expostos à RI sem perder sua confiabilidade. Foi realizada busca pelos termos descritores “*Radiation ionizing, micronucleus tests, triage*” na base de dados PubMed, resultando em 9 artigos. Apenas foram considerados artigos na língua inglesa, publicados entre 2014 e 2024. Foi realizada a leitura dos resumos de cada um dos artigos e apenas os que citavam a utilização da CBMN, de forma não convencional, para a triagem de indivíduos expostos à RI, foram selecionados. Após a busca e avaliação dos critérios de inclusão, 5 artigos foram obtidos. Foi observado que novos formatos de processamento das amostras para a obtenção de células Binucleadas (BN) estão sendo propostos. Uma técnica miniaturizada da CBMN foi desenvolvida, utilizando microplacas, alcançando uma maior frequência de BN, além de permitir que um único técnico processe diversas amostras simultaneamente. Com isso, a quantidade mínima de BN para triagem seria contabilizada em um intervalo de tempo menor e vários indivíduos poderiam ser avaliados<sup>3</sup>. Goh *et al.* (2023) propôs a redução do tempo de cultura para 48h, ganhando 1 dia na triagem, percebendo que, apesar da redução no número de BN, a quantidade se mostrou suficiente. Quanto à análise das BN e contabilização dos MN, foram propostas as utilizações de análises automatizadas, reduzindo o tempo de triagem dos indivíduos<sup>12</sup>. Percebeu-se que, tanto para MN quanto DCA, há o ganho de tempo na análise, sem a perda da acurácia quando comparadas às análises manuais<sup>2</sup>. Entretanto, outro estudo demonstrou que aliar uma verificação visual nos resultados da análise automatizada, método semi-automatizado, resulta em um aumento da acurácia da estimativa da dose no intervalo de doses baixas (0-1Gy)<sup>1</sup>. Além disso, foi evidenciado que, para uma maior robustez, a curva de calibração dose-resposta deve ser construída em uma ampla faixa de idade e sexo<sup>4</sup>. Assim, alterações na metodologia e o emprego de métodos semi-automatizados e automatizados surgem como formas de tornar a técnica de CBMN mais rápida e efetiva na triagem de indivíduos expostos à RI.

**Palavras-chave:** radiação ionizante; técnica de micronúcleos com bloqueio de citocinese; triagem; exposição.

## Referências

1. THIERENS, H *et al.* **Is a semi-automated approach indicated in the application of the automated micronucleus assay for triage purposes?**. *Radiation protection dosimetry* vol. 159,1-4 (2014).
2. DE AMICIS, Andrea *et al.* **Dose estimation using dicentric chromosome assay and cytokinesis block micronucleus assay: comparison between manual and automated scoring in triage mode.** *Health physics* vol. 106,6 (2014).

- 
3. LUE, Stanley W *et al.* **Development of a High-Throughput and Miniaturized Cytokinesis-Block Micronucleus Assay for Use as a Biological Dosimetry Population Triage Tool.** *Radiation research* vol. 184,2 (2015).
  4. BERTUCCI, Antonella *et al.* **Comparison of Isolated Lymphocyte and Whole Blood-Based CBMN Assays for Radiation Triage.** *Cytogenetic and genome research* vol. 163,3-4 (2023).
  5. TING GOH, Valerie Swee *et al.* **Manual Scoring with Shortened 48 h Cytokinesis-Block Micronucleus Assay Feasible for Triage in the Event of a Mass-Casualty Radiation Accident.** *Radiation research* vol. 199,4 (2023).

# Eixo 3

## Farmacogenética





# A Farmacogenética como ferramenta para aperfeiçoar e reduzir efeitos adversos do tratamento para depressão

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.41-43>

**Victória Gomes de França Lima**

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

**Lucas Felipe de Melo Alcântara**

Doutorando em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco

A farmacoterapia para distúrbios neuropsiquiátricos, como a depressão, tem sido caracterizada por vários estudos como uma variabilidade interindividual bastante significativa na resposta aos medicamentos antidepressivos e pelo desenvolvimento de efeitos adversos. Além disso, a resistência aos antidepressivos é um fenômeno que pode ocorrer por uma prescrição realizada sem o conhecimento do tipo de metabolizador e culmina numa ineficácia terapêutica. O metabolismo desses medicamentos antidepressivos ocorre principalmente através das isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP1A2<sup>1</sup> e os status dos metabolizadores dessas CYP's podem ser: lento, intermediário, rápido e ultrarrápido, o que afeta diretamente nas concentrações do fármaco no plasma sanguíneo. Atualmente, ainda existe uma complexidade em torno das aplicações da Farmacogenética para a seleção do melhor tratamento medicamentoso desse transtorno. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é elencar as principais alterações gênicas que dificultam o tratamento do transtorno depressivo maior. Para isso, a metodologia utilizada foi uma revisão da literatura descritiva e qualitativa. As buscas foram realizadas no PubMed e SciELO, com os descritores *major depressive disorder AND pharmacotherapy AND pharmacogenomics*, nos idiomas português e inglês. A partir das análises dos estudos, foi possível inferir que, dentre os polimorfismos encontrados, o alelo S (14 repetições) do gene 5-HTTLPR codifica com uma expressão menor o SERT em comparação com o alelo L (longo) (16 repetições)<sup>2</sup>. Isso foi associado a uma pior resposta antidepressiva, especialmente em pacientes caucasianos e tratados com inibidores seletivos da recaptação de serotonina<sup>3</sup>. Em outros estudos, encontraram uma associação do tipo de metabolizador CYP2C19 e das concentrações plasmáticas de citalopram e a descontinuação em adultos. Os

metabolizadores lentos e intermediários do CYP2C19 têm maior exposição ao escitalopram e são mais propensos a descontinuar o tratamento (devido aos efeitos colaterais), enquanto os metabolizadores ultrarrápidos são mais propensos a ter níveis subterapêuticos e de descontinuar o tratamento (devido à falta de eficácia), comparado com os metabolizadores normais<sup>4</sup>. Em relação ao transporte dos medicamentos, a glicoproteína P (codificada pelo gene ABCB1) é uma bomba de efluxo de drogas, que dificulta a captação e o acúmulo de alguns antidepressivos lipofílicos em órgãos-chave no tratamento, como o cérebro. Os polimorfismos rs2032582 (G2677) e rs1045642 (3435C) foram associados à expressão e/ou função alterada da glicoproteína P e demonstraram um efeito benéfico de rs2032582 e rs1045642 na resposta antidepressiva<sup>3</sup>. Os genes rs1045642 rs2032583 e rs2235040 também foram sugeridos como moduladores genéticos adicionais de resposta em pacientes tratados com paroxetina<sup>5</sup>. Os resultados mostram uma grande quantidade de possíveis polimorfismos genéticos que alteram significativamente o mecanismo de ação desses medicamentos, ademais é difícil que o prescritor conheça os eventos inesperados que podem acontecer com o uso dos antidepressivos. Em suma, o tratamento atual para o transtorno depressivo maior se torna, por muitas vezes, ineficaz devido à polimorfismos genéticos em genes codificadores de proteínas chaves nos mecanismos de ação dos antidepressivos. Assim, torna-se urgente o mapeamento genético de cada paciente para uma melhor prescrição, reduzindo assim, a ocorrência de eventos adversos relacionados à sua metabolização, melhorando a adesão e segurança de cada paciente.

**Palavras-chave:** transtorno depressivo maior; farmacoterapia personalizada; medicina de precisão.

## Referências

1. RADOSAVLJEVIC, Milica *et al.* **The role of pharmacogenetics in personalizing the antidepressant and anxiolytic therapy.** *Genes*, v. 14, n. 5, p. 1095, 16 maio de 2023.
2. SILVA, Diana Klanovicz; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. **Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão.** *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 1 suppl, 2008.
3. FABBRI, Chiara; SERRETTI, Alessandro. **Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications.** *Current Psychiatry Reports*, v. 17, n. 7, 16 maio de 2015.

- 
4. RAMSEY, Laura B.; BISHOP, Jeffrey R.; STRAWN, Jeffrey R.  
**Pharmacogenetics of treating pediatric anxiety and depression.**  
Pharmacogenomics, v. 20, n. 12, p. 867-870, ago. 2019.
  5. UHR, Manfred *et al.* **Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression.**  
Neuron, v. 57, n. 2, p. 203-209, jan. 2008.

# Efeito dos receptores N-Metil D-Aspartato na apresentação clínica do TDAH e seu potencial como alvo terapêutico

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.44-46>

**Anna Beatriz de Oliveira Barbosa**

Instituto Keizo Asami, Recife, Brasil

**Adja Maria de Melo Batista**

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Recife, Brasil

**Albean Santiago Cardoso Bezerra**

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Genética, Recife, Brasil

**Bruna Luiza Gomes Lopes da Silva**

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Recife, Brasil

**Victor Lucas Cavalcanti Fernandes da Silva**

Instituto Keizo Asami, Recife, Brasil

**Dijanah Cota Machado**

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Recife, Brasil

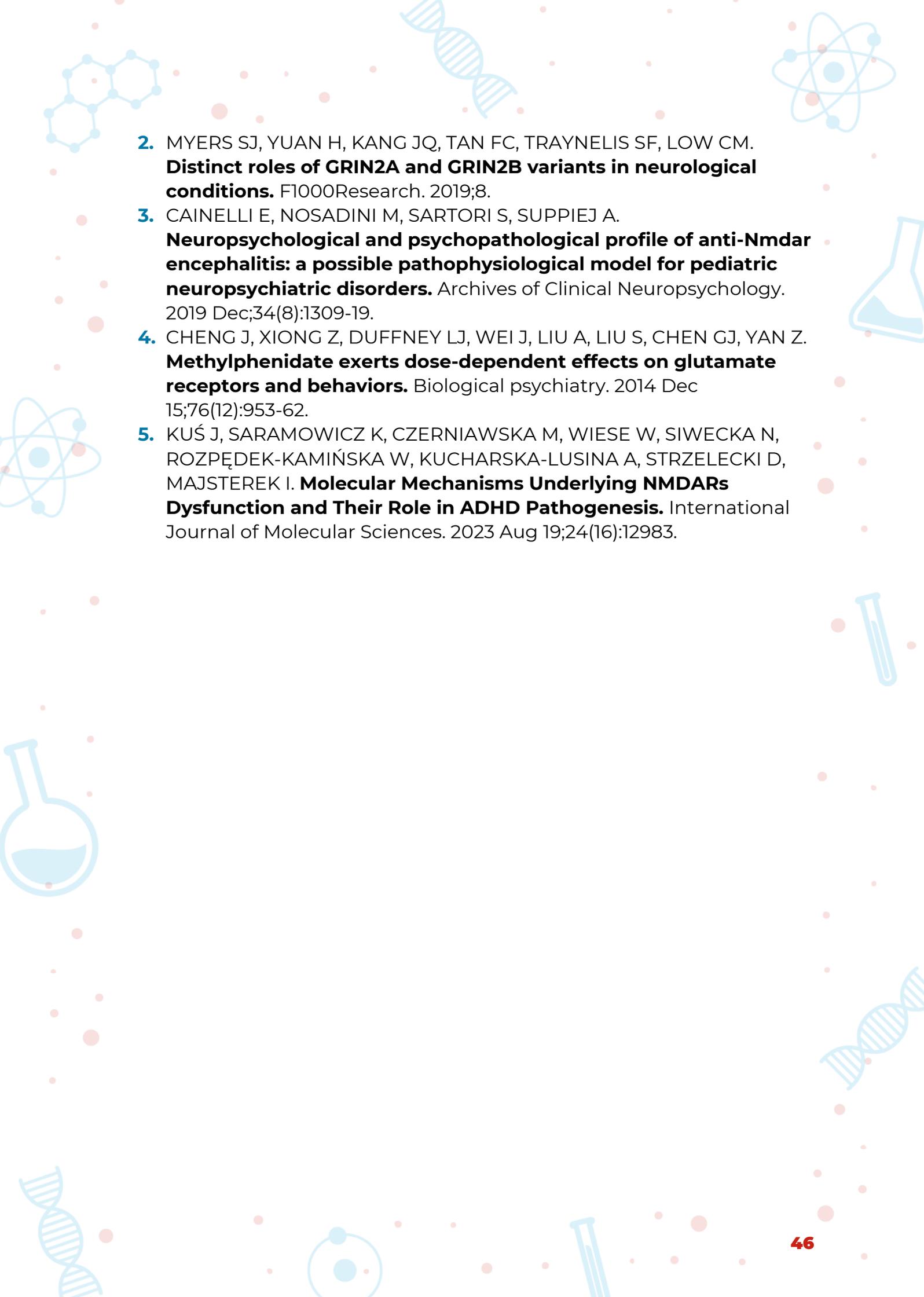
O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma condição que afeta entre 5% e 8% da população mundial, de acordo com a Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA). TDAH é caracterizado majoritariamente por instâncias de impulsividade, hiperatividade, distração e descontrole emocional. Os sintomas usualmente se manifestam durante a infância, mas é comum que o diagnóstico seja realizado durante a adolescência ou fase adulta. Considerando a natureza multifatorial do transtorno, a etiologia do TDAH ainda não foi totalmente esclarecida, mas está fortemente associada a alterações em várias regiões do cérebro, assim como anormalidades na distribuição de neurotransmissores. O receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) é o principal receptor ionotrópico do sistema glutamatérgico, está envolvido na regulação de processos como cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade. Distúrbios afetando receptores NMDA podem contribuir significativamente com a sintomatologia do TDAH. O objetivo deste trabalho foi elucidar o efeito

causado pelas alterações nos receptores NMDA na apresentação clínica de TDAH e o potencial desses como alvo terapêutico para o tratamento do transtorno. A revisão foi composta por artigos retirados de três bases de dados: SciELO, Scopus e PubMed. Foram selecionados artigos em língua inglesa, publicados nos últimos dez anos. Em suma, foram obtidos 109 artigos, dos quais, 10 eram duplicatas, 80 foram excluídos com base na leitura do título e análise do resumo e 19 foram selecionados para avaliação do texto completo. Desses 19, 17 foram incluídos na revisão. Nos últimos anos, os genes GRIN2A e GRIN2B, codificadores dos receptores NMDA, foram destacados por possuírem um papel importante no desenvolvimento neuronal saudável, além de significância aos processos de aprendizagem e retenção de memória. A presença de mutações nesses genes, principalmente GRIN2B, foram identificadas na análise genômica de diversos pacientes portadores de distúrbios neuropsiquiátricos e limitações desenvolvimentais<sup>1,2</sup>. Outrossim, pacientes diagnosticados com encefalite anti-NMDA — uma doença autoimune que causa a produção de anticorpos que atacam e destroem os NMDA — apresentaram sintomas semelhantes aos de pacientes com TDAH, entre eles desorientação, impulsividade, dificuldade de foco, hiperatividade e comportamento agressivo, salientando a associação entre a deficiência de NMDA e a exacerbação dessas disfunções comportamentais<sup>3</sup>. Ressalta-se ainda que a sinalização do glutamato afeta significativamente a metabolização e o efeito do metilfenidato, atualmente o estimulante mais utilizado no tratamento de TDAH<sup>4</sup>. Estudos apontam também que a falta de NMDA afeta os neurônios dopaminérgicos, resultando na diminuição da liberação desse neurotransmissor, causando ansiedade, estresse, letargia, mudanças de humor e deficiências de aprendizagem<sup>5</sup>. Ainda que não seja um mecanismo tão bem catalogado, como os distúrbios na sinalização de dopamina e outros neurotransmissores, foi possível averiguar o efeito significativo dos receptores NMDA na fisiopatologia do TDAH<sup>3</sup>. Afirma-se, portanto que existe a necessidade de mais pesquisas, especialmente trabalhos experimentais focados nesse âmbito, pois, o desenvolvimento de fármacos, tendo como objetivo a regulação dessa cascata de sinalização pode ser o novo diferencial terapêutico no tratamento multidisciplinar dessa condição.

**Palavras-chave:** TDAH; NMDA; glutamato.

## Referências

1. HU C, CHEN W, MYERS SJ, YUAN H, TRAYNELIS SF. **Human GRIN2B variants in neurodevelopmental disorders.** Journal of pharmacological sciences. 2016 Oct 1;132(2):115-21.

- 
2. MYERS SJ, YUAN H, KANG JQ, TAN FC, TRAYNELIS SF, LOW CM. **Distinct roles of GRIN2A and GRIN2B variants in neurological conditions.** F1000Research. 2019;8.
  3. CAINELLI E, NOSADINI M, SARTORI S, SUPPIEJ A. **Neuropsychological and psychopathological profile of anti-Nmdar encephalitis: a possible pathophysiological model for pediatric neuropsychiatric disorders.** Archives of Clinical Neuropsychology. 2019 Dec;34(8):1309-19.
  4. CHENG J, XIONG Z, DUFFNEY LJ, WEI J, LIU A, LIU S, CHEN GJ, YAN Z. **Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors.** Biological psychiatry. 2014 Dec 15;76(12):953-62.
  5. KUŚ J, SARAMOWICZ K, CZERNIAWSKA M, WIESE W, SIWECKA N, ROZPĘDEK-KAMIŃSKA W, KUCHARSKA-LUSINA A, STRZELECKI D, MAJSTEREK I. **Molecular Mechanisms Underlying NMDARs Dysfunction and Their Role in ADHD Pathogenesis.** International Journal of Molecular Sciences. 2023 Aug 19;24(16):12983.



