



O PAPEL DA VIA WNT/B-CATENINA NA OCORRÊNCIA DE OSTEONECROSE NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO

TALITA DOS SANTOS SENA; GABRIELA DA SILVA ARCANJO; LAÍZA MARIA FERREIRA SOUZA; VANESSA ELLEN DE MOURA LUNA; GABRIEL LÚCIO GUIMARÃES DOS SANTOS

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença caracterizada pela presença de uma hemoglobina mutante, HbS, que em condições de hipóxia tende a formação de polímeros, modificando a morfologia das hemácias. Este evento é responsável pela obstrução de pequenos vasos, como também, ocasiona diversas complicações clínicas, dentre elas, a osteonecrose, manifestação musculoesquelética fortemente influenciada pelo quadro inflamatório, que pode desencadear necrose e colapso ósseo. A via Wnt/ β -catenina está associada ao desenvolvimento dos osteoblastos, células responsáveis pela regulação óssea, deste modo, polimorfismos nos genes desta sinalização têm sido associados com a ocorrência de osteonecrose. Entretanto, não há estudos que correlacionam diretamente esta manifestação em pacientes falciforme com a via. Nesse sentido, o estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura descritiva sobre o papel da desregulação da via Wnt/ β -catenina na ocorrência de osteonecrose na AF. Como metodologia, foram utilizados os bancos bibliográficos PubMed e ScienceDirect para seleção de artigos publicados entre 2021 e 2025, sendo aplicados critérios de inclusão e exclusão durante a pesquisa. Foram selecionados, por fim, 5 artigos para análise completa, dentre eles foi relatado o risco aumento de osteonecrose para polimorfismos nos genes *LRP5* e *GSK3 β* . Bem como, trabalhos experimentais mostraram fatores que podem favorecer a formação óssea e prevenir o colapso ósseo por meio da regulação negativa da esclerostina ou da ativação da SOX9. Portanto, para uma melhor compreensão do papel desta via na ocorrência da osteonecrose em pacientes com AF são necessárias pesquisas experimentais, de modo a contribuir no avanço das estratégias terapêuticas voltadas a esta complicação.

Palavras-chave: Doença falciforme; Necrose avascular; Polimorfismos.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças monogênicas mais prevalentes no mundo, com aproximadamente 20 a 25 milhões de indivíduos portadores da mutação genética associada à doença (Akingbola et al., 2014; Piel; Steinberg; Rees, 2017). Esta condição é caracterizada por uma substituição única de nucleotídeo no sexto códon do gene da globina β (HBB), que leva a troca do aminoácido ácido glutâmico por valina (HBB; 6 GAG→GTG; glu6 →val6) resultando na formação de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS) (Ferrone, 2018). Em condições especiais, como baixas concentrações de oxigênio, a HbS se organiza na forma de polímeros e precipita, modificando a morfologia das hemácias, tornando-as falcizadas (Kato et al., 2018; Zago; Pinto, 2007).

As hemácias falcizadas apresentam uma maior quantidade de moléculas de adesão, o que facilita sua interação com o endotélio vascular. Esse processo resulta na produção de radicais livres de oxigênio pelas células endoteliais, além de desencadear a ativação de fatores de transcrição que regulam a síntese de novas moléculas de adesão (Bozza; Jeney, 2020). Esse cenário resulta em um ambiente pró-inflamatório, com a ativação de leucócitos e plaquetas

circulantes, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias, tal processo culmina em episódios de vaso-oclusão, seguidos por isquemia e infarto em múltiplos tecidos (Conran; Belcher, 2018).

A ocorrência desses eventos, associados à hemólise, constitui um conjunto de fatores fisiopatológicos que são determinantes para a maioria dos sinais e sintomas observados em pacientes com a doença. Indivíduos com AF apresentam uma ampla variabilidade nas manifestações clínicas, que podem variar desde os assintomáticos quanto aqueles que estão sujeitos a várias complicações agudas ou crônicas, como dores crônicas, priapismo, sequestro esplênico agudo, acidente vascular cerebral, úlceras maleolares e osteonecrose (Kato et al., 2018). A osteonecrose (ON) é uma das manifestações musculoesqueléticas mais agressiva da AF, ocorre devido a falcização das hemácias e a vaso-oclusão repetitiva, que estão associadas à hipóxia tecidual, inflamação e posteriormente necrose e colapso ósseo. A cabeça femoral é a localização epifisária mais frequente na osteonecrose, mas pode afetar também, o úmero, fêmur distal, a tíbia e o tálus (Severyns; Gayet, 2021). Evidências apontam que a fisiopatologia da osteonecrose envolve múltiplos fatores, e estudos sugerem que sua ocorrência está relacionada à influência de aspectos genéticos (Arcanjo et al., 2024; Pereira-Martins et al., 2020).

