ANEMIA FALCIFORME:
A GENÉTICA POR TRÁS DA MUTAÇÃO E DA CURA

Mariana Maio[1,3 *], **Matheus Araújo**[1 *], **Matilde Belas**[1 *], **Raquel Farinha**[1 *] **e Catarina Bernardes**[1, 2]

1 Escola Superior de Saúde Egas Moniz, 2º ano Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal.

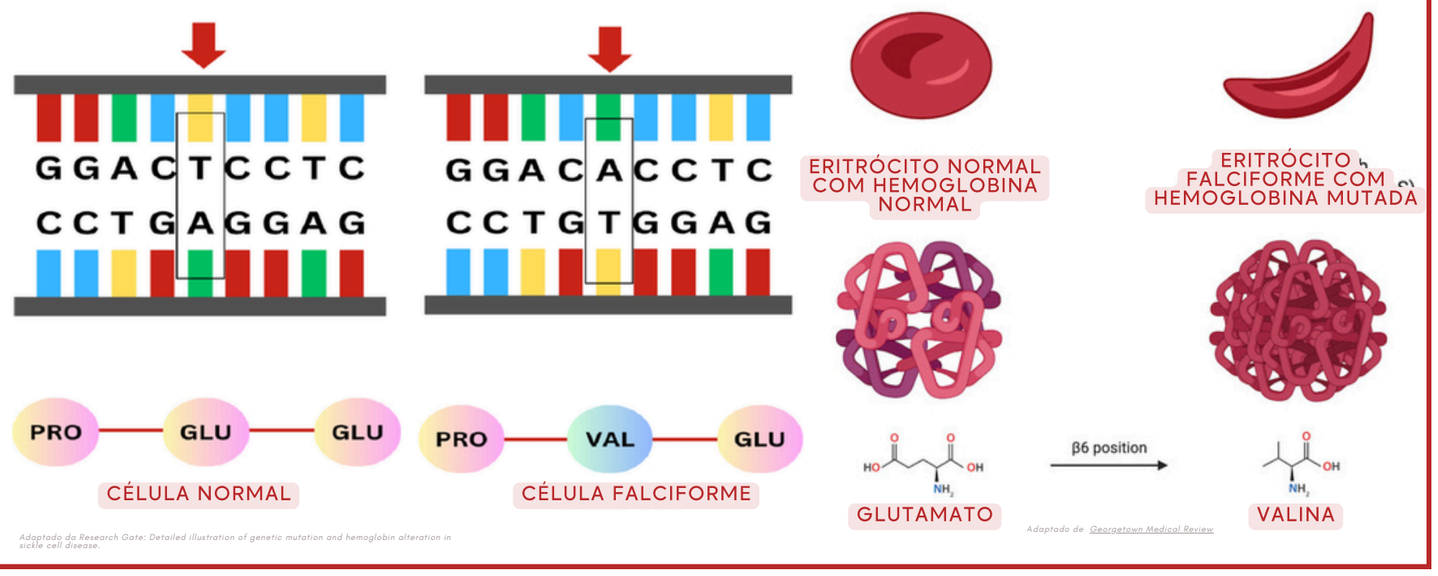
2 Docente, PhD, Egas Moniz ; Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal.