# Farmacogenética do gene DPYD na oncologia: perspectivas e aplicações clínicas

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.47-48>

**Pedro Henrique Vicente de Andrade**

Graduação em Farmácia, Faculdade Pernambucana de Saúde

**Anna Jéssica Duarte Silva**

Dra. em Genética, Universidade Federal de Pernambuco

O termo Farmacogenética foi cunhado em 1959 para denotar o estudo da influência de fatores genéticos na variabilidade interindividual na resposta a medicamentos. Sua aplicação na oncologia vem ganhando cada vez mais consolidação científica, visando principalmente estudar os marcadores genéticos que têm valor preditivo no resultado do tratamento farmacológico<sup>1</sup>. A fenotipagem preditiva é uma forma de prever, através de testes farmacogenéticos, como um determinado fármaco será metabolizado. O activity score é uma ferramenta utilizada nesse contexto para avaliar a função enzimática e personalizar o tratamento de medicamentos com base na variabilidade genética individual. O par farmacogenético DPYD-fluoropirimidinas é um dos mais estudados atualmente. A 5-fluorouracil (5-FU) e seu pró-fármaco oral capecitabina são comumente prescritos no tratamento de tumores colorretais, de estômago, de mama e de cabeça e pescoço. A dihidropirimidina-desidrogenase (DPD), enzima codificada pelo gene DPYD, participa do metabolismo do 5-FU convertendo até 80% em metabólitos inativos e, portanto, é responsável pela sua eliminação<sup>2,3</sup>. Variações nesse gene estão relacionadas com alterações na eficácia, resistência e toxicidade do medicamento. Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever as principais aplicações da Farmacogenética oncológica em pacientes com variações no gene DPYD e a consequente interferência nos quimioterápicos fluoropirimidinas. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter integrativo, utilizando artigos publicados entre 2018 e 2023. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados acadêmicos PubMed, Google Scholar, BVS. Foram encontrados 25 artigos, dos quais 10 foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: publicado nos últimos 6 anos, idioma base inglês, português ou espanhol e acesso aberto publicamente. Os resultados destacam a importância da Farmacogenética na oncologia, principalmente no que se diz respeito ao tratamento com fluoropirimidinas em pacientes

com câncer. O defeito na enzima DPD está relacionado com o aumento de efeitos colaterais como mielossupressão, mucosite, neurotoxicidade. Embora existam cerca de 30 polimorfismos no gene DPYD, apenas 3 deles estão relacionados à baixa atividade de DPD e maior toxicidade de 5-FU. Num estudo com pacientes oncológicos tratados com 5-FU, cerca de 55% daqueles com deficiência de DPD desenvolveram neutropenia de grau 4, enquanto apenas 13% dos pacientes com atividade normal de DPD sofreram esta reação adversa<sup>4</sup>. Uma meta-análise de dados de mais de 7.000 pacientes demonstrou que o risco de grau de toxicidade  $\geq 3$  induzido por 5-FU é 1,6 a 4,4 vezes maior em portadores de um ou mais alelos DPYD defeituosos. Os autores concluíram que é recomendado o rastreio inicial das variantes DPYD\*2A, \*13, 2864T e HapB3 para melhorar a segurança dos pacientes com câncer tratados com fluoropirimidinas. Testes moleculares com o gene DPYD são utilizados para identificar pacientes com déficit de DPD, a fim de orientar as decisões de tratamento e potencialmente evitar o uso de drogas quimioterápicas que podem não ser bem toleradas, sendo a análise de fenótipos preditivos a partir do *activity score* uma abordagem bem aceita<sup>5</sup>. Portanto, tem sido evidenciado a relevância clínica de conhecer a dinâmica Farmacogenética para melhorar o prognóstico dos pacientes oncológicos com variabilidade no gene DPYD, por meio da fenotipagem preventiva diagnóstica.

**Palavras-chave:** Farmacogenética; oncologia; DPYD.

## Referências

1. MITEVA-MARCHEVA, N. N. *et al.* **Application of pharmacogenetics in oncology.** Biomarker Research, v. 8, n. 1, 17 ago. 2020
2. ALFARO ALFARO, Á. E. *et al.* **Colon Cancer Pharmacogenetics: A Narrative Review.** Pharmacy, v. 10, n. 4, p. 95, 5 ago. 2022.
3. FREITAS, M. **Genotipagem do gene DPYD no tratamento com Fluoropirimidinas em oncologia: impacto económico da implementação laboratorial num Centro Hospitalar Português.** PDF—U. PORTO: [s.n.].
4. TURNER, A. J. *et al.* **Updated DPYD HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing.** Clinical and Translational Science, v. 17, n. 1, p. e13699, 1 jan. 2024.
5. SUAREZ-KURTZ, G. **Pharmacogenetic testing in oncology: a Brazilian perspective.** Clinics, v. 73, n. Suppl 1, 9 out. 2018

# Farmacogenética do tramadol: investigação da interação entre CYP2D6 e a resposta individual aos medicamentos

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.49-51>

## Katarine Gabriely Aurista do Nascimento

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Gleicy Kelly Lima de Queiroz Andrade

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Thatyana de Souza Silva

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Emilly de Souza Cordeiro

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Ana Jhoice de Santana Ferreira

Doutoranda do programa de pós graduação em biologia aplicada à saúde (PPGBAS/UFPE), Recife, Brasil

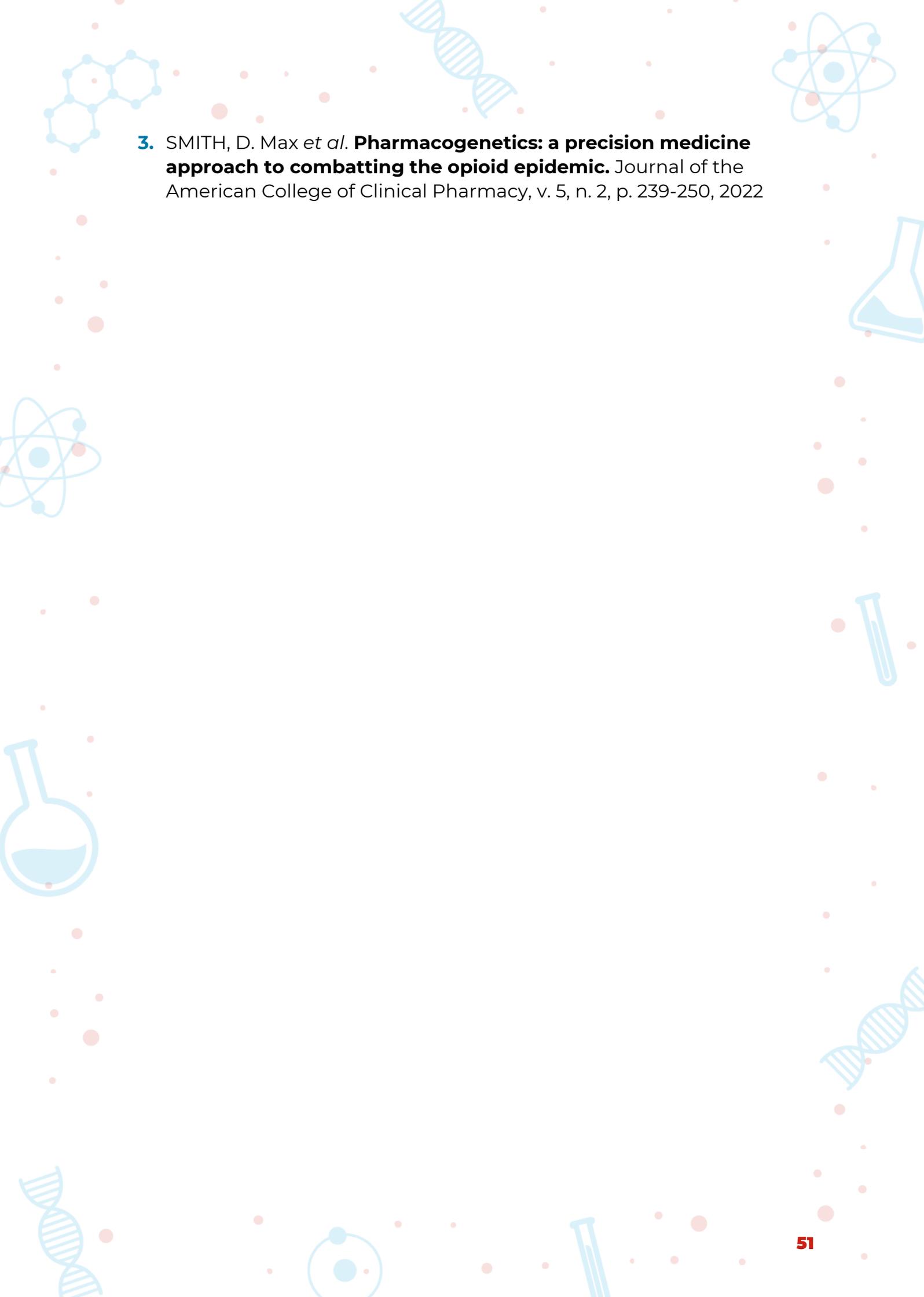
A maioria dos opioides atua como agonista dos receptores Mu, aliviando a dor por meio de suas interações. Eles são prescritos para dores de intensidade leve a moderada, conforme a escala analgésica da OMS. No entanto, variações genéticas na população podem afetar a eficácia do controle dessa dor, afetando também sua eficácia terapêutica<sup>1</sup>. A principal enzima associada a essas variações genéticas é a CYP2D6, expressa principalmente no fígado, mas também encontrada no duodeno e intestino delgado. Os grupos CYP2D6 IM e PM estão associados à diminuição das concentrações plasmáticas dos metabólitos mais ativos do tramadol. Teoricamente, espera-se um efeito analgésico menos potente com menores concentrações plasmáticas desses metabólitos ativos<sup>2</sup>. Pelo contrário, em pacientes com duplicações genéticas (CYP2D6 UM) observam-se níveis mais elevados desses metabólitos ativos, que estão ligados a um risco aumentado de acontecimentos adversos. Diante disso, este estudo prospectivo e observacional investiga a Farmacogenética do tramadol, focando na interação entre o gene CYP2D6 e a resposta individual ao medicamento, garantindo a atualização das informações e incorporação dos avanços mais recentes no campo da Farmacogenética do tramadol<sup>3</sup>. Este estudo é uma revisão da literatura recente, abrangendo o período de

2022 a 2024, realizada em diversas plataformas científicas, incluindo o SciELO, PubMed e outras fontes relevantes para a pesquisa. Os resultados obtidos após levantamento bibliográfico demonstraram que, em particular, o tramadol é suscetível a influência genética, visto que a CYP2D6, enzima que faz seu metabolismo, possui elevado polimorfismo genético e é essencial para o efeito benéfico do fármaco. A enzima CYP2D6 biotransforma o tramadol em seu principal metabólito ativo, conhecido como O-desmetiltramadol (M1). Essa biotransformação é fundamental para a conversão do tramadol em uma forma que exerça sua ação analgésica no organismo. Assim, a análise do genótipo CYP2D6 possibilita antecipar a reação aos opioides, permitindo identificar pacientes que responderão bem a opioides de menor potência ou até mesmo a analgésicos não opioides<sup>3</sup>. Pesquisas indicam que uma abordagem baseada no CYP2D6 para o controle da dor pode aprimorar o seu manejo, reduzindo o consumo de opioides, o que representa uma estratégia promissora no combate ao seu uso indevido, visto que o grande uso de opióides causa uma série de efeitos, incluindo analgesia, sedação, euforia e supressão do sistema respiratório. Já o uso repetido e prolongado de opioides pode levar ao desenvolvimento de tolerância, dependência física e psicológica, aumentando assim o risco de abuso e overdose<sup>1</sup>. Diretrizes clínicas estão disponíveis para orientar a seleção e dosagem de opioides e outros analgésicos com base em dados farmacogenéticos. Pode-se concluir, com base nos resultados apresentados pelo levantamento bibliográfico realizado, que há influência genética sobre os efeitos farmacoterapêuticos do tramadol, uma vez que as diferentes associações dessas variações genéticas podem resultar em uma diminuição ou aumento das concentrações plasmáticas dos metabólitos mais ativos do mesmo. Sendo assim, esses achados ressaltam a importância de considerar fatores genéticos na prescrição e no monitoramento do uso do tramadol, visando otimizar a terapia e minimizar potenciais riscos para os pacientes.

**Palavras-chave:** opioides; tramadol; CYP2D6; Farmacogenética; medicamentos.

## Referências

1. CASAJÚS, Ana *et al.* **Impact of CYP2D6 and CYP2B6 phenotypes on the response to tramadol in patients with acute post-surgical pain.** *Clinical and Translational Science*, v. 17, n. 1, p. e13698, 2024.
2. MATIC, Maja *et al.* **Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone).** *European Journal of Human Genetics*, v. 30, n. 10, p. 1105-1113, 2022

- 
3. SMITH, D. Max *et al.* **Pharmacogenetics: a precision medicine approach to combatting the opioid epidemic.** *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*, v. 5, n. 2, p. 239-250, 2022



# Polimorfismos no gene *SLCO1B1*: associação à variabilidade farmacocinética da rifampicina no tratamento da Tuberculose

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.52-53>

## Heloiza Cristina Soares Ferreira

Farmacêutica, Universidade Federal de Pernambuco

## Marílya Moraes da Silva

Biomédica, Universidade Federal de Pernambuco

## Jaqueline Soares da Silva

Enfermeira, Universidade de Pernambuco

## Werbson Lima Guaraná

Biomédico, Universidade Federal de Pernambuco

A tuberculose (TB), causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, é a segunda doença infecciosa que mais mata no mundo. Atualmente, sua terapêutica ocorre por meio de diversos medicamentos, dentre eles, a rifampicina, um antibiótico que atua inibindo a síntese de RNA da bactéria. Contudo, alterações na farmacocinética da rifampicina podem afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco, interferindo no sucesso do tratamento. Além disso, alguns fatores têm sido associados a essa variação farmacocinética, como variantes de nucleotídeo único (SNVs) no gene *SLCO1B1*, que codifica a proteína OAT1B1, da qual a rifampicina é substrato. Portanto, o objetivo desse estudo de revisão foi destacar os principais SNVs no gene *SLCO1B1*, associados à biodisponibilidade da rifampicina na terapêutica da TB. Para isso, foi realizada uma busca no banco de dados PubMed e Google Acadêmico, usando como critério de inclusão trabalhos no idioma inglês entre os anos de 2020 a 2024 em diferentes populações, utilizando os descritores: *Tuberculosis*; *Genetic Polymorphism* e *SLCO1B1*, *Rifampicin* e *Drug Resistance*. Obteve-se um total de vinte artigos, dentre os quais, quatro foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão, para a confecção do estudo. Como resultado, os SNVs rs4149032 (C/T) e rs4149056 (C/A) foram os que mais se destacaram nos artigos selecionados. Em um dos estudos foi observado uma associação do SNV rs4149032 (C/T) com a redução da biodisponibilidade da rifampicina em pacientes sul-africanos heterozigotos e homozigotos em 18% e 28%, respectivamente<sup>1</sup>. Por

outro lado, outro trabalho demonstrou que o SNV rs4149056 (T/C) foi capaz de aumentar as concentrações de rifampicina em pacientes coreanos, os quais apresentaram baixa frequência do SNV rs4149032<sup>2</sup>. Ademais, em um estudo de coorte brasileira, foram analisados pacientes com TB fazendo o uso da rifampicina, por um tempo de 24 meses. Os autores observaram que os SNVs rs11045819 (C/A), rs4149056 (T/C) e rs2900478 (T/A) presentes no gene *SLCO1B1* tiveram relação com um maior risco de reações adversas a medicamentos, associado à falha e recorrência do tratamento<sup>3</sup>. Por fim, de acordo com nossos resultados, os achados da busca comprovam que SNVs presentes no gene *SLCO1B1*, interferem fortemente na biodisponibilidade da rifampicina e, conseqüentemente, no sucesso terapêutico da TB. Assim, podemos destacar a importância de se considerar a genética do paciente ao escolher a farmacoterapia mais adequada, a fim de alcançar sucesso no tratamento da TB.

**Palavras-chave:** tuberculose; Farmacogenética; SNV; rifampicina; Farmacocinética.

## Referências

1. RAJMAN, Iris *et al.* **Genetic Diversity in Drug Transporters: Impact in African Populations.** *Clinical and translational science*, v. 13 (5), p. 848-860, 2020.
2. HOA, Pham Quang *et al.* **Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: Effects of *SLCO1B1* polymorphisms on drug exposure.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 63, n. 2, p. 107034, 2024.
3. AMORIM, Gustavo *et al.* **Pharmacogenetics of tuberculosis treatment toxicity and effectiveness in a large Brazilian cohort.** *medRxiv: the preprint server for health sciences*, v. 1, 2023.

