

Doenças Falciformes, identificando potenciais alvos-terapêuticos a serem explorados em futuros ensaios clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.063>

POTENTE REATIVAÇÃO DA PRODUÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL POR NOVO INIBIDOR SELETIVO DE HISTONA DEACETILASE 1 E 2

VGF Pastre ^a, AR Pavan ^a, C Lanaro ^a,
DM Albuquerque ^a, RC Chelucci ^b, LLG Ferreira ^b,
AD Andricopulo ^b, JLD Santos ^c, FF Costa ^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Instituto de Física de São Carlos, Universidade de
São Paulo (USP), São Carlos, SP, Brasil

^c Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara,
SP, Brasil

Introdução: A reativação dos genes da γ -globina (HBG1/2), que resultam na produção de hemoglobina fetal (HbF), é uma estratégia terapêutica validada para o tratamento da doença falciforme (DF) e talassemia β . **Objetivo:** Investigar o Composto 2, um derivado de 2-aminobenzamida, quanto à sua capacidade de induzir a produção de HbF em células HUDEP-2, através da inibição das Histonas Deacetilases (HDACs) 1 e 2. **Métodos:** O Composto 2 foi ensaiado em células HUDEP-2, uma linhagem derivada de progenitores eritróides. As culturas foram submetidas a tratamento com o composto durante 72 e 96 horas, nas concentrações de 0,8 μ M e 1 μ M. Após o tratamento, as células foram coletadas e a expressão dos genes HBG12 foi quantificada através de qPCR e porcentagem de células HbF-positivas foi avaliada por citometria de fluxo. Para efeitos comparativos, foi utilizado o tratamento com 100 μ M de hidroxiuréia (HU). Ainda, foi realizado ensaio de inibição da atividade das HDACs 1 e 2 pelo Composto 2, assim como, caracterização de propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). **Resultados:** O Composto 2 aumentou significativamente os níveis de RNAm de HBG1/2. Em 72 horas, as concentrações de 0,8 μ M e 1 μ M elevaram os níveis de RNAm de HBG1/2 em 58 e 63 vezes, respectivamente (CTRL = 0,012 $\pm$ 0,002 A.U vs. 0,8 μ M = 0,68 $\pm$ 0,16 A.U e 1 μ M = 0,73 $\pm$ 0,17 A.U, $p < 0,0001$, $n = 4$). Em 96 horas, os aumentos foram de 49 e 52 vezes (CTRL = 0,022 $\pm$ 0,014 A.U vs. 0,8 μ M = 1,1 $\pm$ 0,19 A.U e 1 μ M = 1,17 $\pm$ 0,28 A.U, $p < 0,0001$, $n = 4$). Em contraste, HU a 100 μ M resultou em um aumento máximo de 10 vezes na expressão de mRNA de HBG1/2 em 72 horas ($n = 2$). A citometria de fluxo mostrou um aumento significativo em células HbF-positivas. Após 72 horas, houve um aumento para 7,06 $\pm$ 0,92% com 0,8 μ M e para 7,48 $\pm$ 0,55% com 1 μ M, comparado a 0,83 $\pm$ 0,12% nos controles ($p < 0,0001$, $n = 4$). Em 96 horas, os aumentos foram para 11,35 $\pm$ 1,15% e 12,78 $\pm$ 0,34%, comparado a 0,91 $\pm$ 0,12% ($p < 0,0001$, $n = 4$). HU induziu um aumento em células HbF-positivas para 5,65 $\pm$ 0,59% em 72 horas e 5,73 $\pm$ 0,52% em 96 horas ($p < 0,0001$, $n = 2$). Ainda, o Composto 2 inibiu 91% da atividade de HDAC1 e 71% de HDAC2 a 1 μ M. Os estudos de ADME

revelaram logD de 2,51 em pH 7,4, alta permeabilidade (Pe 14,61 $\times 10^{-6}$ cm/s), alta estabilidade metabólica ($t = 266,6$ minutos) e depuração de 10,4 μ L/min/mg. **Discussão:** As HDACs 1 e 2 desempenham um papel crítico na regulação da expressão gênica das globinas, removendo grupos acetil e compactando a cromatina, o que silencia os genes HBG. A inibição dessas enzimas promove o aumento da acetilação de histonas, abrindo a cromatina e permitindo a reativação dos genes HBG1/2. O Composto 2, ao inibir seletivamente HDAC1 e HDAC2, demonstrou uma capacidade superior de aumentar a expressão de HBG1/2 e a produção de HbF em comparação com a HU, principal fármaco aprovado para o tratamento da DF e talassemia β . **Conclusão:** A potente reativação da produção de HbF e as propriedades farmacocinéticas favoráveis (alta estabilidade metabólica e boa permeabilidade) destacam o Composto 2 como um candidato promissor para desenvolvimento como uma terapia oral, possivelmente oferecendo uma alternativa para o tratamento da DF e talassemia β .

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.064>

EFFECTS OF BCL11A SNPS ON INTERINDIVIDUAL VARIABILITY OF FETAL HEMOGLOBIN INDUCTION IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE TREATED WITH HYDROXYUREA AT THE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE GOVERNADOR VALADARES

L Nascimento ^a, NF Silva ^a, KA Boy ^b,
R Tognon-Ribeiro ^c, LM Mendonça ^b,
APP Santos ^d, CV Rodrigues ^b, RR Sales ^a,
PSAS Gerheim ^b, MR Luizson ^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, Brazil

^b Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de
Fora, Brazil

^c Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas,
Brazil

^d Hemocentro Regional de Governador Valadares,
Governador Valadares, MG, Brasil

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive monogenic disorder that modifies the adult hemoglobin and results in multiple clinical phenotypes. Increases in fetal hemoglobin (HbF) has clinical benefits by reducing the clinical severity of SCD. Hydroxyurea (HU) is a drug used to treat SCD that induces HbF expression, thereby ameliorating hematological and clinical profile. However, HbF response to HU treatment is highly variable among patients. A systematic review indicated that SNPs rs4671393 (A>G) and rs766432 (A>C) of BCL11A gene may help to explain interindividual variability in HbF induction in response to HU. We examined the changes in hematological profile, focused on HbF levels (%) after HU therapy. Next, we examined whether variation in BCL11A SNPs rs4671393 and rs766432 affects HbF levels in patients with SCD before and after HU therapy. We studied 93 patients