3 Correspondência: 120366@egasmoniz.edu.pt

*Igual contributo para o trabalho Presented at the VI Egas Moniz Science Days

A BASE GENÉTICA

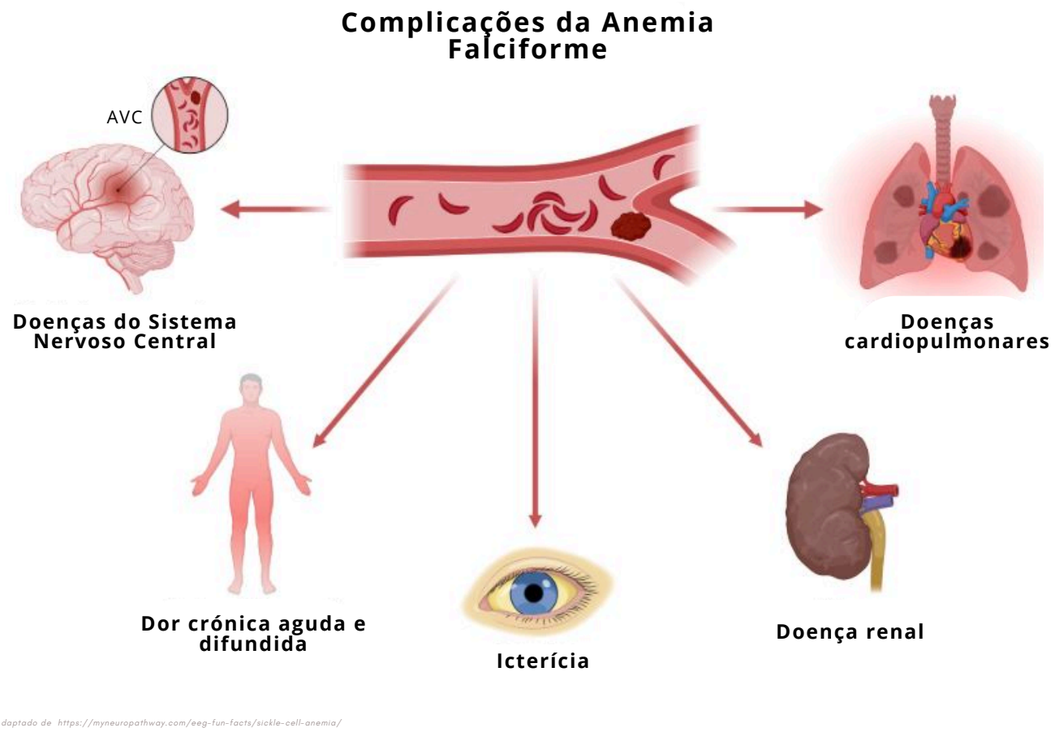
- A anemia falciforme é uma doença hereditária e sem cura, com maior prevalência em populações de origem africanas.
- É causada por uma mutação pontual no gene que codifica a β-globina, localizado no cromossoma 11. Esta mutação provoca a substituição do ácido glutâmico por valina, originando a hemoglobina anormal HbS, em vez da hemoglobina A normal.
- Em condições de baixa concentração de oxigénio, a HbS forma fibras rígidas que conferem aos glóbulos vermelhos um formato de foice, tornando-os menos flexíveis, pelo que podem obstruir pequenos vasos sanguíneos.
- Esta anemia apresenta uma hereditariedade autossómica recessiva, manifestando-se em homozigotia. Os indivíduos heterozigóticos apresentam o traço falciforme, mas geralmente são assintomáticos.



FISIOPATOLOGIA

A formação dos eritrócitos em foice desencadeia dois processos fisiopatológicos importantes, que são significativamente responsáveis pelas complicações associadas à anemia falciforme:

- **Hiperadesão (Endotelial e Eritrocitária);**
- **Hemólise Crónica.**



Outras complicações associadas são: doenças respiratórias Inflamações teciduais, infeções frequentes, retenção esplénica e crises aplásticas

DESAFIOS ATUAIS

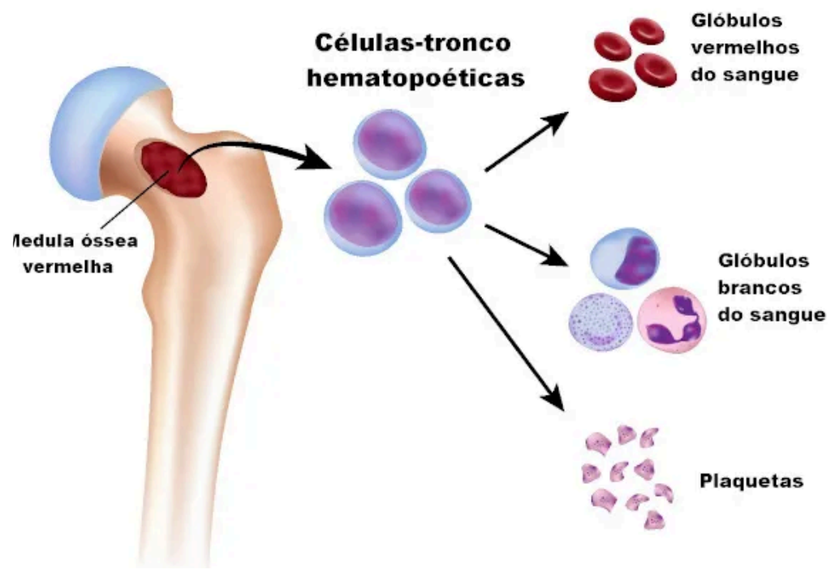
- Os tratamentos de edição genética aprovados rondam valores na ordem dos 2,2 milhões de dólares por doente.
- A anemia falciforme afeta de forma desproporcionada populações de origem africana, afrodescendente e de regiões com recursos económicos mais limitados, enquanto a inovação tecnológica está concentrada em centros de saúde de elite nos Estados Unidos e na Europa Ocidental.
- A terapia com CRISPR exige a recolha de células do próprio doente, o envio para laboratórios hiperespecializados, semanas de internamento hospitalar com quimioterapia de alta intensidade (condicionamento) e cuidados pós-transplante altamente diferenciados.
- Países/regiões em desenvolvimento raramente dispõem de redes hospitalares equipadas com tecnologia de ponta ou hematologistas em número suficiente, o que isola o doente do acesso a cuidados básicos vitais.