# Impacto de polimorfismos genéticos no citocromo P450 na resposta ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.54-55>

## Gabriel Ferreira da Silva

Graduando em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Danyele Karla de Souza Silva

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Júlia Roberta da Silva Ferreira

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Juliana Renata da Silva Ferreira

Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

O transtorno depressivo maior (TDM), conhecido como depressão unipolar, é uma doença crônica multifatorial envolvendo susceptibilidade genética, fatores ambientais, estresse e processos inflamatórios<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é uma das principais causas de incapacidade física e mental no mundo. Estima-se que 280 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão, correspondendo a 3,8% da população, incluindo 5% dos adultos, além disso, cerca de 700 mil pessoas morrem por suicídio anualmente. O tratamento da depressão maior abrange o uso de antidepressivos que aumentam a disponibilidade de neurotransmissores no sistema nervoso central. Os antidepressivos subdividem-se em 4 classes: inibidores da monoaminooxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e atípicos<sup>2</sup>. Entretanto, inúmeros indivíduos não respondem ao tratamento farmacológico, em decorrência de polimorfismos genéticos em enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP), responsáveis pela metabolização dos fármacos. Nesse contexto, o estudo tem como objetivo analisar o impacto de polimorfismos genéticos no citocromo P450 na metabolização de medicamentos utilizados no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico, considerando do ano de 2018 até o ano de 2023, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed, SciELO. Foram adotados critérios de inclusão como: artigos com

texto completo disponível para acesso e publicados em português, inglês e espanhol que contivessem em seu título e/ou resumo os descritores “Farmacogenética”, “polimorfismos”, “depressão” e “citocromo”. Foram excluídos da pesquisa os artigos não relacionados com o tema desta revisão bibliográfica. Os antidepressivos são processados pelo sistema enzimático citocromo P450, que consiste em várias isoformas enzimáticas codificadas por diferentes genes. As isoformas CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 e CYP2D6 estão envolvidas na metabolização de antidepressivos, principalmente tricíclicos<sup>3</sup>. Como resultado, variantes desses genes podem causar uma ampla gama de diferenças na capacidade catalítica da enzima. Isso pode levar a diferentes perfis de metabolização: metabolizadores lentos com maior probabilidade a efeitos adversos ou tóxicos, metabolizadores normais que processam os antidepressivos de forma padrão e metabolizadores ultrarrápidos, que podem ter dificuldade em alcançar concentrações plasmáticas adequadas para uma resposta terapêutica eficiente<sup>4</sup>. Portanto, a Farmacogenética é crucial no entendimento da resposta individual aos antidepressivos, demonstrando que variações genéticas nas CYPs impactam a metabolização e eficácia terapêuticas dessas drogas no tratamento do transtorno depressivo maior, assim como, podem colaborar no desenvolvimento de efeitos adversos.

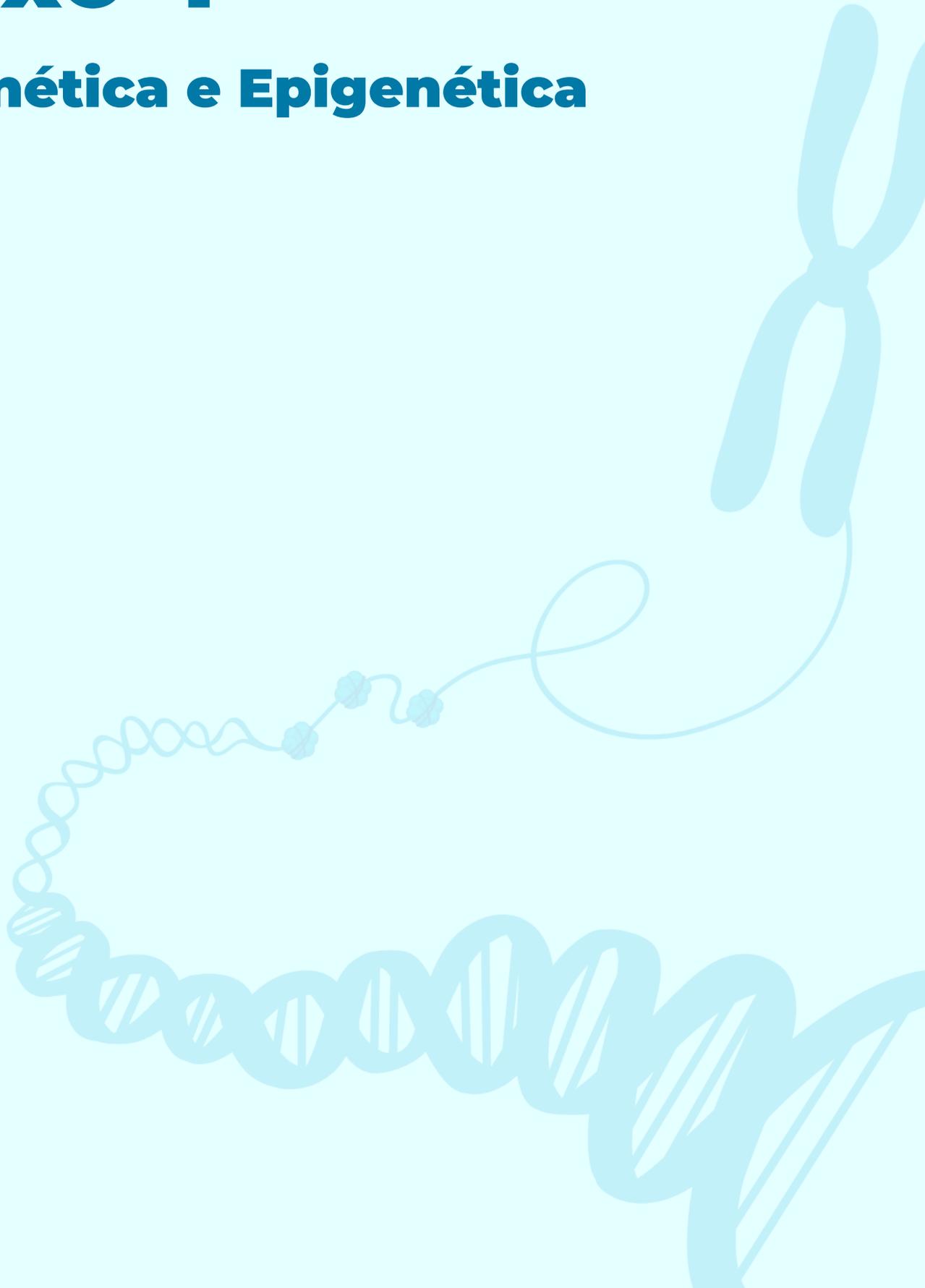
**Palavras-chave:** citocromo; depressão maior; Farmacogenética; polimorfismos.

## Referências

1. FILATOVA, Elena V.; SHADRINA, Maria I.; SLOMINSKY, Petr A. **Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes.** *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1283, 2021.
2. DA CRUZ, André Fabricio Pereira *et al.* **Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária.** *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 2, n. 2, p. 27-34, 2020.
3. RADOSAVLJEVIC, Milica *et al.* **The role of pharmacogenetics in personalizing the antidepressant and anxiolytic therapy.** *Genes*, v. 14, n. 5, p. 1095, 2023.
4. NAHID, Noor A.; JOHNSON, Julie A. **CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine.** *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, v. 18, n. 11, p. 769-785, 2022.

# Eixo 4

## Genética e Epigenética



# A importância dos moduladores genéticos na regulação das complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme de Pernambuco

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.57-59>

## Laís Macêdo Maciel

Universidade Federal de Pernambuco, Graduanda em Biomedicina, Recife, Brasil

## Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco, Graduando em Biomedicina, Recife, Brasil

## Bruna Barros de Queiroz

Universidade Federal de Pernambuco, Graduanda em Biomedicina, Recife, Brasil

## Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Graduando em Biomedicina, Recife, Brasil

## Gabriela da Silva Arcanjo

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Genética, Recife, Brasil

## Marcos André Cavalcanti Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Biofísica e Radiobiologia, Recife, Brasil

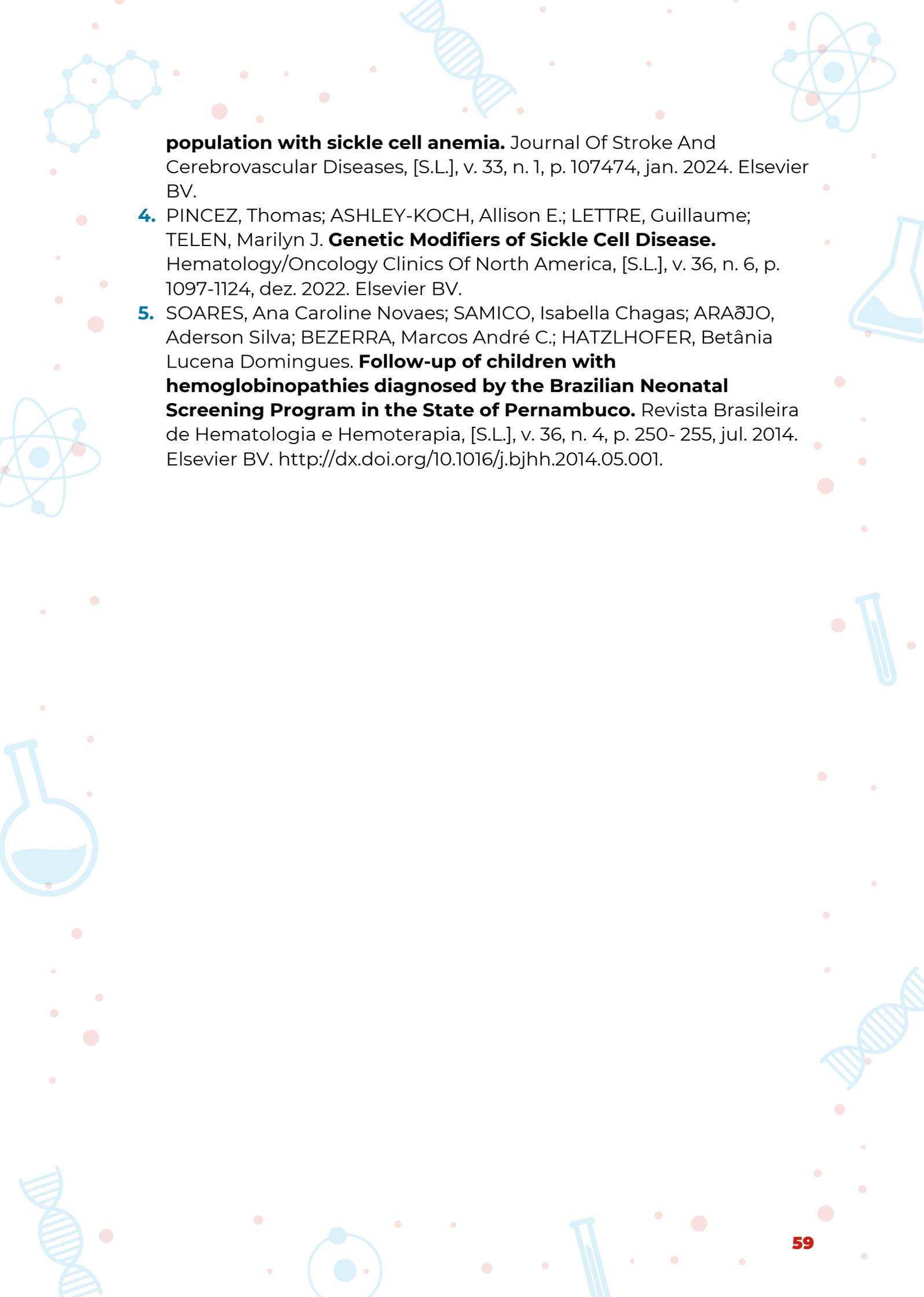
A anemia falciforme (AF) é uma doença monogenética caracterizada pela mutação no códon 6 do gene da globina beta, resultando na troca do ácido glutâmico por valina. Consequentemente, forma uma Hb variante (HbS) que, em baixas concentrações de oxigênio, sofre polimerização, ocasionando uma falcização das hemácias, gerando uma anemia hemolítica crônica associada a crises vaso-oclusivas com risco de múltiplas complicações, como osteonecrose e acidente vascular cerebral (AVC)<sup>4</sup>. A incidência de hemoglobinopatias no Estado de Pernambuco (PE) é de 1:1400. Estima-se que aproximadamente 3500 crianças nascem com AF anualmente no Brasil<sup>5</sup>. Apesar da constância da base genética, é observado um quadro clínico heterogêneo. A variação genética tem o potencial de afetar a fisiopatologia da AF. Sendo assim, a investigação de moduladores genéticos torna-se significativa para prever complicações graves e separar os pacientes com maior chance de resposta a tratamento<sup>4</sup>. Esta revisão bibliográfica teve como objetivo fazer a análise da literatura sobre a

relevância dos moduladores genéticos em alterar a gravidade dos sintomas em pacientes com AF em PE. A coleta de informações foi realizada por meio de uma busca que se baseou em artigos disponíveis nos bancos de dados de plataformas como PubMed, Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica On-line (MEDLINE) e Biblioteca Eletrônica Científica On-line (SciELO). O gene KLOTHO (KL) foi identificado como modulador para as complicações clínicas dos pacientes com AF. O polimorfismo KL rs211239 foi associado a aumento de crises vaso-oclusivas, e o polimorfismo KL rs685417, associado ao aumento de AVC nos pacientes homens acompanhados em PE<sup>2</sup>. Ainda, o polimorfismo no gene THBS1 A-296 (rs1478605) demonstrou ser um biomarcador prognóstico do risco de AVC nos pacientes com AF, sendo o modelo de herança dominante associado ao maior índice de AVC<sup>3</sup>. Ademais, os genes BMP6 e VDR foram associados a osteonecrose na AF. Um estudo de coorte feito em 177 pacientes em PE demonstrou que os polimorfismos nos genes BMP6 (rs3812163) e VDR (FokI rs2228570) estão relacionados a um menor risco de osteonecrose<sup>1</sup>. Portanto, conclui-se que os moduladores genéticos em questão são promissores nos estudos da patogênese da AF e oferecem formas de elencar pacientes de alto risco, melhorando a vigilância das complicações crônicas, tornando a utilização desses moduladores de suma importância.

**Palavras-chave:** hemoglobina s; vaso-oclusão; polimorfismos.

## Referências

1. ARCANJO, Gabriela S.; SOUZA, Mariana B.; DOMINGOS, Igor F.; PEREIRA- MARTINS, Diego A.; FALCÃO, Diego A.; BATISTA, Jessica V.; HATZLHOFER, Betania L.; DINIZ, Madi V.; SILVA, Alexsandro P.; GUARANÁ, Werbson L. **BMP6 and VDR gene polymorphisms are associated with osteonecrosis in a sickle cell anaemia cohort.** British Journal Of Haematology, [S.L.], p. 1- 8, 7 fev. 2024. Wiley.
2. BATISTA, Jéssica V. G. F.; PEREIRA-MARTINS, Diego A.; FALCÃO, Diego A.; DOMINGOS, Igor F.; ARCANJO, Gabriela S.; HATZLHOFER, Betânia L.; WEINHÄUSER, Isabel; BATISTA, Thais H. C.; CARDOSO, Pablo R. G.; ANJOS, Ana C. dos. **Association of KLOTHO polymorphisms with clinical complications of sickle cell anemia.** Annals Of Hematology, [S.L.], v. 100, n. 8, p. 1921-1927, 14 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC.
3. OLIVEIRA, Jessica M F; ARCANJO, Gabriela s; DOMINGOS, Igor F; BATISTA, Jéssica V G F; A PEREIRA-MARTINS, Diego; BATISTA, Thais H C; HATZLHOFER, Betânia L D; A FALCÃO, Diego; DINIZ, Madi V; SILVA, Alexsandro P. **A-296G variant of THBS1 gene (rs1478605) is associated with a lower frequency of stroke in a Brazilian**



**population with sickle cell anemia.** Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 107474, jan. 2024. Elsevier BV.

4. PINCEZ, Thomas; ASHLEY-KOCH, Allison E.; LETTRE, Guillaume; TELEN, Marilyn J. **Genetic Modifiers of Sickle Cell Disease.** Hematology/Oncology Clinics Of North America, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 1097-1124, dez. 2022. Elsevier BV.
5. SOARES, Ana Caroline Novaes; SAMICO, Isabella Chagas; ARAËJO, Aderson Silva; BEZERRA, Marcos André C.; HATZLHOFER, Betânia Lucena Domingues. **Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 250- 255, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.05.001>.

# A influência da co-herança com a alfa talassemia em pacientes pediátricos com anemia falciforme

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.16-18>

## Letícia Eduarda de Oliveira

Graduação em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## Alexandre Henrique Lima dos Santos

Graduação em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## Gabriela Silva Arcanjo

Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

## Marcos André Cavalcanti Bezerra

Docente do Departamento de Biofísica e Radiobiologia – UFPE

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças autossômicas recessivas mais comuns no ser humano. Ela é causada pela substituição de um único nucleotídeo no gene da globina  $\beta$  ( $\beta$ Glu6Val ou  $\beta$ S) que leva a uma mudança conformacional na estrutura da molécula hemoglobina (Hb). Considerando que pacientes com AF frequentemente apresentam quadros clínicos variados, a identificação de padrões moleculares que influenciam na modulação fenotípica é útil na identificação de possíveis marcadores prognósticos. Dentre os moduladores genéticos conhecidos, alguns têm seu efeito e influência sobre as complicações da AF bem estabelecidos. Um deles é a co-herança com a alfa talassemia, usualmente causada pela variante deletional de 3,7 kb nos genes da  $\alpha$  globina<sup>1</sup>. Avaliar a influência da alfa talassemia nas manifestações clínicas de pacientes pediátricos com AF, acompanhados regularmente no HEMOPE. Foram selecionados indivíduos com AF até 18 anos de idade, acompanhados no HEMOPE. Por meio dos prontuários médicos foram avaliadas a frequência e a data de ocorrência das seguintes complicações clínicas: crises vaso-oclusivas, dactilite, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda e priapismo. A pesquisa da mutação  $\alpha$ 3,7Kb foi investigada por gap-PCR, utilizando-se os iniciadores C2 e C10, onde os oligonucleotídeos iniciadores se ligam na região que compreende a possível deleção, gerando padrões distintos de produtos de amplificação. Sumariamente, na pesquisa da deleção ( $-\alpha^{3,7}$ Kb),

o produto amplificado gera um fragmento de 2,1kb para o haplótipo normal ( $\alpha\alpha$ ) e de 1,9kb para o haplótipo mutante ( $-\alpha^{3,7}\text{Kb}$ ). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS Statistics 19.0. Foram incluídos 276 pacientes pediátricos portadores de AF com acompanhamento regular no HEMOPE, sendo 131 do sexo feminino (47,5%) e 145 do sexo masculino (52,5%). Foi observado que a homozigose para deleção  $-\alpha^{3,7}\text{Kb}$  ( $-\alpha/-\alpha$ ) esteve presente em (1,5%) dos pacientes, enquanto pacientes heterozigotos ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) tiveram como frequência (18,5%). Foi observado que a presença da deleção  $-\alpha^{3,7}\text{Kb}$  foi associada com menor frequência de Doppler Transcraniano (DTC) de alto risco ( $p=0,034$ ). Nas análises realizadas neste estudo, mostrou-se que a presença da mutação da alfa talassemia associada com menores níveis de DTC de alto risco ( $p=0,034$ ). Crianças com AF e com DTC de alto risco apresentam um risco 44 vezes maior de desenvolver acidente vascular cerebral (AVC) que pacientes com de AF e DTC normal<sup>2</sup>. Por promover o diagnóstico e intervenção precoce nos pacientes, o uso do DTC leva a uma redução significativa na incidência de AVC em crianças<sup>3</sup>. Assim, mecanismos adicionais que possam prever o AVC seriam de grande utilidade no prognóstico da AF<sup>4</sup>. Mediante os resultados, foi observado que os achados deste estudo consolidam a hipótese da influência da alfa talassemia em manifestações clínicas de pacientes pediátricos com AF. Dessa forma, a avaliação desse importante modificador genético acerca dessa associação é essencial para que a hipótese levantada em nosso estudo possa ser, de fato, validada, e utilizada para uma melhor condução clínica dos pacientes.

