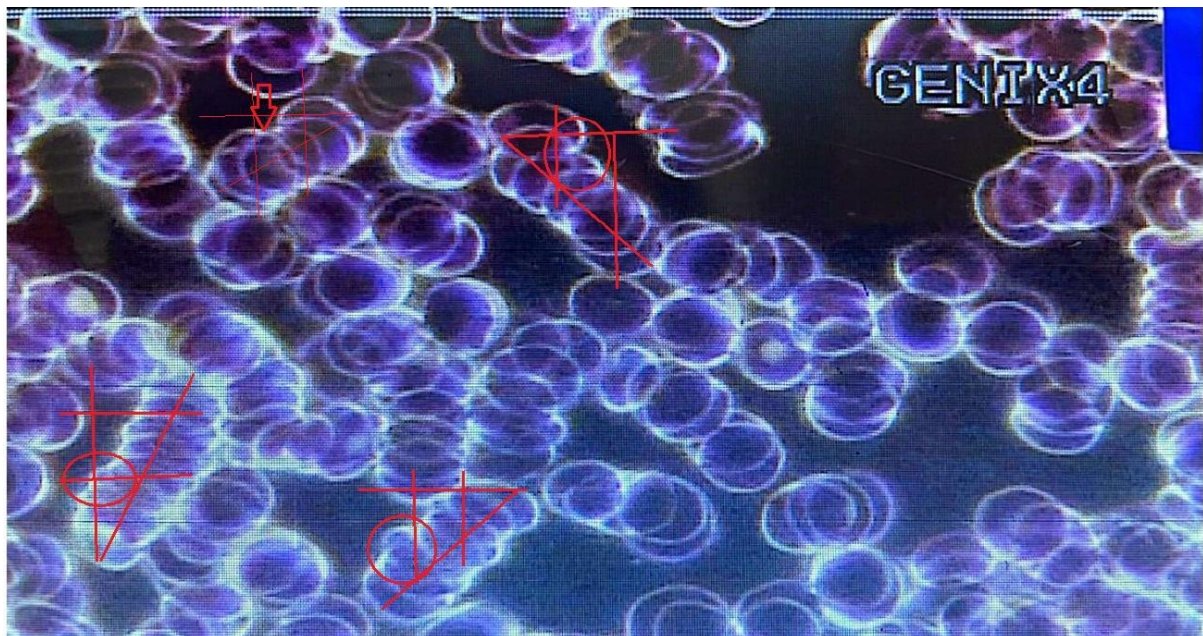


Mapeamento Hipotético partindo da análise Morfológica Eritrocitária de paciente com sensibilidade alérgica e pós-infecção por SARS-COV-2

Seguindo primeiramente os dados de FAN **REAGENTE** com **TÍTULO 1:640** na Paciente e relato de que a falta de ar é um fator existente após a aquisição por SARS-COV-2 indicando um processo possível reumatóide autoimune, pois a infecção pelo **SARS-CoV-2** está fortemente associada tanto à **positivação transitória de autoanticorpos** quanto ao **desencadeamento de doenças reumáticas de início recente**, e observando os caminhos da Subunidade Beta de hemoglobina por UniProt para o estudo de caso tentando assim relacionar uma via metabólica possível ao qual predispõe atualmente o organismo à 'falta de ar' para atividades mais extenuantes ressaltar os motivos abaixo de escolher a priori esta via inicial de *signal (vissicitude) **HbB**.



Se observarmos a imagem de fundo escuro das hemácias percebemos um padrão no aspecto da aglutinação com possíveis e leves rachaduras nas morfologia eritrocitária sugerindo um *signal de hemólise (hipótese levantada e que deve ser melhor analisada na imagem com novos textos), neste caso não consideraria o signal uma hemólise, mas apenas um alerta de sinal do organismo, uma vez que haveria a possibilidade de leves rachaduras dado a aglutinação forçada por algum sinal estimulado pelo vírus.

Neste caso, vale ressaltar que a infecção pelo vírus pode "desencadear" a autoimunidade através de:

1. **Dano Tecidual (Lise Celular):** A destruição celular massiva libera antígenos intracelulares (como proteínas nucleares) que o sistema imune reconhece como "estranhos", iniciando a autoimunidade.

2. **Mimetismo Molecular:** O sistema imunológico, ao criar anticorpos contra proteínas virais (como a *Spike*), pode produzir anticorpos que, por acaso, reagem de forma cruzada com proteínas humanas que se assemelham à viral.

