

## RESUMO

COSTA, T. C. M. Avaliação de marcadores séricos relacionados à ativação e à disfunção endotelial nos períodos pré e pós-transplante de células progenitoras hematopoéticas para tratamento da doença falciforme. 2021. 114p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2021.

O transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) alogênico é a única opção de tratamento curativo atualmente disponível para pacientes com doença falciforme (DF). A ativação e a disfunção endotelial estão presentes na fisiopatologia da doença e no contexto do TCPH alogênico, como na doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda, complicação deste procedimento. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do TCPH alogênico sobre a função endotelial de pacientes com DF, através da avaliação de marcadores séricos. Vinte e um pacientes com DF, com mediana (variação) de idade de 16 (7-38) anos, submetidos ao TCPH alogênico aparentado HLA idêntico de irmão(ã), foram incluídos no estudo. Os níveis séricos dos marcadores relacionados à ativação endotelial (ICAM-1, VCAM-1, P-selectina, E-selectina, endotelina-1 e VEGF-A), à coagulação (D-dímero, trombomodulina e FvW-A2), à inflamação (IL-6, IL-33, IL-18, IL-6R $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , CD163, pentraxina-3, CXCL4 e TNF-RI) e à DECH (HGF, Reg3A, ST2) foram avaliados nos períodos pré-TCPH, 1 mês, 6 meses e 24 meses pós-TCPH. A análise estatística foi realizada com os testes Mann-Whitney, Fisher, Friedman e Wilcoxon; os valores de  $p<0,05$  foram considerados significantes; o método de Kaplan-Meier e o teste log-rank de Mantel foram utilizados na análise das curvas de sobrevida. Todos os pacientes apresentaram enxertia da medula óssea e, durante os primeiros 24 meses pós-TCPH, 10 pacientes desenvolveram DECH aguda e 5 tiveram falha de enxertia secundária. Aos 24 meses pós-TCPH, as medianas (IIQ) dos níveis séricos dos marcadores E-selectina, VCAM-1, endotelina, D-dímero, IL-33, pentraxina-3, IL-18 e HGF foram menores [41,2 (32,6 - 42,6) ng/ml; 927,6 (734,8 - 1346,7) ng/ml; 18,8 (18,3 - 20,2) pg/ml; 3,6 (2,4 - 8,3)  $\mu$ g/ml; 59,6 (50,3 - 66,1) pg/ml; 0,9 (0,7 - 1,1) ng/ml; 187,35 (143,3 - 292,9) pg/ml; 170,8 (137,7 – 232,7) pg/ml; respectivamente] do que as dos níveis séricos do período pré-transplante [57,1 (41,9 – 77,7) ng/ml,  $p=0,015$ ; 2.667,4 (1507 – 3.832,4) ng/ml,  $p=0,001$ ; 19,9 (19 – 21,8) pg/ml,  $p=0,010$ ; 8,3 (7,1 – 13,8)  $\mu$ g/ml,  $p=0,005$ ; 71,2

(58,1 – 78,7) pg/ml, p=0,013; 1,3 (1 – 1,6) ng/ml, p=0,014; 523,9 (379,6 – 792,8) pg/ml, p=0,002); 249,3 (196 – 382,7) pg/ml, p=0,002, respectivamente], nos pacientes que mantiveram o enxerto funcionante, em relação aos pacientes com falha de enxertia secundária. Os pacientes que mantiveram o enxerto funcionante e desenvolveram DECH aguda tiveram aumento dos níveis séricos do marcador Reg3A nos períodos pré-TCPH e 24 meses pós-transplante, em relação aos pacientes com enxerto funcionante que não tiveram esta complicação. No grupo de pacientes com enxerto funcionante, após 24 meses do transplante, os níveis séricos dos marcadores IL-6, HGF, D-dímero e P-selectina foram maiores nos pacientes com incompatibilidade ABO menor e bidirecional, em relação aos pacientes com incompatibilidade ABO maior e isogrupos com seus doadores. Os pacientes com falha de enxertia secundária apresentaram aumento dos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , pentraxina-3, D-dímero, E-selectina, IL-33 e CD163, 24 meses pós-TCPH, em relação aos pacientes com enxerto funcionante. Este estudo demonstrou que o TCPH alogênico aparentado HLA idêntico de irmão(ã) para tratamento da DF reduziu a ativação e a disfunção endotelial, 24 meses pós-TCPH, nos pacientes que mantiveram o enxerto funcionante.