**Palavras-chave:** anemia falciforme; marcadores genéticos; modulação fenotípica.

## Referências

1. STEINBERG, M. H., and P. **Sebastiani, Genetic modifiers of sickle cell disease.** Am.J.Hematol, v. 87, p. 795-803, 2012.
2. ADAMS, R. J. *et al.* **Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease.** Stroke, v. 23, n. 8, p. 1073-1077, 1992.
3. ADAMS GT, SNIEDER H, MCKIE VC, CLAIR B, BRAMBILLA D, ADAMS RJ, KUTLAR F and KUTLAR A. **Genetic risk factors for cerebrovascular disease in children with sickle cell disease: design of a case-control association study and genome wide screen.** BMC Med Genet, p. 4-6, 2003.
4. ADAMS, R. J. *et al.* **Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography.** New England Journal of Medicine, v. 339, n. 1, p. 5-11, 1998.



# Análise da expressão do gene MYD88 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.62-64>

## Mariana Silva Lucena

Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco.

## Maria Julia Alves de Melo

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Emanuel Victor Batista Wanderley

Graduando em Medicina, Universidade Federal de Pernambuco.

## Paula Sandrin Garcia

Doutora em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Pernambuco.

## Denise de Queiroga Nascimento

Doutora em Genética e Biologia Molecular, Instituto Federal da Paraíba.

Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESj) é uma doença autoimune heterogênea e inflamatória caracterizada por manifestações multissistêmicas, que geralmente se iniciam com maior frequência entre os 12 e 16 anos de idade<sup>1</sup>. Sua patogênese está associada a fatores genéticos e ambientais, resultando na desregulação do sistema imunológico e, conseqüentemente, numa resposta inflamatória exacerbada<sup>2</sup>. O fator de diferenciação mieloide 88, MyD88, é uma proteína adaptadora. A atividade do MyD88 está associada à transdução de sinais intracelulares que, por sua vez, desencadeiam na ativação de fatores de transcrição que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>3</sup>. Sua expressão desregulada pode contribuir para um perfil inflamatório abrupto nas doenças autoimunes, tal como o LES<sup>4</sup>. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o padrão de expressão do gene MYD88 em pacientes diagnosticados com LESj comparado a controles saudáveis, para investigar sua potencial contribuição na patogênese dessa doença. Foram coletadas amostras de sangue de 10 pacientes femininas atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas/UFPE, e 10 controles saudáveis com respectivas idades e sexo correspondentes às pacientes. O grupo de pacientes foi classificado em um grupo com atividade moderada da doença e um único grupo com inatividade e atividade leve. Após a coleta, foi

realizado o isolamento de PBMC e o cultivo dessas células em três condições: sem estímulo, estímulo com lipossacarídeo (LPS) e com LPS+Adenosina trifosfato (ATP). Em seguida, foi feita a síntese de cDNA e o ensaio de expressão gênica por PCR em tempo real utilizando sondas Taqman, sendo o gene alvo MYD88 e os genes de referência: ACTB e GAPDH. Por fim, as análises estatísticas foram realizadas pelo programa GraphPad Prism versão 8.0. Apesar de não ser estatisticamente significativa, o grupo de pacientes total LESj apresentou uma expressão de MYD88 2 vezes maior do que os controles saudáveis nas células sem estímulo (Fold Change (FC) = 2.14; p=0.1347). Nas células com estímulo de LPS e LPS+ATP não houve diferença de expressão entre os dois grupos (FC=1,2; p=0,8184 e FC=1,1; p=0,8955, respectivamente), mas sem significância estatística. Nas células sem estímulo, o grupo de pacientes com inatividade-atividade leve de LESj demonstrou expressão 2 vezes maior do que o grupo de controle saudável (FC=2,33; p=0,0766), sem significância estatística. Nas células com estímulo de LPS e LPS+ATP, não houve diferença de expressão entre os pacientes com inatividade-atividade leve e os controles saudáveis (FC=1.36; p=0.2999 e FC=1.15; p=0.4650, respectivamente) mas sem significância estatística. A partir do estudo, embora tenha-se observado maior expressão do MYD88 entre pacientes LESj totais e com inatividade-atividade leve comparados a controles saudáveis nas células sem estímulo, esses dados não foram estatisticamente significativos. Portanto, a fim de melhor investigar a potencial contribuição do MYD88 na patogênese do LESj, são necessários estudos mais amplos, idealmente multicêntricos, reunindo mais dados clínicos e com análise pareada, possibilitando, assim, resultados mais robustos e de maior validade externa.

**Palavras-chave:** autoimunidade; Lúpus juvenil; Mydssoma; inflamação; cultura de células.

## Referências

1. SCHILDT, E.; SESSIONS, K. L.; DE RANIERI, D. **Juvenile Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Esophagitis and Severe Oral Mucositis.** Case Reports in Rheumatology, 2021, p. 1–4. DOI: 10.1155/2021/5868655.
2. FAVA, A.; PETRI, M. **Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management.** Journal of Autoimmunity, v. 96, n. 1, p. 1–13, jan. 2019.
3. GAY, N. J.; SYMMONS, M. F.; GANGLOFF, M.; BRYANT, C. E. **Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes.** Nature Reviews Immunology, v. 14, 2014, p. 546-558.

- 
4. CHAUDHARY, D.; ROBINSON, S.; ROMERO, D. L. **Recent advances in the discovery of small molecule inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) as a therapeutic target for inflammation and oncology disorders.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, 2015, p. 96-110.



# Análise dos padrões evolutivos do gene da Interleucina 10 (IL-10) humana

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.65-67>

## Vitória Giovanna de Souza Cassiano Moura

Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia - Genética Recife, Brasil.

## Nara Suzy Aguiar de Freitas

Professora titular, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia - Genética, Recife, Brasil.

## Maria de Mascena Diniz Maia

Professora titular, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia - Genética, Recife, Brasil.

A Interleucina 10 (IL-10) é uma citocina pleiotrópica com propriedade anti-inflamatória, e tem papel crucial no sistema imunológico, com capacidade de inibir a síntese de outras citocinas, como IL-2 e Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), apresentando características tanto imunossupressoras quanto imunoestimulantes<sup>1</sup>. Está localizada no cromossomo 1q31-32 e é composta por cinco éxons e quatro íntrons. A expressão e a função da citocina IL-10 podem ser afetadas por variantes genéticas que alteram a estrutura ou a regulação dessas moléculas<sup>2</sup>. Sabe-se que a frequência de diferentes alelos dos genes das citocinas em espécies variadas de mamíferos pode variar categoricamente. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo investigar, a partir do uso de ferramentas da bioinformática molecular, as relações de similaridade quanto à interação dos genes baseada nos ortólogos do gene da IL-10 humana com outras quatro espécies de mamíferos eutérios e placentário para analisar a assinatura selecionada do gene IL10 em mamíferos de forma a identificar padrões conservados e entender sua evolução ao longo do tempo. Foram analisados os genes das seguintes espécies de mamíferos eutérios: *Homo sapiens* (humano), *Mus musculus* (camundongo ou rato-doméstico), *Equus caballus* (cavalo) e *Rattus norvegicus* (Twister). Um exemplo de mamífero marsupial, *Mesocricetus auratus* (Hamster Sírio), também foi incluído nesse estudo. A busca pelas sequências foi realizada no banco de dados *Ensembl* ([www.ensembl.org/index.html](http://www.ensembl.org/index.html)) e alinhadas no programa MEGA 11. Através do alinhamento das sequências, foram analisadas as taxas de máxima verossimilhança e as taxas de substituição não-sinônimas por sinônimas

(dN/dS) entre os genomas em estudo. Após o alinhamento e correção das sequências das cinco espécies pode-se observar a existência de 537 regiões entre elas, das quais, 387 mostram-se conservadas em 100%. A conservação desses genes nos diferentes mamíferos analisados sugere que o IL-10 humano e os genes próximos a ele possam ter evoluído a partir de um ancestral comum e ter sido mantidos agrupados devido às pressões seletivas ao longo do processo evolutivo<sup>3</sup>. A taxa dN/dS analisada indicou uma assinatura negativa no gene IL-10, sugerindo que a seleção natural tem atuado para manter sua sequência conservada/purificada, descartando possíveis mudanças de aminoácidos. Com base nos dados obtidos anteriormente, uma árvore filogenética foi gerada. A árvore foi construída utilizando o método “*Maximum likelihood tree*” de acordo com o modelo de *Tamura-nei*, que utiliza os padrões de verossimilhança já mencionados anteriormente, bem como os padrões de máxima parcimônia (árvore filogenética com menor mudança evolutiva), ou seja, os principais marcadores moleculares observados foram utilizados para reunir os grupos com base nas principais semelhanças do gene da IL-10 entre eles. Foi utilizado o n° 1000 de replicações “*Bootstrap*” como parâmetro que reuniu como “grupo irmão”, com 76% de confiabilidade, os genes das espécies *R.norvegicus*, *M.musculus* e *M.auratus*, com relações praticamente idênticas. Enquanto os genes das *H.sapiens* e *E.caballus* foram reunidos com 100% de confiabilidade com mais similaridades entre ambas as sequências gênicas após o alinhamento. Portanto, a análise filogenética desse gene reforça a importância de compreender a evolução, diversificação e relações dos genes de diferentes espécies, bem como identificar mudanças adaptativas entre genes homólogos. Assim, essa compreensão é essencial para aplicação na medicina comparativa, bem como para a classificação dos organismos estudados.

**Palavras-chave:** genética de populações; análise filogenética; assinatura seletiva; dN/dS; bioinformática.

## Referências

1. DE WAAL MALEFYT, R. *et al.* **Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes.** *Journal of Experimental Medicine*, v. 174, n. 5, p. (1209–1220), 1 nov. 1991.
2. Yildiz S, Bayil Oguzkan S, Ozaslan M, Kizikli A, Halil Kilic I, Yilmaz M. **Interleukin-6 And Interleukin-10 Polymorphisms In Chronic Lymphoid Leukemia Patients.** *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024 Feb 1;25(2):461-464.



3. HARTL D, Clark AG. **Principles of Population Genetics**. Sinauer Associates, 3rd edition, 1997.



# Exossomas: uma nova abordagem para o diagnóstico precoce e eficaz do câncer

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.68-70>

## João Gabriel Barbosa de Luna

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## João Guilherme Souza Oliveira

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Isadora Bandeira de Luna Paes Barreto Brennand

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Rhaissa Idalina Mendonça Ferreira

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Yuri Mateus Garcia da Silva

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Iverson Conrado Bezerra

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco | Mestrando no Programa de Pós Graduação em Biologia Aplicada à Saúde (PPGBAS-UFPE), Instituto Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco

Os exossomas são vesículas secretadas por uma célula doadora até uma célula-alvo, levando consigo moléculas como o RNA, DNA e outros metabólitos, sendo uma das formas de comunicação celular. A síntese de exossomas ocorre através de endossomas com vesículas intraluminais, que surgem de brotamentos internos da membrana endossomal, sequestrando conteúdo citoplasmático e membranas, inclusive *rafts* lipídicas, supraestruturas formadas por complexos lipídicos e proteínas ancoradas, como receptores membranares<sup>1</sup>. Então, essas vesículas menores são liberadas e viajam até a célula alvo através de fluidos biológicos, se fundindo a ela. Recentemente, diversos estudos indicam a ligação entre exossomas e processos patológicos, podendo regular a expressão gênica dos alvos através de miRNA, e a possibilidade de servirem como biomarcadores tumorais, constituindo um campo novo e promissor para diagnóstico de neoplasias<sup>2</sup>. O objetivo desta revisão narrativa é a utilização dos conhecimentos sobre os exossomas entre as células para uma aplicação em métodos de detecção rápida e precoce para diversas neoplasias. Utilizou-se revisões de literatura e ensaios clínicos de bases de dados como o PubMed.

Foram aplicados os termos de pesquisa “*Exosome AND pathways AND diseases AND treatment AND Cancer*” e filtrados os trabalhos de 2014 a 2024, com 5 artigos incluídos na análise final. Em pacientes com câncer cervical, análises de qPCR demonstraram que o mRNA dos mediadores PI3k, Akt e mTor, envolvidos na proliferação celular e super expressados em células malignas, possuem níveis elevados nos exossomas de secreções vaginais em comparação a indivíduos saudáveis<sup>3</sup>. Além disso, pacientes com câncer cervical que expressavam maiores níveis de miRNA-664 exossomal viveram menos tempo que os pacientes com níveis mais baixos, constituindo biomarcadores sólidos para a malignidade do tumor<sup>4</sup>. No carcinoma hepatocelular, sendo a infecção crônica causada pelo vírus da Hepatite-B (HBV) um importante fator de risco para o seu surgimento, há um aumento dos níveis circulantes de miRNA-122 e miRNA-99 em exossomas circulantes, o que pode promover o aumento da replicação do HBV<sup>4</sup>. Em outras doenças, os exossomas também podem ser utilizados, como nos distúrbios metabólicos, nos quais modelos animais com uma dieta hiperlipídica apresentaram um conteúdo de miRNA exossomal diferente, que promovia resistência à insulina através da diminuição da expressão do PPAR- $\alpha$ <sup>2</sup>. Existem modelos para a utilização das vesículas no diagnóstico do câncer, em que exossomas liberados no soro dos pacientes com câncer colorretal foram identificados devido aos antígenos na sua superfície CD147 e CD9, utilizando nanopartículas que interagem com as proteínas de superfície dos exossomas e emitem fluorescência<sup>5</sup>, além das técnicas já utilizadas, como a qPCR. É evidente, portanto, que os exossomas são ferramentas poderosas para o diagnóstico de diversas neoplasias, com um vasto conjunto de biomarcadores para serem explorados de maneira versátil e indolor, sendo importante entender seus mecanismos para a aplicação desse conhecimento na prática clínica.

**Palavras-chave:** exossomas; vesículas; diagnóstico; câncer; doenças.

## Referências

1. ELSHERBINI, A.; BIEBERICH, E. **Ceramide and Exosomes: A Novel Target in Cancer Biology and Therapy.** *Advances in Cancer Research*, v. 140, p. 121–154, ago., 2018.
2. KALLURI, R.; LEBLEU, V. S. **The biology, function, and biomedical applications of exosomes.** *Science*, New York, N.Y., v. 367, n. 6478, p. eaau6977, fev. 2020.
3. ZHANG, W. *et al.* **The exosome-mediated PI3k/Akt/mTOR signaling pathway in cervical cancer.** *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 12, n. 7, p. 2474–2484, jul. 2019.

- 
4. RAN, Z. *et al.* **Advances in exosome biomarkers for cervical cancer.** *Cancer Medicine*, v. 11, n. 24, p. 4966–4978, dez. 2022.
  5. YOSHIOKA, Y. *et al.* **Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen.** *Nature Communications*, v. 5, n. 1, p. 3591, abr. 2014.

# Explorando as marcas Epigenéticas da esquizofrenia

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.71-72>

**Vitória Pereira Barbosa**

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

A esquizofrenia é uma condição neuropsiquiátrica crônica caracterizada por sintomas como alucinações, delírios, apatia e problemas de memória. É considerada uma doença complexa, e que possui um grande impacto na qualidade de vida das pessoas que a possuem, assim como de seus familiares. A esquizofrenia é uma patologia de origem multifatorial, e aspectos como disfunção de neurotransmissores, anormalidades neuroanatômicas e plasticidade cerebral estão relacionados com o seu desenvolvimento. As modificações Epigenéticas podem ser definidas como modificações na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência do DNA, mas sim modificações químicas que podem influenciar como os genes são expressos. Estudos anteriores demonstraram que processos epigenéticos estão associados à etiologia da esquizofrenia, influenciando o seu desenvolvimento e a expressão dos genes relacionados a essa patologia<sup>1</sup>. Diante disso, este trabalho possui como objetivo compreender os principais mecanismos epigenéticos envolvidos na patogênese da esquizofrenia. Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi realizada em bancos de dados científicos mundiais como PubMed, SciELO e MEDLINE. Foram utilizados descritores como “esquizofrenia”, “Epigenética” e “Genética”, com operador booleano “e”. Para a escolha do material de pesquisa, foram utilizados dois critérios de inclusão, os quais são: ser artigos cuja publicação foi realizada entre os anos de 2018 e 2024, assim como abordar os mecanismos epigenéticos envolvidos no desenvolvimento da esquizofrenia. No total, foram encontrados 75 artigos, entre os quais, mediante os critérios de inclusão e exclusão, apenas 7 foram selecionados para a análise. Os resultados encontrados demonstraram a ocorrência de metilação da região promotora de determinados genes relacionados ao desenvolvimento da esquizofrenia, principalmente em genes dopaminérgicos, serotoninérgicos e glutamatérgicos e do sistema neurotrófico<sup>2</sup>. Além disso, a metilação da região promotora do gene RELN também foi relatada nos estudos. O gene RELN codifica uma glicoproteína de mesmo nome, que possui como função

promover a regulação dos processos de migração neuronal e posicionamento no cérebro em desenvolvimento. Modificações pós-traducionais das histonas (PTM's) também foram relatadas na etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia, resultado observado a partir de estudos que identificaram níveis elevados de histonas metiltransferases em amostras post-mortem de casos com esquizofrenia. Ademais, observou-se que os miRNAs (micro RNA's), pequenas moléculas de RNA não codificantes, podem desempenhar papéis essenciais na esquizofrenia, regulando a expressão de genes relacionados à neurotransmissão, desenvolvimento neuronal e plasticidade sináptica<sup>3</sup>. Tais disfuncionalidades observadas nessas moléculas podem levar a disfunções em cascata que contribuem para os sintomas e características da esquizofrenia. Em conclusão, a importância da Epigenética na esquizofrenia é evidente por sua capacidade de oferecer novas informações sobre os mecanismos subjacentes à doença, corroborando para uma visão mais profunda da complexidade desta patologia. Além disso, favorece o surgimento de caminhos para novas abordagens terapêuticas e possíveis estratégias de intervenção.