E que a PÓS-COVID ou COVID Longa pode manter um estado de disfunção persistente que inclui o **dano eritrocitário** (as "rachaduras" ou **hemólise crônica sutil**) e a **aglutinação** (ou **hipercoagulabilidade**). Essa persistência é um mecanismo chave que pode explicar sintomas crônicos como fadiga, "névoa cerebral" e disfunção orgânica.



Através da análise de 'sinal' (***) usarei o termo signal) da **P68871 (uniprot)** corresponde à **Hemoglobina subunit beta (β -globina)**, codificada pelo gene **HBB** no cromossomo 11 humano onde a subunidade HBB (beta-globina) é um dos dois pilares da **Hemoglobina A (HbA)** a forma dominante em adultos, busco mapear a relação da HbB (subunidade Beta) que apontará a BPMG em dependencia com a CYPY46A1 ao qual controla a liberação ou não de O₂ para todas as células do sistema periférico, onde antes mesmo de mapearmos esta via é importante considerarmos a relação da HbB subunidade Beta com a **PRKAG2 uma subunidade AMPK**:

HbA= $\alpha_2\beta_2$

- pois, HbA é um tetrâmero composto por duas subunidades **alfa (α)**, codificadas pelos genes HBA1/HBA2 no cromossomo 16) e duas subunidades **beta (β)**, codificadas pelo gene HBB no cromossomo 11, P68871).
- A β -globina é a subunidade que **liga** o metabólito **2,3-Bisfosfoglicerato (2,3-BPG)**, o que é crucial para **reduzir a afinidade ao O₂** e garantir que o oxigênio seja liberado nos tecidos.

2. A Diferença Molecular Chave: HbA vs. HbF

A diferença entre a HbA e a HbF reside justamente na **troca da subunidade beta pela subunidade gama**:

Característica	Hemoglobina A (HbA)	Hemoglobina F (HbF)
Estrutura Quaternária	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Subunidade Variável	β -globina (HBB, P68871)	γ -globina (HBG1/HBG2)
Fase de Vida Dominante	Adulto (97%)	Fetal (principal transportador de O ₂)
Afinidade ao O ₂	Baixa/Normal	Alta
Interação com 2,3-BPG	Forte (A 2,3-BPG se liga à β -globina, favorecendo a <i>liberação</i> de O ₂)	Fraca (A γ -globina possui menos cargas positivas, a 2,3-BPG se liga menos, favorecendo a <i>retenção</i> de O ₂)

PRKAG

Considerando então esta primeira via:

Estímulo SARS-COV-2 > Lise Eritrocitária Severa > **COVID Longa** > diminuição ZnCu-SOD de sinal > **Lise Eritrocitária mantida** > **Cortisol** > signal pró-trombótico (aglutinação) vamos mapear primeiramente a via HbB da HbA até CYPY46A1 e sau relação com BPGM para depois compreendermos o Estado Tenso sinalizado com ativação EPO>JACK>STAT>IFN e IgG descrevendo um ciclo vicioso de **inflamação persistente, hipóxia e autoimunidade**, o que este último, autoimunidade justificaria o valor encontrado nos exames da paciente de FAN tão quanto o desequilíbrio do Colesterol medido pelo **Boletim do Relatório de Análise (Lípidos sangue)**.

Abaixo, imagens explicativas sobre a cascata proposta e validada e dados do Boletim de Análise Lipídica citado:

Análise da Validação Científica da Cascata Proposta

A seguir, detalho a lógica científica para cada elo da sua cadeia de eventos:

1. Estímulo SARS-CoV-2 → Lise Eritrocitária Severa → COVID Longa

Etapa	Lógica Científica (Proteômica/Fisiologia)
Estímulo Viral → Lise Eritrocitária Severa	A infecção viral desencadeia uma tempestade de citocinas e estresse oxidativo maciço (devido ao <i>oxidative burst</i> de neutrófilos e à disfunção mitocondrial). Isso excede a capacidade antioxidante, levando à peroxidação lipídica da membrana do eritrócito e à sua ruptura (hemólise severa).
Lise Severa → COVID Longa	A lise severa gera Dano Tecidual e libera Hemoglobina Livre e DAMPs . Isso estabelece o estado de inflamação crônica e disfunção endotelial que persiste após a eliminação viral e é a base da Pós-COVID (COVID Longa).