A via Wnt/ β -catenina constitui um grupo de proteínas que desempenham papéis essenciais para o desenvolvimento embrionário e para a homeostase do tecido adulto. A via de sinalização Wnt está relacionada de forma significativa ao sistema hematopoiético, e à maturação, proliferação e diferenciação de osteoblastos; dessa forma, sua regulação anormal afeta diretamente os processos de formação e remodelação óssea (Lin et al., 2024; Zhang et al., 2021). A ativação da via canônica Wnt promove a diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais da medula óssea e está envolvida na regulação do eixo RANK/RANKL, fundamental para o equilíbrio entre atividade osteoblástica e osteoclástica (Lin et al., 2024). Polimorfismos nos genes da via Wnt/ β -catenina têm sido associados com a ocorrência de ON, e podem contribuir para a compreensão da susceptibilidade individual desta complicação, além de abrir caminhos para estratégias terapêuticas direcionadas à regulação desta via sinalizadora.

Apesar da ausência de estudos que investiguem diretamente o papel da via Wnt/ β -catenina na osteonecrose associada à AF, a fisiopatologia óssea nesta condição compartilha diversos mecanismos com outras formas de osteonecrose, como o aumento da atividade osteoclástica, redução da osteogênese e desequilíbrio da remodelação óssea (Carbonare et al., 2015; Giordano et al., 2021).

Assim, o objetivo deste resumo foi descrever, por meio de uma revisão da literatura, o papel da desregulação da via Wnt/ β -catenina na ocorrência de osteonecrose na anemia falciforme.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A busca por artigos relacionados ao tema foi realizada no segundo semestre de 2025 a partir de duas bases de dados bibliográficos on-line: Pubmed e ScienceDirect. Utilizou-se o idioma inglês na pesquisa das palavras-chave “Wnt/ β -catenin”, “Osteonecrosis” e “Polymorphisms”, e ainda, foram ativados filtros de tempo, que incluíram trabalhos publicados entre 2021 e 2025. Foi utilizado o operador booleano “AND” para auxiliar na busca.

Durante a seleção de artigos para avaliação crítica, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos escritos na língua inglesa e (2) artigos experimentais. Ademais, nessa etapa, foram considerados como parâmetros de exclusão (1) trabalhos de conclusão de curso, (2) dissertações de mestrado e (3) teses de doutorado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise bibliográfica de artigos do período de 2021 a 2025 resultou em 25 artigos no banco de dados PubMed e 40 no Science Direct. Destes, foram selecionados 10 artigos para a leitura, dos quais 5 se encaixam em todos os critérios adotados para esse trabalho.

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia de prevalência mundial, dessa forma, estudos que compreendam os fatores genéticos envolvidos no curso clínico adverso da doença são necessários. Assim, investigar o papel da via Wnt/ β -catenina e a ocorrência de ON em indivíduos com AF é essencial.

Os efeitos das doenças hematológicas, como a AF, sobre os ossos se devem à ação de vias que controlam o equilíbrio entre a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos. As vias RANK/RANKL/OPG e Wnt/ β -catenina desempenham um papel fundamental no controle da osteoclastogênese e da osteoblastogênese, respectivamente. A remodelação óssea alterada associada a algumas doenças pediátricas hereditárias e adquiridas se deve ao comprometimento dessas vias (Giordano et al., 2021).

Nesse sentido, diversos estudos evidenciam a associação entre a via Wnt/ β -catenina e doenças ósseas, incluindo a osteonecrose da cabeça do fêmur, e demonstraram que os níveis séricos e teciduais de β -catenina estão significativamente aumentados em pacientes com ON, com elevação progressiva conforme o estágio clínico da doença (Huang et al., 2022).

Além disso, muitos estudos têm demonstrado o papel de variantes genéticas nos genes que codificam componentes da via Wnt/ β -catenina com a ocorrência de ON. Shi et al., 2024 associaram variantes genéticas em genes da via Wnt/ β -catenina com o risco de ON e a outras alterações ósseas, como a osteoporose e osteoartrite. Essas variantes da via Wnt estavam envolvidas em distúrbios que desempenharam papéis significativos durante a ocorrência e o desenvolvimento da ON. Dentre estes genes destacam-se o *LRP5* e *GSK3 β* . O gene *LRP5* (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5) codifica um co-receptor fundamental para a ativação da via Wnt e sua sinalização osteogênica. Enquanto o gene *GSK3 β* (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta), por sua vez, atua como regulador negativo da via, promovendo a degradação da β -catenina e, consequentemente, inibindo a diferenciação osteoblástica.