Palavras-chave: Doença falciforme. Transplante de células progenitoras hematopoéticas. Endotélio.

## ABSTRACT

COSTA, T. C. M. Evaluation of serum markers related to endothelial activation and dysfunction before and after hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. 2021. 114p. Thesis (Doctorate) – Ribeirão Preto Medical School – University of São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2021.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment currently available for patients with sickle cell disease (SCD). Endothelial activation and dysfunction occur as part of SCD pathogenesis and in the context of allogeneic HSCT, including acute graft-versus-host disease (GVHD), one complication of this procedure. The objective of this study was to evaluate the impact of allogeneic HSCT on endothelial function of SCD patients, using serum markers. Twenty-one patients with SCD, with median age (range) of 16 (7-38) years, submitted to an allogeneic HLA identical sibling HSCT, were included in this study. Serum markers levels related to endothelial activation (ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, E-selectin, endothelin-1 and VEGF-A), coagulation (D-dimer, thrombomodulin and vWF-A2), inflammation (IL-6, IL-33, IL-18, IL-6R $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , CD163, pentraxin-3, CXCL4 and TNF-RI) and acute GVHD (HGF, Reg3A, ST2) were evaluated before, and at 1, 6 and 24 months post-TCPH time points. Statistical data analysis was performed with Mann-Whitney, Fisher, Friedman and Wilcoxon tests; p<0.05 values were considered significant; Kaplan-Meier method and Mantel log-rank test were used for survival rates analysis. All patients engrafted, and, during the first 24 months after HSCT, 10 patients developed acute GVHD and 5 had secondary graft failure. At 24 months post-HSCT, median (IQR) serum levels of E-selectin, VCAM-1, endothelin-1, D-dimer, IL-33, pentraxin-3, IL-18 and HGF were smaller [41.2 (32.6 – 42.6) ng/ml; 927.6 (734.8 – 1346.7) ng/ml; 18.8 (18.3 – 20.2) pg/ml; 3.6 (2.4 – 8.3)  $\mu$ g/ml; 59.6 (50.3 – 66.1) pg/ml; 0.9 (0.7 – 1.1) ng/ml; 187.35 (143.3 – 292.9) pg/ml; 170,8 (137,7 – 232,7) pg/ml; respectively], than in the pre-transplant period [57.1 (41.9 – 77.7) ng/ml, p=0.015; 2,667.4 (1,507 – 3,832.4) ng/ml, p=0.001; 19.9 (19 – 21.8) pg/ml, p=0.010; 8.3 (7.1 – 13.8)  $\mu$ g/ml, p=0.005; 71.2 (58.1 – 78.7) pg/ml, p=0.013; 1.3 (1 – 1.6) ng/ml, p=0.014; 523.9 (379.6 – 792.8) pg/ml, p=0.002); 249.3 (196 – 382.7) pg/ml, p=0.002; respectively], in patients who maintained good graft function, compared to patients

with good graft function. Patients with good graft function and who developed acute GVHD had higher Reg3A levels in the pre-HSCT and 24 months post-transplant periods than patients with good graft function who did not have this complication. In the group of patients with good graft function, 24 months after HSCT, serum levels of IL-6, HGF, D-dimer and P-selectin were higher in patients with minor and bidirectional ABO incompatibility, compared to patients with major ABO incompatibility and isogroups with their donors. Patients with secondary graft failure had higher serum levels of TNF- $\alpha$ , pentraxin-3, D-dimer, E-selectin, IL-33 and CD163, 24 months post-HSCT, than patients with good graft function. This study demonstrated that allogeneic HLA identical sibling HSCT for SCD reduced endothelial activation and dysfunction, 24 months after HSCT, in patients who maintained good graft function.

Keywords: Sickle cell disease. Hematopoietic stem cell transplantation. Endothelium.