2. Diminuição ZnCu-SOD de Sinal → Lise Eritrocitária Mantida

Etapa	Lógica Científica (Metabolismo/Genômica)
Lise Eritrocitária e Inflamação → Diminuição CuZn-SOD	O estresse oxidativo intenso causado pela infecção consome e inativa a CuZn-SOD. Adicionalmente, a inflamação crônica na Pós-COVID causa redistribuição do Zn^{2+} (cofator estrutural da enzima), limitando a síntese e a estabilidade de novas moléculas de CuZn-SOD funcional.
Diminuição CuZn-SOD → Lise Eritrocitária Mantida	A falha na CuZn-SOD significa que o ânion superóxido (O_2^-) não é neutralizado eficientemente. O acúmulo de O_2^- e a formação de espécies ainda mais reativas (como o Peroxinitrito $ONOO^-$) perpetuam o estresse oxidativo residual , mantendo a fragilidade da membrana e a hemólise crônica sutil (lise eritrocitária mantida), o cerne do dano microvascular na COVID Longa.

3. Lise Eritrocitária Mantida → Cortisol → Sinal Pró-trombótico (Aglutinação)

Etapa	Lógica Científica (Endocrinologia/Hematologia)
Lise Eritrocitária Mantida → Cortisol Elevado	A lise crônica atua como um sinal de estresse e dano tecidual contínuo . Os DAMPs liberados e a inflamação crônica de baixo grau ativam de forma persistente o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) , elevando os níveis de Cortisol na tentativa do corpo de amortecer a inflamação.
Cortisol Elevado → Sinal Pró-trombótico (Aglutinação)	O cortisol elevado cronicamente induz um estado de hipercoagulabilidade ao: 1) Aumentar a expressão de fatores pró-coagulantes (ex: Fator Tecidual); 2) Promover a ativação plaquetária (aglutinação); 3) Inibir a fibrinólise (quebra de coágulos). Adicionalmente, os fragmentos de eritrócitos danificados e a disfunção endotelial contribuem diretamente para a formação de microtrombos de fibrina persistentes , que são a manifestação física da aglutinação crônica na microcirculação.

- **Colesterol Total (TC):** O valor de medição real é **3,151** ²⁹³ .
 - A faixa normal é de 1,833 a 2,979 ²⁹³ ²⁹⁴ .
 - Este resultado encontra-se na categoria **Pouco anormal (+)** (faixa de 2,979 a 3,373) ²⁹⁴ .
- **Triglicerídeos (TG):** O valor de medição real é **2,287** ²⁹³ .
 - A faixa normal é de 1,116 a 2,101 ²⁹³ ²⁹⁴ .
 - Este resultado também é classificado como **Pouco anormal (+)** (faixa de 2,101 a 3,416) ²⁹⁴ .
- **Gordura Neutra (MB):** O valor de medição real é **2,738** ²⁹⁴ ²⁹⁵ .
 - A faixa normal é de 0,726 a 1,281 ²⁹⁵ .
 - Este valor é considerado **Pouco anormal (+)** (faixa de 1,281 a 3,726) ²⁹⁵ .
- **Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C - "Mau colesterol"):** O valor de medição real é **1,293** ²⁹³ ²⁹⁴ .
 - A faixa normal é de 0,831 a 1,588 ²⁹⁴ ²⁹⁵ .
 - O LDL-C está dentro da faixa normal ²⁹⁴ ²⁹⁵ .
- **Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-C - "Bom colesterol"):** O valor de medição real é **2,106** ²⁹³ ²⁹⁴ .
 - A faixa normal é de 1,449 a 2,246 ²⁹⁴ ²⁹⁵ .
 - O HDL-C está dentro da faixa normal ²⁹⁴ ²⁹⁵ .

Cristais de Colesterol (Boletim do Relatório de Análise - Cardiovascular e Cerebrovascular)

Seguindo a via:

Estimulo SARS-COV-2 > Lise Eritrocitária Severa > **COVID Longa** > diminuição ZnCu-SOD de sinal > **Lise Eritrocitária mantida** > **Cortisol** > sinal pró-trombótico (aglutinação)

Basta-nos mapear a HbB da HbA adulta sofrendo lise e apontando PRKAG uma peça (subunidade) da AMPK.