**Palavras-chave:** Epigenética; esquizofrenia; Genética.

## Referências

1. KILTSCHEWSKIJ, Dylan J. *et al.* **Alteration of DNA Methylation and Epigenetic Scores Associated With Features of Schizophrenia and Common Variant Genetic Risk.** *Biological Psychiatry, Austrália*, v. 95, n. 7, p. 647-661, 20 jul. 2023.
2. SRIVASTAVA, Anil *et al.* **Epigenetics of Schizophrenia.** *Psychiatric Research, Toronto*, v. 305, n. 34, p. 114218, 22 set. 2021.
3. GÜREL, Çevik *et al.* **The clues in solving the mystery of major psychosis: The epigenetic basis of schizophrenia and bipolar disorder.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Turquia*, v. 113, n. 23, p. 51-61, 12 jun. 2020.

# O papel dos genes B-MYB e C-MYB na hematopoiese humana

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.73-75>

## Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Laís Macêdo Maciel

Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Bruna Barros de Queiroz

Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Pedro Henrique Bezerra Fontes

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Gabriela da Silva Arcanjo

Mestre e Doutoranda em Genética, Universidade Federal de Pernambuco

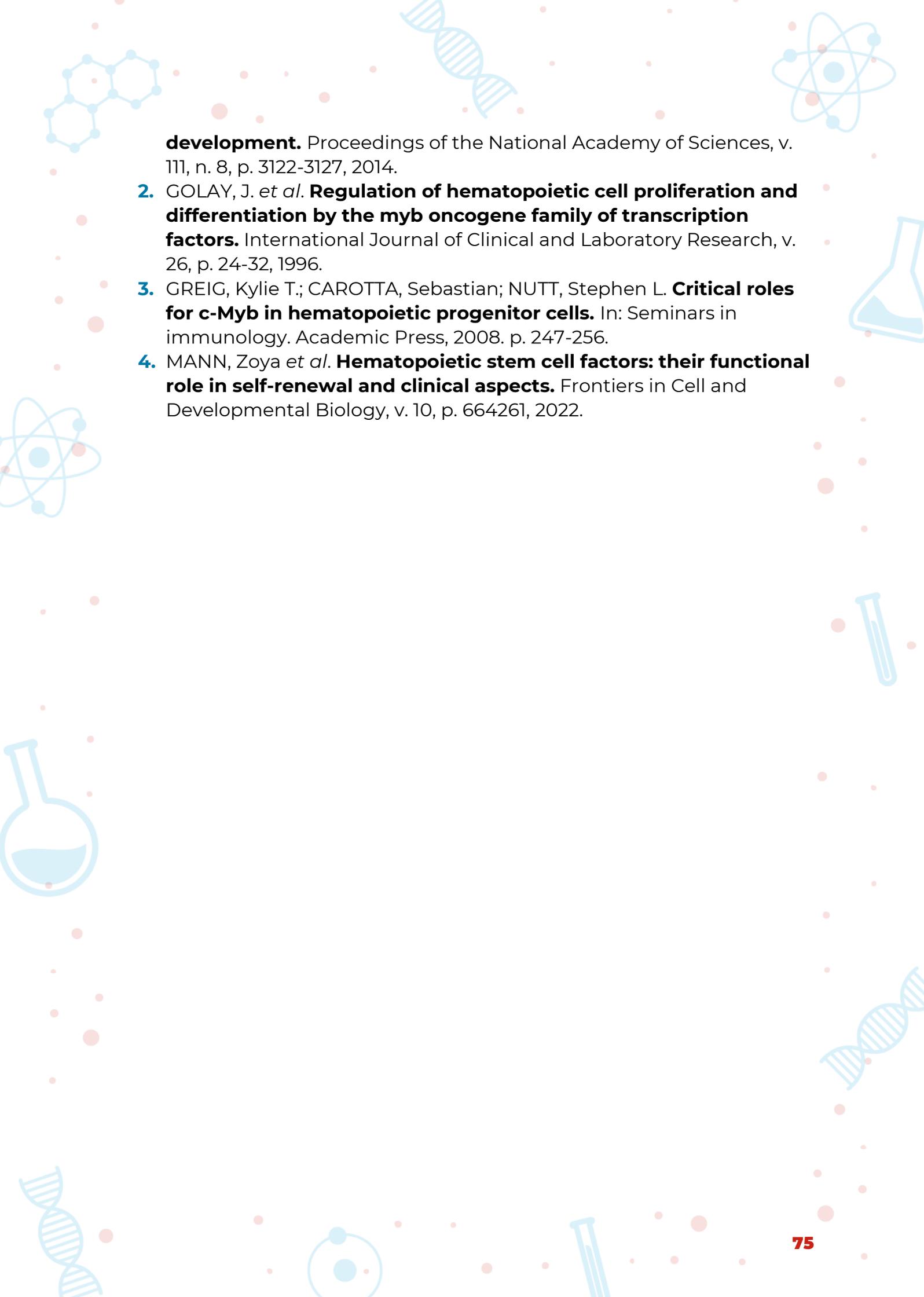
A família de genes Myb inclui o oncogene v-myb codificado, seu equivalente celular normal c-Myb e dois membros relacionados: a-Myb e b-Myb. Todos eles são fatores de transcrição que reconhecem a mesma sequência de DNA e estão envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celular, incluindo células hematopoiéticas<sup>2</sup>. Neste estudo, objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica acerca do papel dos genes b-Myb e c-Myb na hematopoiese humana. Para isso, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados do Google Acadêmico e PubMed, na qual foram resgatados quatro artigos de um total de 11 com os descritores: Genes Myb, hematopoiese, células-tronco hematopoiéticas. No tecido da medula óssea, o RNA mensageiro do gene b-Myb é expresso em níveis consideráveis nos compartimentos das células-tronco hematopoiéticas e dos progenitores mielóides, com os níveis mais altos encontrados nas populações de progenitores mielóides comuns e progenitores mielóides granulocíticos-monocíticos<sup>1</sup>. Esses níveis são significativamente menores do que os encontrados nas células maduras das linhagens. Para entender o papel do gene b-Myb na hematopoiese de adultos, pesquisadores realizaram um experimento onde cruzaram um camundongo portador de uma forma especial do gene b-Myb com outro tipo de camundongo que expressa uma

enzima recombinante, chamada cre recombinase, controlada por um promotor induzível. Em seguida, administraram ácido poliinosínico-policitidílico aos camundongos resultantes dessa combinação Genética, que tem o poder de induzir a expressão dessa enzima e causar a deleção no gene b-Myb em células específicas. Isso resultou em uma diminuição dramática no número de células na medula óssea e no baço desses animais, em comparação com os animais controle, tratados da mesma maneira<sup>1</sup>. Essa redução foi observada especialmente nas células das linhagens linfóide B e T, eritroide e mielóide, sendo o compartimento mielóide o mais afetado em ambos os tecidos. Além disso, houve uma diminuição significativa no número de plaquetas, leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos no sangue periférico dos animais com deficiência de b-Myb<sup>1</sup>. Essas diferenças também levaram a mudanças nas frequências dos tipos celulares no baço e na medula óssea, uma vez que as porcentagens de células B, eritroides e mielóides foram alteradas na ausência de expressão de b-Myb<sup>1</sup>. Estudos em linhagens celulares hematopoiéticas indicam que a expressão de c-Myb é principalmente encontrada em células progenitoras, diminuindo durante a diferenciação celular<sup>3</sup>. A superexpressão de c-Myb inibe a diferenciação eritroide e mielóide. Embora c-Myb geralmente não esteja presente em células totalmente diferenciadas, pode ser aumentado em células B e T maduras após ativação<sup>3</sup>. O c-Myb tem sido estudado principalmente em relação ao desenvolvimento mielóide, influenciado pelo seu envolvimento na leucemia mielóide. A falta de c-Myb não afeta significativamente o desenvolvimento mielóide, mas sim a presença de eosinófilos<sup>3</sup>. Por outro lado, c-Myb é crucial na hematopoese, especialmente na eritropoiese e linfopoiese, e na auto-renovação das células-tronco hematopoiéticas<sup>4</sup>. Enquanto isso, b-Myb regula o destino celular, mantendo a auto-renovabilidade das células-tronco hematopoiéticas e progenitoras, principalmente nas fases G0-G1<sup>4</sup>. Assim, tanto o c-Myb quanto o b-Myb desempenham papéis cruciais na regulação da hematopoese, influenciando a diferenciação, proliferação e auto-renovação das células-tronco hematopoiéticas e progenitoras mielóides. Estudos nesses genes podem fornecer insights importantes para entender distúrbios hematopoiéticos.

**Palavras-chave:** células-tronco hematopoiéticas; diferenciação celular; distúrbios hematopoiéticos; regulação.

## Referências

1. BAKER, Stacey J. *et al.* **B-myb is an essential regulator of hematopoietic stem cell and myeloid progenitor cell**



**development.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 111, n. 8, p. 3122-3127, 2014.

2. GOLAY, J. *et al.* **Regulation of hematopoietic cell proliferation and differentiation by the myb oncogene family of transcription factors.** International Journal of Clinical and Laboratory Research, v. 26, p. 24-32, 1996.
3. GREIG, Kylie T.; CAROTTA, Sebastian; NUTT, Stephen L. **Critical roles for c-Myb in hematopoietic progenitor cells.** In: Seminars in immunology. Academic Press, 2008. p. 247-256.
4. MANN, Zoya *et al.* **Hematopoietic stem cell factors: their functional role in self-renewal and clinical aspects.** Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 10, p. 664261, 2022.



# Polimorfismos do inflamassoma NLRP3 e sua contribuição na susceptibilidade da coinfeção TB-HIV

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.76-78>

## João Guilherme Souza Oliveira

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Kleyverson Feliciano dos Santos

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Isadora Bandeira de Luna Paes Barreto Brennand

Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## João Gabriel Barbosa de Luna

Graduando em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Wlisses Veloso Carvalho Silva

Doutor em Biologia Aplicada à Saúde, Instituto Keizo Asami

A Tuberculose (TB) e a AIDS, causadas pela infecção do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), respectivamente, ainda são as principais causas de morte por doenças infecciosas no mundo<sup>1</sup>. Para tentar eliminar esses agentes patogênicos, o sistema imune do hospedeiro utiliza a ativação de complexos multiproteicos citosólicos - os inflamassomas - da imunidade inata, que desencadeiam os processos inflamatórios a partir da liberação de citocinas, como a IL-1 $\beta$  e IL-18. A desregulação dos inflamassomas devido a alterações Genéticas, como Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs), podem estar relacionadas com uma maior susceptibilidade e mortalidade em pacientes com TB-HIV<sup>2,3</sup>. O objetivo desta pesquisa foi analisar como a desregulação do inflamassoma NLRP3 a partir de SNPs pode contribuir para a patogênese da coinfeção HIV-TB, a partir de uma revisão integrativa da literatura. Para isso, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados PubMed e BVS, utilizando a combinação de descritores e indicadores booleanos: "NLRP3 Polymorphism" AND "TB-HIV", considerando ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas português, inglês e espanhol, que estivessem disponíveis de forma gratuita. Foram encontrados 2 artigos seguindo os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, sendo ambos incluídos nesta revisão. Imunologicamente, pacientes submetidos à terapia

antirretroviral (TARV) podem apresentar aumento dos níveis de moléculas pró-inflamatórias antes do início do tratamento, podendo levar à Síndrome da Reconstituição Imune (SRI) e, conseqüentemente, à mortalidade precoce. SNPs em inflamassomas podem estar diretamente ligados a esse mecanismo. O polimorfismo rs10754558 em NLRP3 foi associado diretamente com o aumento da probabilidade de mortalidade precoce em pacientes que apresentavam a coinfeção TB-HIV e foram tratados com a TARV. A principal relação encontrada foi o nível aumentado de IL-18, uma citocina pró-inflamatória que estimula em excesso a ativação do inflamassoma e da IL-10 que, apesar de ser anti-inflamatória, o seu aumento representa um feedback negativo do organismo para modular negativamente o processo inflamatório exacerbado. Além disso, os níveis elevados da citocina MCP-1, responsável por estimular o tráfego de monócitos para o sítio da infecção, também foram observados antes da TARV, justificados pelo aumento de IL-18 consolidando ainda mais o processo inflamatório<sup>2</sup>. A CARD8 é responsável por modular negativamente a formação do inflamassoma NLRP3. Essa ação anti-inflamatória foi confirmada nos estudos, em que o SNP em rs2043211 de CARD8 diminuiu o risco de desenvolvimento de TB em pessoas vivendo com HIV, junto a um menor risco de SRI. Não foram relatadas associações entre polimorfismos nessa molécula e a coinfeção HIV-TB<sup>3</sup>. A partir da atual revisão, foi possível compreender de que forma SNPs em genes de inflamassomas podem influenciar a resposta imunológica frente à coinfeção HIV-TB. Essa compreensão de variação imunogenética é relevante para o manejo de indivíduos diagnosticados com a coinfeção e que precisam iniciar a TARV. Por fim, esses estudos são precursores para o desenvolvimento de terapias direcionadas a diminuir um processo inflamatório exacerbado, controlando o avanço das doenças.

**Palavras-chave:** *mycobacterium tuberculosis*; NLRP3; síndrome da reconstituição autoimune; SNPs; terapia antirretroviral.

## Referências

1. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2023**. World Health Organization, 7 Nov. 2023.
2. RAVIMOCHAN, S. *et al.* **Common Variation in NLRP3 Is Associated With Early Death and Elevated Inflammasome Biomarkers Among Advanced HIV/TB Co-infected Patients in Botswana**. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 5, n. 5, 11 abr. 2018.
3. RAMOS, B. *et al.* **Inflammasome genetic variants are associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune**

The background is white with scattered light blue and pink dots of various sizes. Several light blue scientific icons are placed around the page: a benzene ring in the top left, a DNA double helix at the top center, an atomic model in the top right, a flask with liquid on the right side, another atomic model on the left side, a round-bottom flask with liquid at the bottom left, a test tube on the right side, another DNA double helix at the bottom right, and a simple atom model at the bottom center.

**reconstitution inflammatory syndrome outcomes.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 12, 20 set. 2022.

# Prevalência da anemia falciforme em Pernambuco entre os anos de 2018 a 2023

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.79-80>

## Thamiris Emanuely Monteiro de Lima Costa

Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de Vitória

## Maria Julia Alves de Melo

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco - *Campus Recife*

## Daniel Tarciso Martins Pereira

Doutor em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco

A anemia falciforme é uma doença Genética hereditária que afeta os glóbulos vermelhos do sangue, caracterizada pela mutação de ponto (substituição de adenina por timina) no códon 6 do gene, que leva à produção de hemoglobina S (HbS) anormal, no cromossomo 11 e pode causar deformidades nas células sanguíneas. Essas células deformadas podem obstruir os vasos sanguíneos, levando a uma série de problemas de saúde, como, Acidente Vascular Encefálico, trombose, retardo no desenvolvimento, entre outros. Pernambuco, estado brasileiro com histórico de alta prevalência da doença, apresenta um cenário preocupante. Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência da anemia falciforme em Pernambuco nos últimos 5 anos (2018-2023), buscando entender as tendências e os desafios para o controle da doença. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em bases de dados como Science Direct, MEDLINE e SciELO. Os termos de busca utilizados foram "anemia falciforme", "prevalência", "epidemiologia", "hemoglobina falciforme" e "Pernambuco", foram utilizados os operadores booleanos *AND* e *OR*, optou-se por realizar um corte temporal de 5 anos (2018-2023). Foram analisados, ao todo, 13 artigos, a técnica de análise de conteúdo foi utilizada mediante a construção de categorias definidas a priori, a partir dos objetivos do estudo, por fim, foram selecionados 3 artigos para compor o presente estudo. A prevalência da anemia falciforme em Pernambuco nesse intervalo de tempo variou entre 2,5% e 3,5% da população. Apesar da estabilidade nos últimos anos, a doença ainda representa um problema de saúde pública no estado. Dessa maneira, é evidente a necessidade de ações mais efetivas para o controle da doença. Os principais desafios para o controle da anemia

falciforme em Pernambuco incluem: Acesso universal ao diagnóstico precoce, visto que nem todos os recém-nascidos são testados para a doença, o que pode atrasar o início do tratamento; tratamento adequado e acompanhamento regular, pois o tratamento da anemia falciforme é complexo e exige acompanhamento médico regular, o que nem sempre é possível para todos os pacientes; A falta de informação e educação sobre a doença, pois a população ainda precisa ser melhor informada sobre a anemia falciforme, seus sintomas, tratamento e prevenção. Dessa forma, é fundamental investir em programas de diagnóstico precoce, tratamento adequado e acompanhamento regular dos pacientes. A educação em saúde também é essencial para aumentar o conhecimento da população sobre a doença e promover a prevenção. Observa-se, dessa forma, que a anemia falciforme ainda é um problema de saúde pública em Pernambuco. É necessário fortalecer as políticas públicas e investir em ações para o controle da doença.