Dados experimentais em modelo murino humanizado de Ozawa et al., 2024 apresentam resultados significativos na prevenção do colapso ósseo pós osteonecrose, com a modulação da via Wnt/ β -catenina, por meio de anticorpos antiesclerostina associando-se à expressão de IL-6. Foi demonstrado que o tratamento iniciou a ativação da proteína Wnt/ β -catenina e dessa forma aumentou a formação de osteoblastos, diminuiu a formação de osteoclastos e aumentou o volume ósseo.

Nos estudos de Meng; Zhu, 2023 revelaram que o fator de transcrição SRY-box 9 (SOX9) desempenhou papéis protetores contra a ocorrência e o desenvolvimento de osteonecrose da cabeça femoral por meio da ativação da via Wnt/ β -catenina, e dessa maneira, promoveu a regulação da proliferação, apoptose e diferenciação osteogênica.

4 CONCLUSÃO

A ON é uma complicação grave e frequente em indivíduos com AF, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A revisão da literatura evidenciou que a via Wnt/ β -catenina desempenha papel central na regulação da homeostase óssea, sendo fundamental no equilíbrio entre formação e reabsorção óssea. Polimorfismos em genes como *LRP5* e *GSK3 β* foram associados ao aumento do risco de ON, sugerindo um possível papel dessas variantes no desenvolvimento da doença. Estudos experimentais mostraram que a modulação dessa via, por meio da inibição da esclerostina ou da ativação de fatores como SOX9, pode favorecer a formação óssea e prevenir o colapso ósseo. Nesse sentido, são necessários estudos experimentais em pacientes com AF para entender o impacto da desregulação desta via na ocorrência da ON. O aprofundamento nesse campo poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

REFERÊNCIAS

- AKINGBOLA, T. S. et al. Comparison of patients from Nigeria and the USA highlights modifiable risk factors for sickle cell anemia complications. **Hemoglobin**, v. 38, n. 4, p. 236–243, 2014.
- ARCANJO, G. S. et al. BMP6 and VDR gene polymorphisms are associated with osteonecrosis in a sickle cell anaemia cohort. **British Journal of Haematology**, v. 204, n. 4, p. 1507–1514, 2024.
- BOZZA, M. T.; JENEY, V. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. June, p. 1–13, 2020.
- CARBONARE, L. D. et al. Hypoxia-reperfusion affects osteogenic lineage and promotes sickle cell bone disease. **Blood**, v. 126, n. 20, p. 2320–2328, 2015.
- CONRAN, N.; BELCHER, J. D. Inflammation in sickle cell disease. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 68, n. 2–3, p. 263–299, 2018.
- FERRONE, F. A. Targeting HbS Polymerization. **Seminars in Hematology**, v. 55, n. 2, p. 53–59, 2018.
- GIORDANO, P. et al. Mechanisms of bone impairment in sickle bone disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 4, p. 1–11, 2021.
- HUANG, J. et al. Serum β -catenin changes vary among different stages of osteonecrosis of the femoral head: an exploratory biomarker study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 23, n. 1, p. 1–8, 2022.
- KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 1–22, 2018.
- LIN, W. et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway as an important mediator in muscle and bone crosstalk: A systematic review. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 47, n. August 2023, p. 63–73, 2024.
- MENG, X.; ZHU, H. SOX9 Inhibits the Progression of Osteonecrosis of the Femoral Head via the Activation of the Wnt/Beta-Catenin Pathway. **Journal of Investigative Surgery**, [s. l.], v. 36, n. 1, p., 2023.
- OZAWA Y, TAKEGAMI Y, OSAWA Y, ASAMOTO T, TANAKA S, IMAGAMA S. Anti-sclerostin antibody therapy prevents post-ischemic osteonecrosis bone collapse via interleukin-6 association. **Bone**; 181:117030, 2024.
- PEREIRA-MARTINS, D. A. et al. Association between ANXA2*5681 polymorphism (rs7170178) and osteonecrosis in haemoglobin SS-genotyped patients. **British Journal of Haematology**, v. 188, n. 3, p. e8–e11, 2020.
- PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017.
- SEVERYNS, M.; GAYET, L. E. Aseptic osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell anemia. **Morphologie**, v. 105, n. 349, p. 94–101, 2021.

SHI, C. et al. 17 variants interaction of Wnt/ β -catenin pathway associated with development of osteonecrosis of femoral head in Chinese Han population. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2024.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: Da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207–214, 2007.

ZHANG, X. YUN et al. Icarin regulates miR-23a-3p-mediated osteogenic differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ β -catenin pathways in osteonecrosis of the femoral head. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 12, p. 1405–1415, 2021.