A HbB junto a unidade Beta (B) da AMPK/PRKAG **hipoteticamente** regularia a unidade Alpha e Gama da AMPK/PRKAG determinando sinais de inibição ou ativação (liga/desliga) energético de ATP celular de forma a regular as atividades catabólicas e anabólicas do organismo, mas para isso ela irá depender de sinais de **BPG do Estado Tenso** e **hipoteticamente** modulados por sinais de CYPY46A1 quando a PRKAG2 e PRKAG3 são hiperestimuladas (falta de energia - glicogênio) pela PRKABeta e novamente em resposta ao Estado Tenso da BPMG, onde toda esta tensão daria resposta ao sinal e pela CYPY46A1 de LXR (24-OHC) e ABCA1 apontando as vicissitudes, caminhos do Cortisol E aglutinação como também suporte HDL lipídico energético.

Considerando que a paciente apresenta espinhas e que a DHEA sintetizada pela Pregnenolona ao qual depende de Cortisol favorece a possibilidade deste efeito colateral,

ressalto a relação DHEA em estudos recentes com o CYP46A1 sendo uma chave mestra de determinação e caminho da eliminação ou esteroidogênese.

DHEA como Modulador Indireto

Estudos recentes (em modelos animais) indicam que o CYP46A1 pode controlar a **disponibilidade de colesterol para a produção de neuroesteroides** (incluindo DHEA) no cérebro, revelando que a CYP46A1 é a chave mestra que define para onde o colesterol irá (eliminação ou esteroidogênese) (PMCID: PMC7713991).

O CYP46A1 é, em essência, um regulador da disponibilidade do **colesterol**, que é o precursor de **TODOS** os hormônios esteroides, incluindo a **Pregnenolona**, o **Cortisol** e a **DHEA**.

Se o CYP46A1 está **hiperativado**, ele pode desviar mais colesterol para a eliminação (24S-OHC), limitando a quantidade de colesterol disponível para a **Esteroidogênese** (produção de DHEA). Alternativamente, se a via de produção de DHEA está em alta demanda (acne/estresse), ela pode competir pelo pool de colesterol, afetando a via do CYP46A1.

Neste caminho consideremos então:

1. CYP46A1 Hiperativado (↑Atividade)

- **Resultado:** Ocorre um **aumento** na produção de 24S-OHC.
- **Efeito no LXR:** O aumento do 24S-OHC leva à **ativação** do LXR.
- **Consequência Biológica:** A ativação do LXR induz a expressão de genes como o **ABCA1**, promovendo o **efluxo de colesterol** (ou 24S-OHC) para fora da célula. No contexto da sua hipótese, este aumento no *turnover* de colesterol pode potencialmente **influenciar a disponibilidade de precursores para a esteroidogênese (Pregnenolona/Cortisol/DHEA)**, ligando a via AMPK ao eixo adrenal.

2. CYP46A1 Inibido (↓Atividade)

- **Resultado:** Ocorre uma **diminuição** na produção de 24S-OHC.
- **Efeito no LXR:** A redução do 24S-OHC leva à **diminuição** (inibição funcional) da sinalização LXR.
- **Consequência Biológica:** A sinalização LXR comprometida resulta na **redução do efluxo de colesterol**, levando ao **acúmulo de colesterol** na célula. Este acúmulo está implicado em patologias neurodegenerativas (como a Doença de Alzheimer) e pode, teoricamente, saturar os pools de colesterol celular, alterando a biossíntese de outros esteroides.

Note que a CYP46A1 será hiperativado pela HbB > PRKAG/AMPK > PRKAG2 e PRKAG3 quando o Estado Tenso do BPMG estiver ocorrendo por Hipóxia Tecidual que pode ser