**Palavras-chave:** anemia falciforme; prevalência; Pernambuco.

## Referências

1. CASA, Dalva. et al. **Diagnóstico tardio da doença falciforme: prevalência e riscos.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 45, p. S957-S958. outubro de 2023.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Governo Federal reforça a necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme.** junho de 2022.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Estadual de Saúde.** Falciforme: mais de 2 mil com diagnóstico em PE. junho de 2019.
4. SOARES, Pedro. et al. **Qualidade de vida em mulheres com Doença Falciforme atendidas em um hospital de ensino no Recife.** 2018.
5. SOARES, Samuel. et al. **Avaliação de biomarcadores da via trombo inflamatórios e de complicações renais nos pacientes com doença falciforme.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 45, p. S80. outubro de 2023.

# Eixo 5

## Genética forense



# Explorando bancos de dados genéticos na investigação criminal: avanços e desafios

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.82-84>

## Maysa Lohanna Barbosa Santos

Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e de Outras Doenças Virais, Fundação Oswaldo Cruz Mato Grosso do Sul

## Jorge Rony dos Santos Dias

Especialista em Saúde Pública, Faculdade Venda Nova do Imigrante

## Cláudio Junyo dos Santos

Especialista em Farmacologia Clínica, Faculdade Serra Geral

## Luzia Virgínia da Silva

Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro Universitário União das Américas

## Fábio Abel de Carvalho

Mestrando em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade de Pernambuco

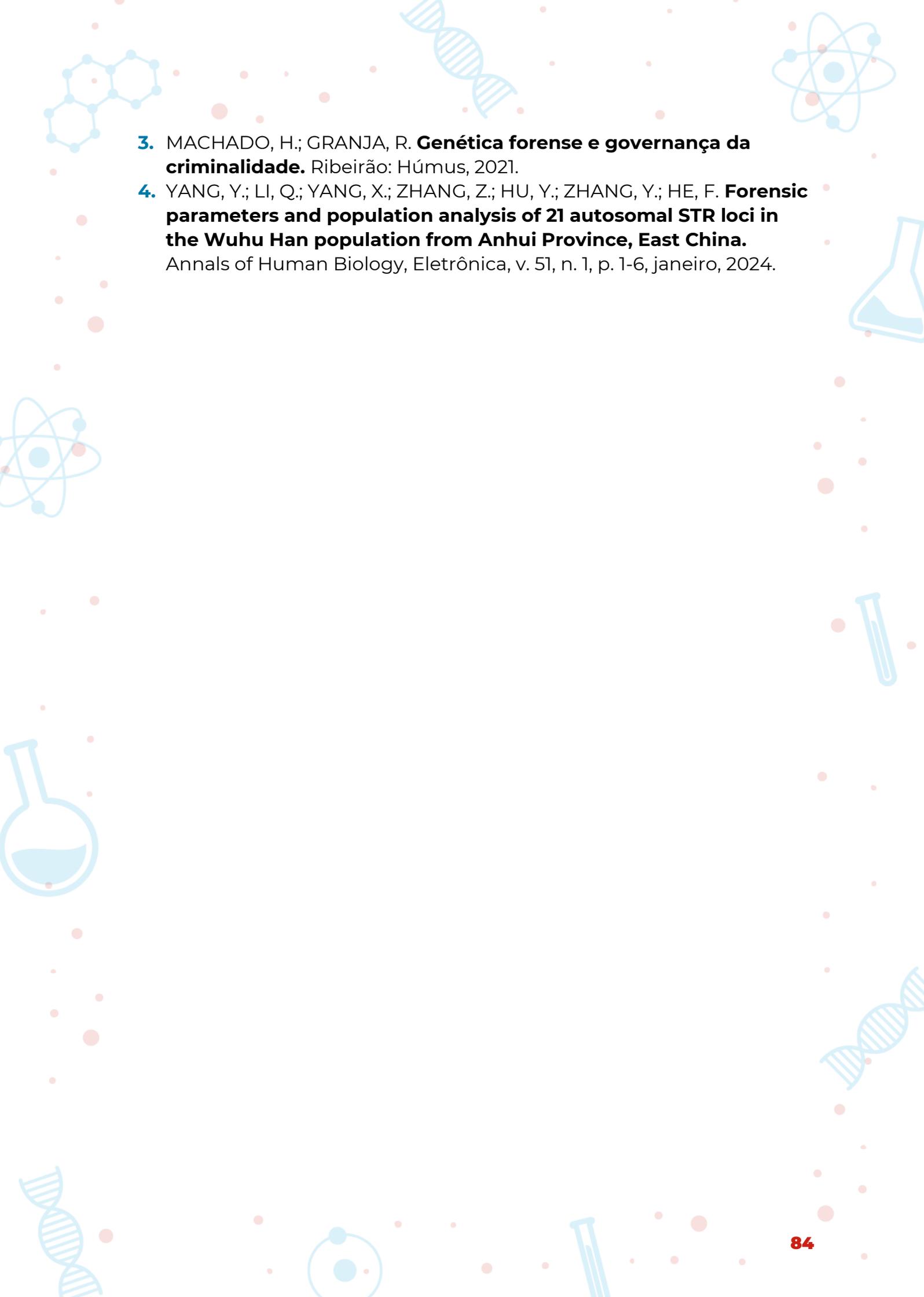
A Genética forense vem demonstrando enorme potencial nas perícias criminalísticas pela caracterização dos polimorfismos do DNA, permitindo maior agilidade nos processos criminais. O uso de vestígios biológicos permitiu a criação e ampliação de bancos de dados genéticos, ampliando a capacidade de investigação<sup>2</sup>. A Genética forense evolui e está em progresso, assim, no escrutínio desses avanços temos a impressão digital, as bases de dados, parentesco genético (pesquisa familiar), sequenciamento genético, os quais são amparados por técnicas como *Autosomal Short Tandem Repeat* (STR) no perfilamento genético, que podem ser analisados pela técnica de PCR, como também a genealogia Genética, que faz uso de SNP (em inglês, *Single Nucleotide Polymorphisms*)<sup>4</sup>. Apesar de todo avanço, ainda enfrenta desafios, como na questão ética, perpassando pelo olhar social que ignora o caráter probabilístico dos resultados de fenotipagem, e que, também podem agir para a discriminação de grupos vulneráveis através da definição de características físicas e estereótipos<sup>3</sup>. A presente pesquisa objetiva investigar a eficácia e os desafios da utilização de bancos de dados genéticos na investigação criminal, com foco em identificar avanços tecnológicos, padrões de utilização, questões éticas e legais associadas. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura realizada através de livros e artigos depositados na base de dados Biblioteca Virtual

em Saúde e PubMed, no período de 2020 a 2024, utilizando os descritores: “Genética Forense”, “Criminologia” e “Bancos de dados aplicado a Genética forense”. Foram priorizadas publicações completas, disponibilizadas gratuitamente, em formato eletrônico, nos idiomas português e inglês. Observa-se que houve uma enorme evolução científica da investigação forense nacional e internacional, no tocante ao aprimoramento tecnológico da produção de novos equipamentos e a adoção de técnicas de investigações inovadoras<sup>3</sup>. É possível identificar autoria de um crime com base apenas na análise genética de vestígios biológicos, ao contrário do que acontecia antigamente, por meio de impressões digitais dos acusados e testemunhas. Uma rede de bancos de perfis genéticos desempenha um papel fundamental em duas áreas principais: a elucidação de crimes e a identificação de pessoas desaparecidas e cadáveres não identificados<sup>1</sup>. No âmbito da investigação criminal, perfis genéticos obtidos a partir de vestígios encontrados em locais de crimes são comparados entre si e com os perfis genéticos de indivíduos que constam em bancos de dados criminais - sendo os perfis genéticos dos condenados por crimes hediondos obrigatoriamente incluídos nos bancos<sup>2</sup>. Além disso, os bancos de perfis genéticos são utilizados para auxiliar na identificação de pessoas desaparecidas, nesse contexto, os perfis obtidos a partir de restos mortais não identificados ou de indivíduos desconhecidos são confrontados com os perfis genéticos dos familiares ou referências diretas do desaparecido<sup>1</sup>. Apesar dos avanços significativos observados nas últimas décadas, ainda há desafios a serem superados relacionados a questões éticas de privacidade e discriminação, bem como a necessidade de regulamentação mais clara sobre o uso de bancos de dados genéticos. É fundamental que os avanços tecnológicos sejam acompanhados por um debate amplo e democrático, para garantir que tais ferramentas sejam utilizadas de forma responsável e justa na investigação criminal.

**Palavras-chave:** bancos de dados aplicado à Genética Forense; Criminologia; Genética forense.

## Referências

1. SILVA, M. M.; SILVA, A. J. A.; SALES, W. S. **Genética forense e sua contribuição na investigação criminal no Brasil: revisão crítica de literatura.** Revista Foco, Curitiba, v. 16, n. 11, p. 1-12, novembro, 2023.
2. DIAS FILHO, C. R.; MENEZES, M. A. M.; FRANCEZ, P. A. C. **História da Genética Forense.** In: DIAS FILHO, C. R.; RODRIGUES, E. L.; FRANCEZ, P. A. C.; GARRIDO, R. G. Introdução à Genética Forense. 1. ed. Campinas: Millennium, 2020, p. 1-12.

- 
3. MACHADO, H.; GRANJA, R. **Genética forense e governança da criminalidade.** Ribeirão: Húmus, 2021.
  4. YANG, Y.; LI, Q.; YANG, X.; ZHANG, Z.; HU, Y.; ZHANG, Y.; HE, F. **Forensic parameters and population analysis of 21 autosomal STR loci in the Wuhu Han population from Anhui Province, East China.** Annals of Human Biology, Eletrônica, v. 51, n. 1, p. 1-6, janeiro, 2024.



# Metilação de DNA como marcador na estimativa de idade forense em amostras de sangue: uma revisão de literatura

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.85-87>

## Maria Julia Alves de Melo

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Mariana Silva Lucena

Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

## Thamiris Emanuely Monteiro de Lima Costa

Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco

## Thatyana de Souza Silva

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## João Paulo de Lucena Laet

Mestre em Biociências e Biotecnologia em Saúde, Instituto Aggeu Magalhães - Fiocruz Pernambuco

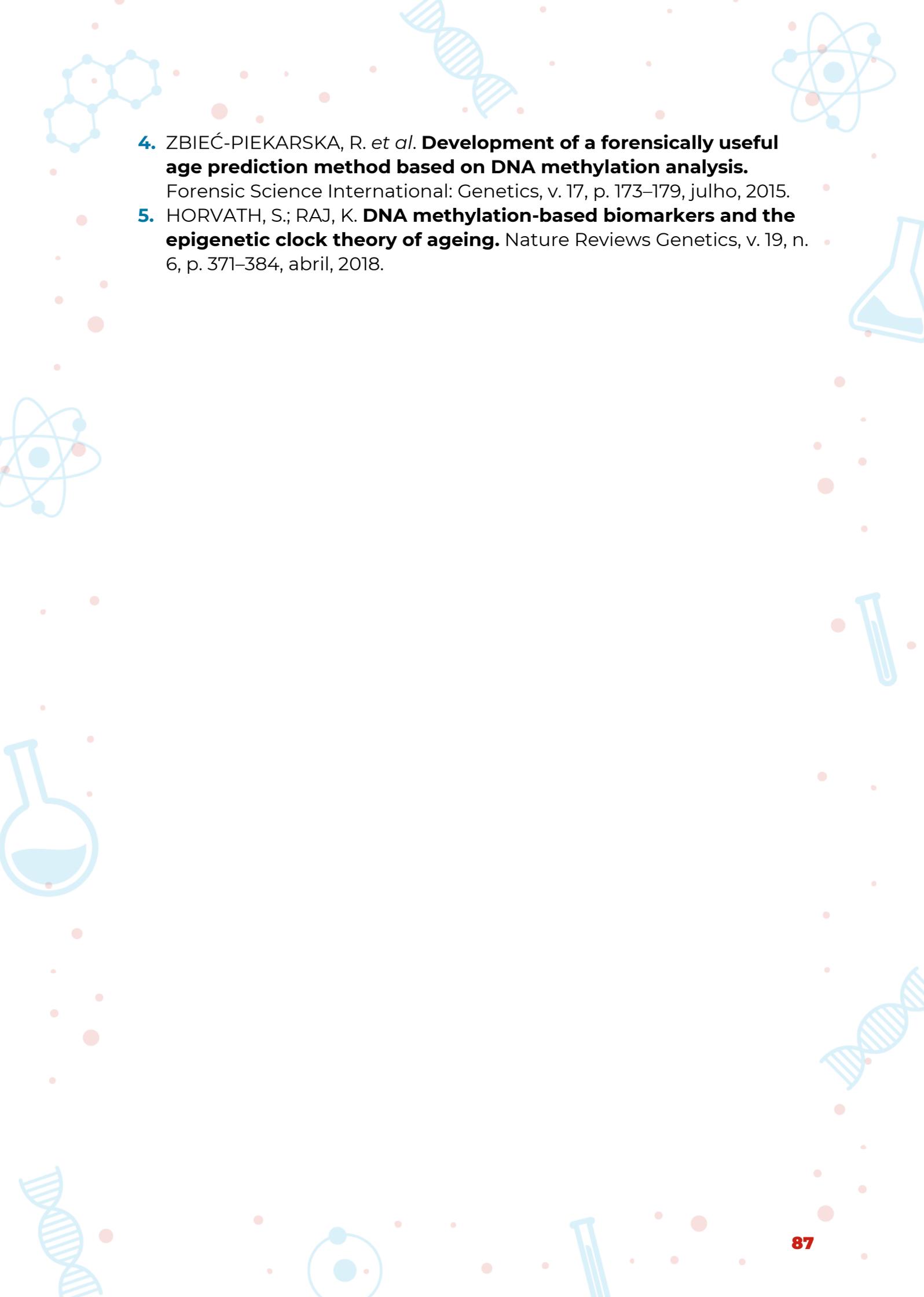
A estimativa de idade possui um papel complementar importante na investigação forense de doadores de amostras não identificados, fornecendo informações adicionais sobre o fenótipo previsto dos suspeitos. Geralmente, essa análise é realizada por meio da morfologia óssea, entretanto, as amostras ósseas dificilmente são encontradas na cena do crime, ao contrário de amostras de sangue<sup>1</sup>. Na biologia molecular, características como comprimento dos telômeros de leucócitos e mutações mitocondriais podem ser aplicadas, porém estão associadas a estimativas imprecisas de idade. Em contrapartida, com o aumento de estudos acerca da Epigenética nos últimos anos, identificaram-se correlações promissoras entre a metilação do DNA e o envelhecimento<sup>2</sup>. A metilação do DNA é um importante mecanismo de regulação da expressão gênica que envolve a adição de um grupo metil no quinto carbono de um resíduo de citosina, ocorrendo mais comumente em dinucleotídeos Citosina-fosfato-Guanina (CpG)<sup>3</sup>. Dessa forma, esse estudo busca analisar a contribuição da análise de metilação de DNA em amostras de sangue na estimativa de idade para fins de análise forense. Para isso, realizou-se uma busca na base de dados PubMed mediante o uso dos descritores “DNA Methylation”, “Aging/genetics”, “Blood” e “Forensic Genetics”, permitindo a identificação

de 44 artigos publicados nos últimos 5 anos, dos quais, 9 foram selecionados após avaliação do abstract. A análise quantitativa de metilação do DNA em amostras de sangue é predominantemente realizada por pirosequenciamento de bissulfito, um método simples e com alta disponibilidade em laboratórios forenses<sup>3</sup>. A análise de cinco loci (ELOVL2, Clorf132, TRIM59, KLF14 e FHL2) por pirosequenciamento de bissulfito apresentou um desvio médio absoluto de apenas 3,9 anos em relação à idade cronológica<sup>4</sup>. Esses *loci* têm sido repetidamente relatados na literatura por apresentarem alta correlação entre as idades prevista e cronológica, sendo considerados alguns dos marcadores preditivos de idade mais promissores para amostras de sangue. Entretanto, o padrão de metilação nos sítios CpG demonstram uma alta influência da idade, uma vez que, no início da vida, a metilação do DNA é altamente dinâmica, se estabilizando gradualmente durante o envelhecimento<sup>5</sup>. Dessa forma, a estimativa de idade tende a ser menos precisa em indivíduos mais jovens. Além disso, um indivíduo pode apresentar hipo ou hipermetilação em um determinado marcador genético, devido a hábitos de vida, exposição a patógenos e comorbidades relacionadas à idade, como a artrite reumatoide<sup>24</sup>. Portanto, é essencial que marcadores de metilação de DNA sejam combinados para melhorar a precisão do modelo de estimativa de idade. Com base no exposto, conclui-se que a avaliação de marcadores de metilação de DNA em amostras de sangue apresenta alto potencial de aplicação na estimativa de idade e, dessa forma, fornece informações relevantes para investigações criminais. Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de metodologias de ajuste da idade prevista com base nos interferentes do padrão de metilação do DNA, como idade, hábitos de vida e comorbidades do indivíduo.

**Palavras-chave:** envelhecimento; Epigenética forense; estimativa de idade forense; idade de metilação do DNA; sítios CpG.