BIBLIOGRAFIA

DA TERAPIA CONVENCIONAL À CURA

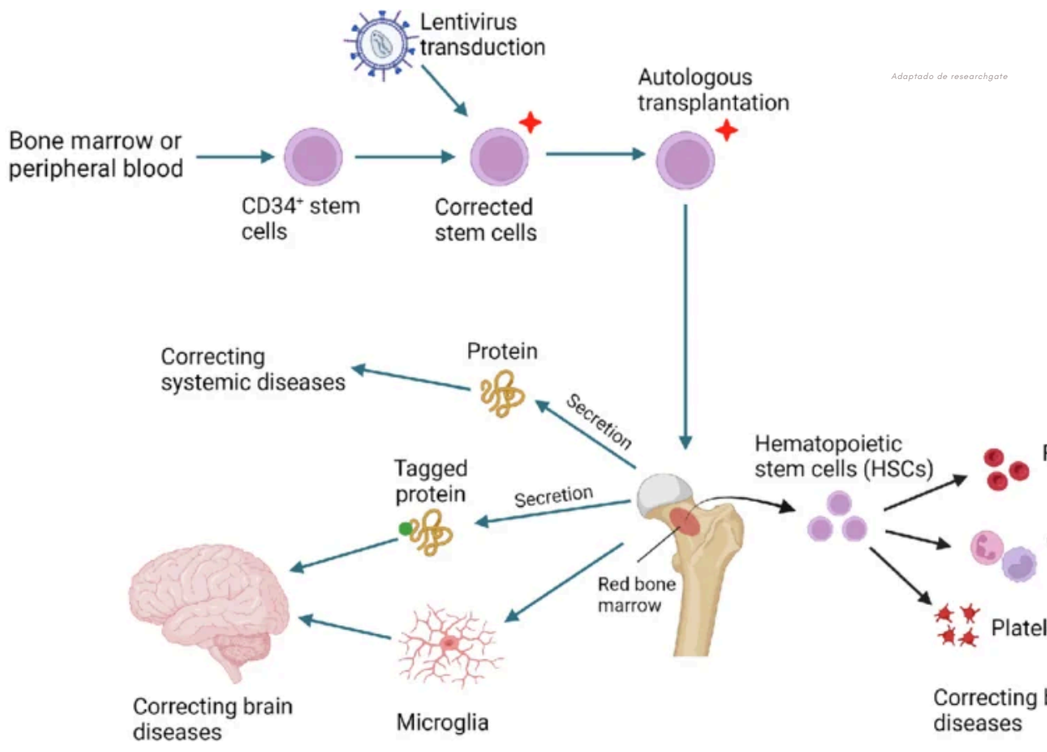
Transplante de Células-Tronco (TCTH): Abordagem curativa clássica baseada no repovoamento da medula óssea através da substituição das células doentes por células-tronco de um **dador HLA-compatível**

Limitações: Escassez de dadores, alto risco de **rejeição e Doença Enxerto-contra-Hospedeiro (DECH).**



Terapia Génica por Adição: Utilização de **células-tronco autólogas** modificadas ex vivo recorrendo a vetores lentivíricos para introduzir um aleo funcional do gene da β-globina (HBB).

Impacto Clínico: Elimina os riscos de DECH e a dependência de dadores, alcançando a **independência transfusional em mais de 80% dos doentes.**



Edição Genómica (CRISPR-Cas9): Esta tecnologia permite a modificação autóloga e direcionada das células estaminais hematopoéticas do próprio indivíduo, representando um avanço na edição genómica de precisão.