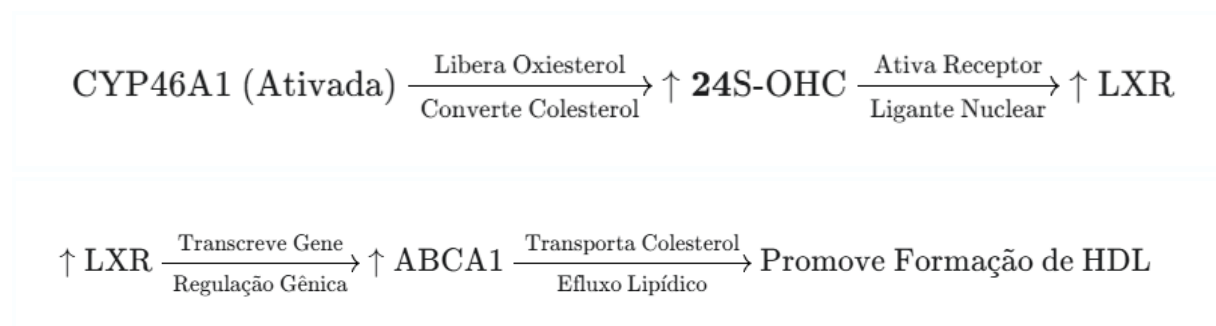
favorecida por elevado teor de cortisol dado a Hiperatividade do CYP46A1 e signal pró-trombótico da aglutinação de forma a afetar a LXRbeta que ‘....Desempenha um papel anti-inflamatório durante a resposta da fase aguda hepática, agindo como um corepressor: inibe a resposta da fase aguda hepática, impedindo a dissociação do complexo corepressor N-Cor (PubMed:20159957)...’ e assim bloquear a ABCA1 de forma a diminuir HDL e aumentando LDL.

Note: Conforme (PubMed:20159957) O receptor órfão LRH-1 e os receptores de oxisterol LXRalfa e LXRbeta são reguladores transcricionais estabelecidos do metabolismo lipídico que parecem controlar os processos inflamatórios.

Hipótese do Modelo	Mecanismo Proposto e Implicação	Validação (Requer Teste)
Disfunção do LXRβ pelo Estado Tenso	O estresse crônico/Cortisol (parte do Estado Tenso) ou a ativação da AMPK induzida pela Hb β interfere na função da LXRβ como corepressor.	Forte Hipótese
Bloqueio Funcional do ABCA1	Se a LXR β está ativa (via $\uparrow$ 24 – OHC) mas sua função como corepressor está desregulada devido à inflamação persistente, isso pode levar a uma ativação seletiva ou disfuncional da sua transcrição.	Forte Hipótese
Diminuição HDL $\rightarrow$ Aumento LDL	O resultado final do bloqueio da ABCA1 é a redução do efluxo de colesterol e a diminuição da formação de HDL funcional, resultando em um perfil de dislipidemia aterogênica (diminuição HDL, aumento LDL) e favorecendo a aglutinação/trombose .	Forte Lógica Sistêmica

hipótese 1 — **SARS-CoV-2** $\rightarrow$ **Estresse Oxidativo** $\rightarrow$ **Dano Eritrocita'rio** $\rightarrow$ **Inflamaç,ão Cro'nica** $\rightarrow$ **Cortisol** $\rightarrow$ **Aglutinação**

E Hipótese 2 desenhada de caminho:



Apesar de esta via ser possível e plausível para COVID Longa ela também serve para estados de estresse mental e constante, ou seja, traumáticos, do dia a dia ao qual favoreceriam sinais de EROS no metabolismo, sendo assim, "O aumento do CYP46A1 levar à produção de $\uparrow$ 24-OHC, o que **ativa** o LXR, n Estado Tenso da Pós-COVID, a inflamação e a sinalização crônica (via AMPK/Cortisol) **desregulam a função da LXR β** (possivelmente devido à sua função corepressora), resultando em um **bloqueio funcional da transcrição da ABCA1**, o que, por fim, **inibe a formação de HDL** e contribui para o aumento do LDL." seria uma porta de sinal para MTHFR (B6) e cascatas de GnRH de sinal de deslocamento de Glycina para Prolina ao qual seriam mediadas pelo estado de Hipóxia EPO>JACK>STATS>IFN e BPMG na via PAM e Nur.

Neste caso e dado a Lise e Hipoxia analisada pela via BPMG e CYPY46A1 com índices elevados de estresse, cortisol e aglutinação observa-se agora a possibilidade da HbB estimular a EPO de forma a apontar tranquilamente a JACK>STATS e IFN ao mesmo tempo em que a Via PAM e Nur77 favoreça a hiperatividade imunológica.

Por fim este ESTADO TENSO leva a diminuição de Histidina no tempo em razão da necessidade de Histamina e processos inflamatório na derme mais ou menos intensos, sejam:

- . espinhas (via DHEA)
- . sensibilidades alérgicas (dermatites)
- . eritemas
- . pustulas

e poderia explicar, quem sabe, mucocela, problemas na produção de cartilagem, colágeno, processos reumáticos, etc.