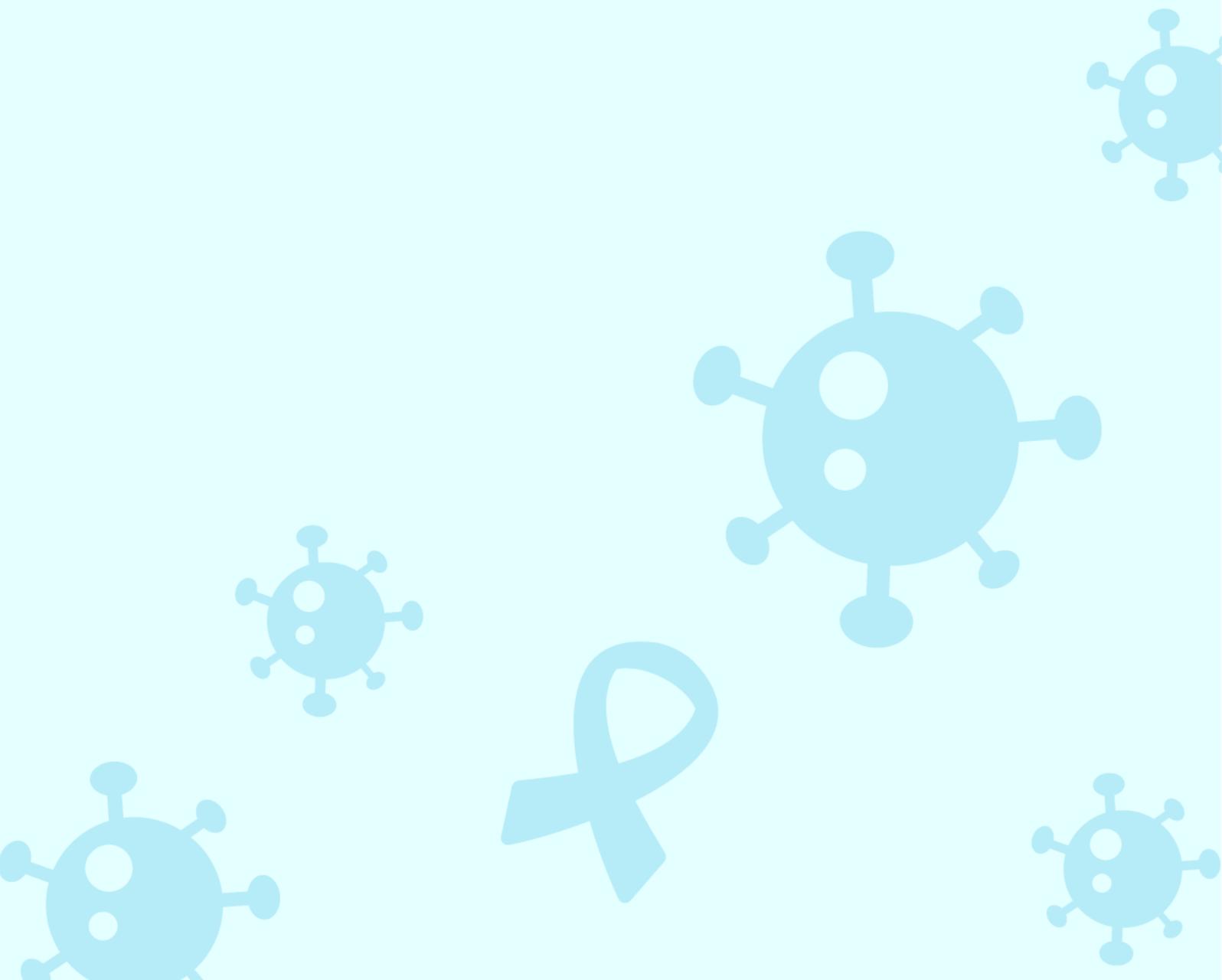
## Referências

1. GUAN, X. *et al.* **Age-related DNA methylation analysis for forensic age estimation using post-mortem blood samples from Japanese individuals.** *Legal Medicine*, 53, p. 101917, novembro, 2021.
2. ZHANG, J.; FU, H.; XU, Y. **Age Prediction of Human Based on DNA Methylation by Blood Tissues.** *Genes*, 12, 6, p. 870, junho, 2021.
3. ANAYA, Y. *et al.* **DNA methylation of decedent blood samples to estimate the chronological age of human remains.** *International Journal of Legal Medicine*, v. 135, n. 6, p. 2163–2173, novembro, 2021.

- 
4. ZBIEĆ-PIEKARSKA, R. *et al.* **Development of a forensically useful age prediction method based on DNA methylation analysis.** *Forensic Science International: Genetics*, v. 17, p. 173–179, julho, 2015.
  5. HORVATH, S.; RAJ, K. **DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing.** *Nature Reviews Genetics*, v. 19, n. 6, p. 371–384, abril, 2018.

# Eixo 6

## Oncogenética





# Estratégia voltamétrica baseada em nanopartículas de prata para diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.89-91>

## Gabrielly Pinto da Costa

Universidade Federal de Pernambuco, Recife | Laboratório de Biodispositivos Nanoestruturados, Departamento de Bioquímica

## Sevy Reis Dias Egydio de Oliveira

Laboratório de Biodispositivos Nanoestruturados, Departamento de Bioquímica | Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco

## Leony Soares de Oliveira

Laboratório de Biodispositivos Nanoestruturados, Departamento de Bioquímica | Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco

## Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva

Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) | Laboratório de Biologia Molecular, Departamento de Oncologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

## César Augusto Souza de Andrade

Laboratório de Biodispositivos Nanoestruturados, Departamento de Bioquímica

## Maria Danielly Lima de Oliveira

Laboratório de Biodispositivos Nanoestruturados, Departamento de Bioquímica | Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco

Leucemia é um câncer caracterizado pela rápida multiplicação de células imaturas. A leucemia linfoblástica aguda (LLA), comum em crianças, resulta de mutações como a translocação cromossômica  $t(1;19)$ , que gera o gene  $TCF3-PBX1$ <sup>1,2</sup>. Os biossensores, incluindo os genossensores, são ferramentas promissoras na detecção precisa, rápida, sensível e específica de DNA-alvo, oferecendo novas possibilidades nos diagnósticos genéticos e oncológicos<sup>3</sup>. O estudo visa melhorar a detecção da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) com um genossensor voltamétrico. Utilizando um nanobioeletrodo específico, foram testadas a especificidade e seletividade do biossensor com amostras clínicas de LLA em várias concentrações. Inicialmente, um

eletrodo de ouro foi limpo, com uma suspensão de alumina, seguido por enxágue com água ultrapura e banho de ultrassom para remover resíduos. Em seguida, o Polipirrol (PPy) foi eletropolimerizado sobre o eletrodo, usando uma solução de ácido clorídrico e monômero pirrol<sup>4</sup>. Após a formação do filme polimérico, nanopartículas de prata (AgNPs) modificadas com Cisteamina (Cys) foram adsorvidas na superfície, utilizando glutaraldeído. Sondas de DNA específicas para a translocação cromossômica t(1;19), associadas à LLA, foram então imobilizadas na interface PPy/AgNPs-Cys usando glutaraldeído. Por fim, sítios inespecíficos foram bloqueados com Albumina Sérica Bovina (BSA) para aumentar a seletividade da detecção. O biossensor foi testado quanto à sensibilidade e especificidade usando plasmídeos recombinantes e amostras clínicas de pacientes com LLA. As medições foram realizadas em um sistema eletroquímico com eletrodo de ouro modificado como eletrodo de trabalho, eletrodo de referência Ag/AgCl e fio de platina como contra-eletrodo. O desempenho da interface foi avaliado por voltamogramas cíclicos. Essas análises são cruciais para entender a transferência de carga, a reversibilidade de reações eletroquímicas e as interações biomoleculares, essenciais para compreender o comportamento do biossensor em diferentes aplicações. O voltamograma cíclico do eletrodo de ouro mostra uma alta significativa após a eletropolimerização do polipirrol. A adição do nanocompósito híbrido de prata e cisteína resulta em redução nas correntes anódica e catódica, indicando propriedades dielétricas. A imobilização das sondas de DNA causa uma redução adicional nas correntes voltamétricas, assim como o bloqueio de sítios inespecíficos com albumina sérica bovina. O desempenho analítico com DNA plasmídico é avaliado, demonstrando a resposta linear do biossensor à translocação 1;19. Ensaaios com amostras clínicas confirmam a viabilidade do biossensor, destacando sua rápida resposta e alta seletividade para detecção do oncogene quimérico TCF3-PBX1<sup>4</sup>. O biossensor desenvolvido oferece uma resposta analítica rápida em 5 a 10 minutos, eliminando a necessidade de ciclagem térmica<sup>5</sup>. Ele utiliza pequenos volumes de amostras biológicas para detecção quantitativa do gene de fusão, apresentando notável desempenho analítico, alta seletividade e especificidade, além de reduzir o consumo de produtos químicos, o tempo de resposta e os custos metodológicos, em comparação com outros métodos eletroquímicos. Um estudo desenvolveu um genossensor voltamétrico para detectar a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). O sensor, feito com polipirrol e nanoestruturas metálicas, foi testado com sucesso em amostras clínicas, mostrando especificidade para a LLA. Ele identificou a translocação 1;19 e diferentes concentrações do gene de fusão TCF3-PBX1.

**Palavras-chave:** TCF3-PBX1; genossensor; voltametria cíclica; polipirrol.

## Referências

1. FARIAS, Mariela; CASTRO, Simone. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, p. 91-98, 1 abr. 2004.
2. KUBOTA-TANAKA, Mari. *et al.* **B-lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1 fusion gene.** *Haematologica*, v. 104, n. 1, p. e35–e37, 27 set. 2018.
3. SAADATI Arezoo; *et al.* **Binding of pDNA with cDNA using hybridization strategy towards monitoring of Haemophilus influenza genome in human plasma samples.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 150, p. 218–227, 1 maio 2020.
4. AVELINO, Karen. *et al.* **Electrochemical DNA biosensor for chronic myelocytic leukemia based on hybrid nanostructure.** *Bioelectrochemistry (Amsterdam, Netherlands)*, v. 147, p. 108176, 1 out. 2022.
5. YE, Yongkang. *et al.* **Electrochemical gene sensor based on a glassy carbono electrode modified with hemin-functionalized reduced graphene oxide and gold nanoparticle-immobilized probe DNA.** *Mikrochimica acta*, v. 184, n. 1, p. 245–252, 15 nov. 2016.

# Explorando a proteína P53 e sua importância no contexto do câncer

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.92-93>

## Júlia Roberta da Silva Ferreira

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Danyele Karla de Souza Silva

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Gabriel Ferreira da Silva

Graduando em Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco

## Juliana Renata da Silva Ferreira

Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco

O gene TP53 desempenha um papel crucial na carcinogênese, sendo amplamente reconhecido como o principal gene supressor de tumor. A proteína p53, atuando como fator de transcrição, desempenha funções vitais no reparo do DNA, regulação do ciclo celular e indução da apoptose. As mutações TP53 estão associadas ao aumento da instabilidade cromossômica, incluindo aumento da amplificação de oncogenes e deleção profunda de genes supressores de tumor. O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica abordando a proteína p53 e sua relevância no contexto do câncer. Para isso, realizou-se uma pesquisa em fontes literárias durante o mês de março de 2024, utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e MEDLINE. Os descritores 'gene TP53' e 'genes supressores de tumor' foram empregados na busca. Foram incluídos nesta análise artigos originais publicados em português e inglês, desde que estivessem disponíveis integralmente. O gene TP53 codifica a proteína p53, um dos principais reguladores da divisão celular e da morte celular. É ativado e estabilizado após uma variedade de tensões. Esses estresses incluem radiação, substâncias tóxicas, hipóxia, alta produção de espécies de oxigênio (ROS), ciclo celular descontrolado e outros<sup>4</sup>. Quando ocorre dano ao DNA, o gene TP53 no cromossomo 17 humano interrompe o ciclo celular. Se a proteína p53 sofrer mutação, o ciclo celular é irrestrito e o DNA danificado é replicado, resultando em proliferação celular descontrolada e tumores cancerígenos. Mutações p53 associadas a tumores estão geralmente associadas a fenótipos distintos daqueles causados pela perda da função supressora de tumor exercida pela proteína p53 do tipo selvagem.

Muitas dessas proteínas p53 mutantes têm características oncogênicas e, portanto, modulam a capacidade das células cancerígenas de proliferarem, escaparem à apoptose, invadirem e metastatizarem<sup>3</sup>. Mutações no TP53 são encontradas aproximadamente em 50% dos tumores. Essas mutações estão sob seleção positiva, pois são altamente benéficas para a sobrevivência e proliferação celular<sup>2</sup>. A mutação TP53 tem efeitos profundos na estrutura genômica, expressão e perspectiva clínica das células tumorais<sup>1</sup>. Mutações em TP53 (p53) conferem suscetibilidade ao câncer e podem ser somáticas ou hereditárias. Mutações germinativas no p53 causam a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), que causa predisposição a uma variedade de doenças malignas de início precoce<sup>2</sup>. Mutações TP53 são frequentemente observadas em muitos tumores de pulmão, cólon e pâncreas com mutações RAS<sup>4</sup>. Portanto, a compreensão da atuação da p53 mutante contribui significativamente para o entendimento dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer.

**Palavras-chave:** p53; câncer; Genética.

## Referências

1. DONEHOWER L.A. *et al.* **Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas.** Cell Rep. V.30, n. 28 p. 1370-1384, 2019.
2. LEVINE A.J. *et al.* **P53: 800 milhões de anos de evolução e 40 anos de descoberta.** Nat Rev Câncer. v. 20, p. 471-480, 2020.
3. MAREI, Hany E. *et al.* **Sinalização p53 na progressão e terapia do câncer.** Célula cancerígena internacional, v. 21, n. 1, pág. 703, 2021.
4. VOSKARIDES K., GIANNOPOULOU N. **O papel do TP53 na adaptação e evolução.** Células. v. 12 n. 512, 2023.

# Leucemia promielocítica aguda: desafios e diagnósticos

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.94-95>

## Victor Gabriel Sousa de Moraes

Universidade Federal de Pernambuco, estudante de Ciências Biomédicas, Recife, Brasil

## Rialysson Araujo Ramos

Universidade Federal de Pernambuco, estudante de Ciências Biomédicas, Recife, Brasil

## Letícia Santos Vasconcelos

Universidade Federal de Pernambuco, estudante de Ciências Biomédicas, Recife, Brasil

## Beatriz Amália de Lima Santos

Universidade Federal de Pernambuco, estudante de Ciências Biológicas, Recife, Brasil

## Katarine Gabriely Aurista do Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco, estudante de Ciências Farmacêuticas, Recife, Brasil

## Valécia de Cassia Mendonça da Costa

Universidade Federal de Pernambuco, Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica - PPGIT/UFPE, Recife, Brasil

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a qual difere das demais pela associação à coagulopatia, em cerca de 60% a 90% dos casos, apresenta taxa de sobrevivência global de 5 anos abaixo de 70% e elevada mortalidade no Brasil. Sua fisiopatologia é causada pela mutação na fusão de PML-RARA (gene andaime corporal nuclear PML e gene receptor de ácido retinóico alfa) devido à translocação balanceada  $t(15;17)(q24;q21)$ . Essa mutação confere à LPA características distintas de manifestações clínicas, citomorfológicas, e de tratamento. Apesar de haver tratamento, são necessários mais estudos acerca do cunho genético dessa doença, a fim de ampliar a avaliação do prognóstico e desenvolvimento terapêutico. O objetivo deste trabalho é analisar os avanços recentes no entendimento da oncogenética da LPA, incluindo seus mecanismos moleculares e explorar os desafios do diagnóstico precoce. Diante disso, este trabalho procurou analisar na literatura, pela base de dados no site PubMed (acesso dia: 17/03/2024), com os descritores: LPA, PML-RARA, PLM; usando como caráter de exclusão os últimos cinco anos (2019-2024), *free full text*, em língua inglesa. Foram encontrados 127 resultados, destes, apenas três foram selecionados por darem ênfase ao viés genético da doença LPA. A mutação

na fusão da PML-RARA pode possuir mau prognóstico quando possui caráter de risco elevado, de acordo com a Sociedade Americana de Hematologia, que estratificou a doença em três grupos de riscos: baixo, intermediário e alto, com relação à taxa de leucócitos. Essa fusão acarreta alterações transcricionais, na diferenciação e renovação celular, além de alterar a apoptose, o que induz a resistência medicamentosa. O diagnóstico é realizado em técnicas moleculares baseadas em PCR, ainda que dificilmente padronizado, o qRT-PCR permanece como padrão-ouro, porém, pode emitir resultados pouco confiáveis quando a carga tumoral está baixa. Foram ainda identificadas 15 variantes para LPA, sendo as mais comuns, ZBTB16-RARA (*zincfingerand BTB domaincontaining 16*) que fazem regulação da proliferação celular, apoptose e diferenciação celular e NPM1-RARA (*Nucleophosmin*) cuja função é de regular multiplicação celular através das chaperonase também atividade de genes supressores de tumores (GST) como MDM2, P53 e ARF. Em todos os casos, as proteínas que se fusionaram acarretaram bloqueio das funções acima. Outra variante encontrada foi a STAT5B-RARA, cuja atividade está envolvida no fator de crescimento e transcrição (TGF), fazendo com que tenha deleção no cromossomo 17. Na maioria dos casos, foram utilizados trióxido de arsênio (ATO) e ácido totalmente trans-retinóico (ATRA) sendo majoritariamente associado com quimioterapia em que houve melhora na taxa de cura em aproximadamente 90%. Diante do exposto, fazem-se necessários mais estudos que promovam aumento na eficácia do tratamento relacionada às mutações atípicas da LPA, além da análise da diferenciação, vias de ativação, necessidades terapêuticas e métodos mais sensíveis para o diagnóstico precoce dessa patologia.

**Palavras-chave:** Oncogenética; PML-RARA; Hematologia.

## Referências

1. LIQUORI, A. *et al.* **AcutePromyelocyticLeukemia: A Constellationof Molecular Eventsaround a Single PML-RARA Fusion Gene.** *Cancers*, v. 12, n. 3, p. 624, 8 mar. 2020.
2. JIMENEZ, J. J. *et al.* **Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature.** *Oncotarget*, v. 11, n. 11, p. 992–1003, 17 mar. 2020.
3. MANNAN, A. *et al.* **Genotypicand Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants.** *Hematology/OncologyandStem Cell Therapy*, v. 13, n. 4, p. 189–201, dez. 2020.

# OncoGenSUS: avaliando a complexidade genômica do câncer hereditário em pacientes de Pernambuco

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.96-98>

## João Luiz de Lemos Padilha Pitta

Doutor, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE

## Beatriz Souza Toscano de Melo

Doutor, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE

## Gabriel da Luz Wallau

Doutor, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE

## Luydson Richardson Silva Vasconcelos

Doutor, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE

## Joselito Sobreira Filho

Mestre, DASA Diagnósticos

## Vandré Cabral Gomes Carneiro

Doutor, Hospital do Câncer de Pernambuco

## Túlio de Lima Campos

Doutor, Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE

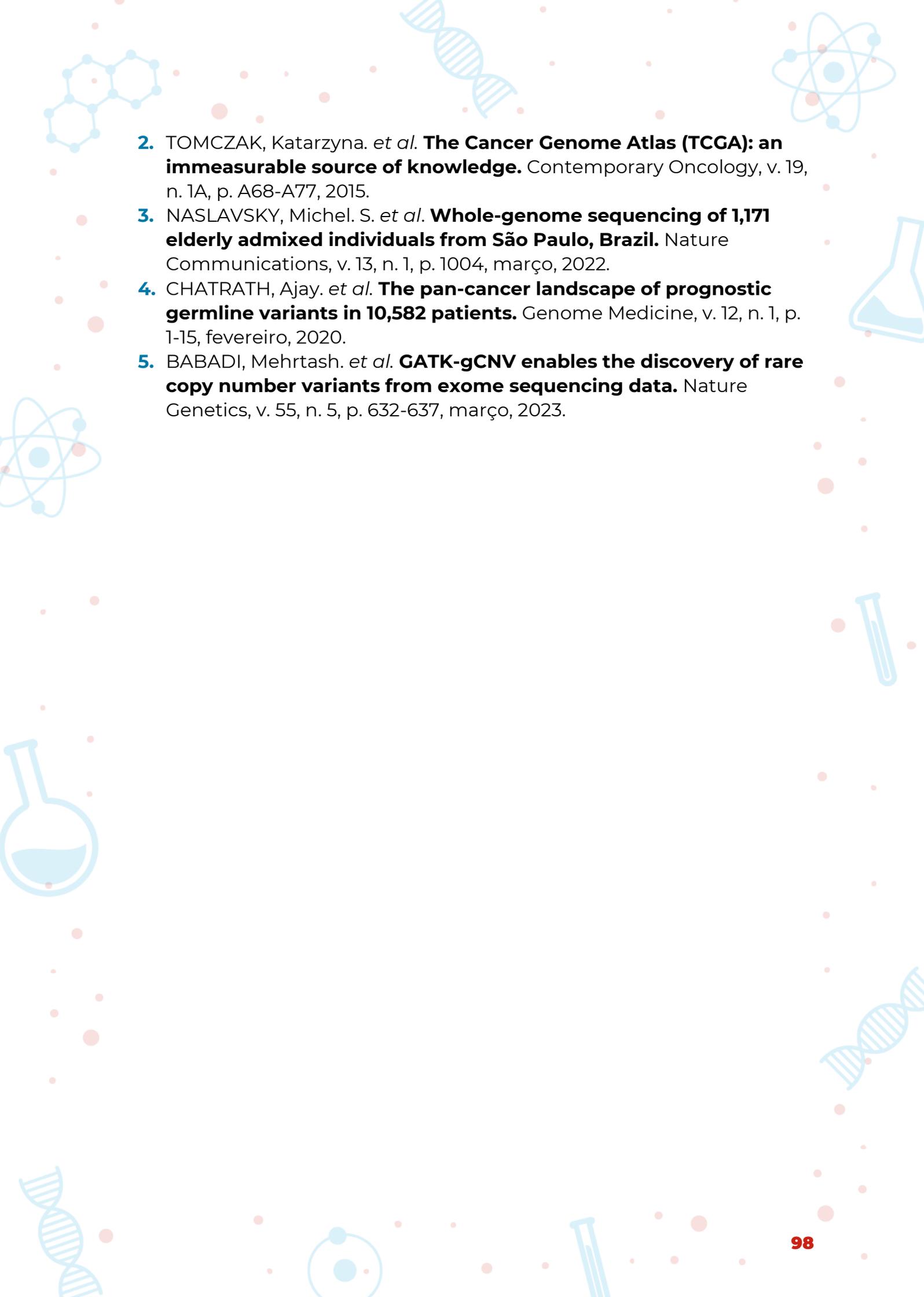
O câncer é uma das principais causas atuais de óbito em todo o mundo, estima-se que síndromes hereditárias são responsáveis por 5-10% dos casos<sup>1</sup>. Identificar os componentes genômicos germinativos associados ao câncer precocemente pode ter grandes implicações na saúde dos pacientes, através de programas preventivos, tratamentos e aconselhamento genético. Diversas variantes associadas ao câncer hereditário já foram bem caracterizadas através de técnicas de sequenciamento genético e genômico, entretanto, mais de 85% dos genomas humanos sequenciados até o momento mundialmente correspondem a populações de ascendência europeia<sup>2,3,4</sup>. No Brasil, a dificuldade na compreensão da base genética do câncer é acentuada pelo baixo número de genomas sequenciados, além de contar com uma população miscigenada, e com diversidade genômica pouco conhecida<sup>3</sup>. Dessa forma, caracterizar o perfil de ancestralidade da população e analisar as variantes genéticas associadas ao câncer pode gerar oportunidades para diagnósticos e tratamentos

precoces e mais efetivos para os Brasileiros. Para isso, em Pernambuco, o Programa de Câncer Hereditário (PCH-PE), tem registrado famílias com histórico de câncer e que atendem a critérios clínicos indicativos de predisposição genética, sequenciando milhares de genomas de pacientes afetados, através do Projeto Genomas Raros. Estendendo este trabalho, o presente projeto, denominado OncoGenSUS, buscará efetuar uma análise profunda desses dados genômicos para identificar variantes conhecidas e novas, que estejam associadas à predisposição ao câncer. A análise de polimorfismos em larga escala dos genomas sequenciados será realizada utilizando o GATK, com implementação das melhores práticas. Para a verificação da variação do número de cópias, ou *Copy-Number Variation* (CNV), de segmentos de DNA entre os genomas estudados utilizaremos o GATK-gCNV, possibilitando detecção de deleções, duplicações e outras alterações no número de cópias de genes ou regiões genômicas<sup>5</sup>. O *software* Annovar será usado para anotação de variantes conhecidas, usando bases de dados como dbSNP, 1000 *Genomes Project* e gnomAD e ClinVar. Além disso, será utilizada a extensão AlphaMissense para o *Variant Effect Predictor* (VEP) para identificar os efeitos das variantes e associar esses efeitos a patogenicidade, buscando a identificação de novas variantes patogênicas. Também identificaremos os microssatélites presentes nos genomas sequenciados utilizando a ferramenta o STRling, e analisaremos a possível associação dessas regiões repetitivas com o câncer. Quanto à inferência de ancestralidade será feita através dos softwares EthSEQ e ADMIXTURE, utilizando em conjunto dados do 1000 Genomes, buscando, em seguida, revelar variantes patogênicas associadas a subpopulações específicas. Finalmente, os resultados obtidos nas etapas anteriores serão utilizados para construção de um modelo preditor de risco. Dessa forma, os dados analisados, combinados com informações clínicas e epidemiológicas, desempenharão um papel significativo na elucidação da genética do câncer hereditário em Pernambuco, especialmente ao considerar os perfis de ancestralidade locais. A inovação da genômica do câncer hereditário oferece uma abordagem técnica avançada, possibilitando a implementação de estratégias de prevenção e tratamento direcionadas, melhorando significativamente a qualidade de vida da população e uso mais eficiente de recursos de saúde.

**Palavras-chave:** câncer hereditário; oncogenômica; medicina de precisão.

## Referências

1. GARUTTI, Mattia. *et al.* **Hereditary cancer syndromes: a comprehensive review with a visual tool.** Genes (Basel), v. 14, n. 5, p.1025, abril,2023.

- 
2. TOMCZAK, Katarzyna. *et al.* **The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge.** *Contemporary Oncology*, v. 19, n. 1A, p. A68-A77, 2015.
  3. NASLAVSKY, Michel. S. *et al.* **Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil.** *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 1004, março, 2022.
  4. CHATRATH, Ajay. *et al.* **The pan-cancer landscape of prognostic germline variants in 10,582 patients.** *Genome Medicine*, v. 12, n. 1, p. 1-15, fevereiro, 2020.
  5. BABADI, Mehrtash. *et al.* **GATK-gCNV enables the discovery of rare copy number variants from exome sequencing data.** *Nature Genetics*, v. 55, n. 5, p. 632-637, março, 2023.

# Regulação transcricional mediada por NPM1 da via de sinalização $\beta$ -catenina observada em rede de interação proteína-proteína na leucemia mieloide aguda

DOI: <https://doi.org/10.31692/978-65-88970-44-7.99-100>

## Lucas Nascimento Ribeiro

Graduado em Biomedicina, Universidade Salvador (UNIFACS)

## Antonio Carlos de Freitas

Doutor em Ciências Biológicas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

## Pedro Luiz de França Neto

Doutor em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

## Marisa Salvi

Mestra em Biologia Celular, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

## Vanessa Emanuelle Pereira Santos

Doutor em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

A cascata de sinalização da via Wnt/  $\beta$ -catenina é bem conhecida pela manutenção da homeostase em diversos sistemas corporais. Nas últimas décadas, uma robusta literatura vem sendo construída sobre as influências intra e extracelulares da desregulação dessa via em neoplasias como a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)<sup>3</sup>. Uma vez que as estratégias quimioterápicas estão alcançando seu limite terapêutico, vem se tornando interessante a investigação de novos alvos moleculares<sup>2</sup>. Há 10 anos, já é de conhecimento da comunidade científica que a nucleofosmina (NPM1) é um dos genes mais alterados em pacientes com cariótipo normal, com altas taxas de ocorrência em adultos<sup>1</sup>. Porém, sua interação com a via Wnt/ $\beta$ -catenina e essa importância na LMA necessita de maiores elucidações. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi prever uma rede de interação de NPM1 com a via Wnt/ $\beta$ -catenina na LMA. A rede de interação foi predita no banco de dados público String, na aba *Pathway/Process/Disease* com os descritores "*acutemyeloidleucemia-DOID:9119*", para o organismo *Homo Sapiens*. Os dados foram minerados utilizando o *threshold high confidence* 0,7 e utilizando todas as fontes de interações disponíveis. A rede de interação construída apresentou um valor de enriquecimento de *p*-

$value < 10^{-16}$  e interações entre 33 proteínas, dentre as quais, NPM1 e CTNNB1, que interagem de forma indireta. A partir dos resultados da rede PPI, sugere-se que NPM1 interage com os fatores de transcrição STAT5B, RUNX1 e CBFA2T3, culminando na interação com o dedo de zinco GLIS2, que tem por efeito diminuir a transcrição mediada pela via  $\beta$ -catenina. O NPM1 constitui um marcador de bom prognóstico para LMA<sup>1</sup> e a atividade transcricional de  $\beta$ -catenina é aberrante e desregulada no núcleo celular de linhagens celulares de LMA<sup>3</sup>. Pelo fato de, até o momento, não ter sido padronizado nenhum inibidor eficaz de  $\beta$ -catenina, no núcleo celular<sup>3</sup>, a regulação negativa por NPM1 pode ser uma via candidata. A partir dos achados do presente trabalho, é sugestivo que há uma repressão transcricional indireta de  $\beta$ -catenina a partir da interação do NPM1 com os fatores de transcrição adjacentes: STAT5B, RUNX1, CBFA2T3 e GLIS2. A partir disso, sugere-se que a regulação negativa da  $\beta$ -catenina por parte de NPM1 pode ser um dos motivos de sua associação com o bom prognóstico de pacientes com LMA. Por fim, para confirmar esse fato, estudos experimentais são necessários para avaliar a correlação entre esse gene e a inibição da atividade de  $\beta$ -catenina.

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Aguda,  $\beta$ -catenina, NPM1.

## Referências

1. ALVES, B. S. B., MELO, P. A. R., VASCONCELLOS NETO, J. R. T. DE, SALVI, M., & SILVA, M. V. C. M. **Potential Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Acute Myeloid Leukemia.** International Journal of Current Science Research and Review, ISSN: 2581-8341, Volume 06, Issue 12, pp. 7906-7917, december 2023.
2. WAGSTAFFM, COKEB, HODGKISSGR, MORGANRG. **Targeting  $\beta$ -catenin in acute myeloid leukaemia: past, present, and future perspectives.** Biosci Rep. 2022 Apr 29;42(4):BSR20211841. doi: 10.1042/BSR20211841. PMID: 35352805; PMCID: PMC 9069440.
3. MORGANRG, RIDSDALEJ, PAYNEM, HEESOMKJ, WILSONMC, DAVIDSONA, GREENHOUGH A, DAVIES S, WILLIAMS AC, BLAIR A, WATERMAN ML, TONKS A, DARLEY RL. **LEF-1 drives aberrant  $\beta$ -catenin nuclear localization in myeloid leukemia cells.** Haematologica. 2019 Jul;104(7):1365-1377. doi: 10.3324/haematol.2018.202846. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30630973; PMCID: PMC6601079.



# Posfácio

Ao concluir a leitura esperamos que você tenha se sentido inspirado e enriquecido pelo conteúdo apresentado. Este livro é uma testemunha do vigor e da diversidade das pesquisas em Genética humana realizadas por pesquisadores engajados e dedicados.

O simpósio foi uma experiência transformadora para todos os envolvidos. Os minicursos e palestras ministrados por especialistas de renome proporcionaram um mergulho em temas fundamentais e inovadores, oferecendo aos participantes uma visão abrangente e interconectada das múltiplas facetas da Genética humana.

O sucesso do simpósio e a qualidade dos resumos apresentados são um indicativo promissor do futuro das pesquisas na área de Genética humana. Este livro destaca a excelência e a inovação das investigações conduzidas por jovens pesquisadores, evidenciando um panorama positivo e estimulante para o avanço da ciência Genética.

Gostaríamos de expressar nosso profundo agradecimento aos professores coordenadores do projeto, Dr.<sup>a</sup> Paula Sandrin e Dr. Rafael Guimarães, por seu incansável desejo de expandir a educação para além da universidade e por todo apoio a essa ideia que se tornou realidade, a Liga Acadêmica de Genética Humana da UFPE. Sua orientação, apoio e dedicação foram fundamentais para a realização do simpósio e para o desenvolvimento contínuo da LAGH. Estendemos ainda os nossos agradecimentos aos demais professores que colaboraram com nossas atividades ao longo desses dois anos.

A colaboração entre estudantes e professores foi o alicerce que sustentou todo o processo de organização do simpósio e a produção deste livro. Esperamos ter inspirado outros estudantes e pesquisadores a seguir o caminho da investigação científica com paixão e determinação.

**Os organizadores**



# Conselho editorial

## Presidência

Dr. Erick Viana da Silva  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE) e  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

## Conselheiros

Dr. Airton José Vinholi Júnior  
Instituto Federal de Mato Grosso do Sul (IFMS)

Dr. Alexander Patrick Chaves de Sena  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr.<sup>a</sup> Ana Patrícia Siqueira Tavares Falcão  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr. Arquimedes José de Araújo Paschoal  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr. Dewson Rocha Pereira  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dr. Edísio Raimundo Silva  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr.<sup>a</sup> Francisca da Rocha Barros Batista  
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Dr.<sup>a</sup> Iraneide Pereira da Silva  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr. Jaime Patrício Leiva Nuñez  
Universidad de Playa Ancha (UPLA)

Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



Dr. José Ângelo Peixoto da Costa  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr. José Ayrton Lira dos Anjos  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dr. Jose Cuauhtemoc Ibarra Gamez  
Instituto Tecnológico de Sonora, Ciudad Obregón (ITSON)

Dr.<sup>a</sup> Lastenia Ugalde Meza  
Universidad de Playa Ancha (UPLA)



Dr.<sup>a</sup> Renata Cristine de Sá Pedrosa Dantas  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

Dr. Roberto Gómez Fernández  
Ministério da Educação de Luxemburgo

Dr.<sup>a</sup> Suzana Pedroza da Silva  
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Dr.<sup>a</sup> Maria Trinidad Pacherez Velasco  
Instituto Federal do Rio Grande do Norte (IFRN)

Dr. Thales Ramon de Queiroz Bezerra  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)



Dr.<sup>a</sup> Viviane da Silva Medeiros  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

## **Coordenação Executiva**

Dr.<sup>a</sup> Kilma da Silva Lima Viana  
Instituto Federal de Pernambuco (IFPE) e  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

Mariana Almeida Ferreira Lima  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

Carolayne Silva de Souza  
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) e  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)





## **Coordenação Administrativa**

MSc. Ayrton Matheus da Silva Nascimento  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

Alexandre Antônio de Lima Júnior  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e  
Instituto Internacional Despertando Vocações (IIDV)

