

GENE *HBB*: hemoglobina, anemia, malária e variabilidade molecular

Francisco M. Salzano

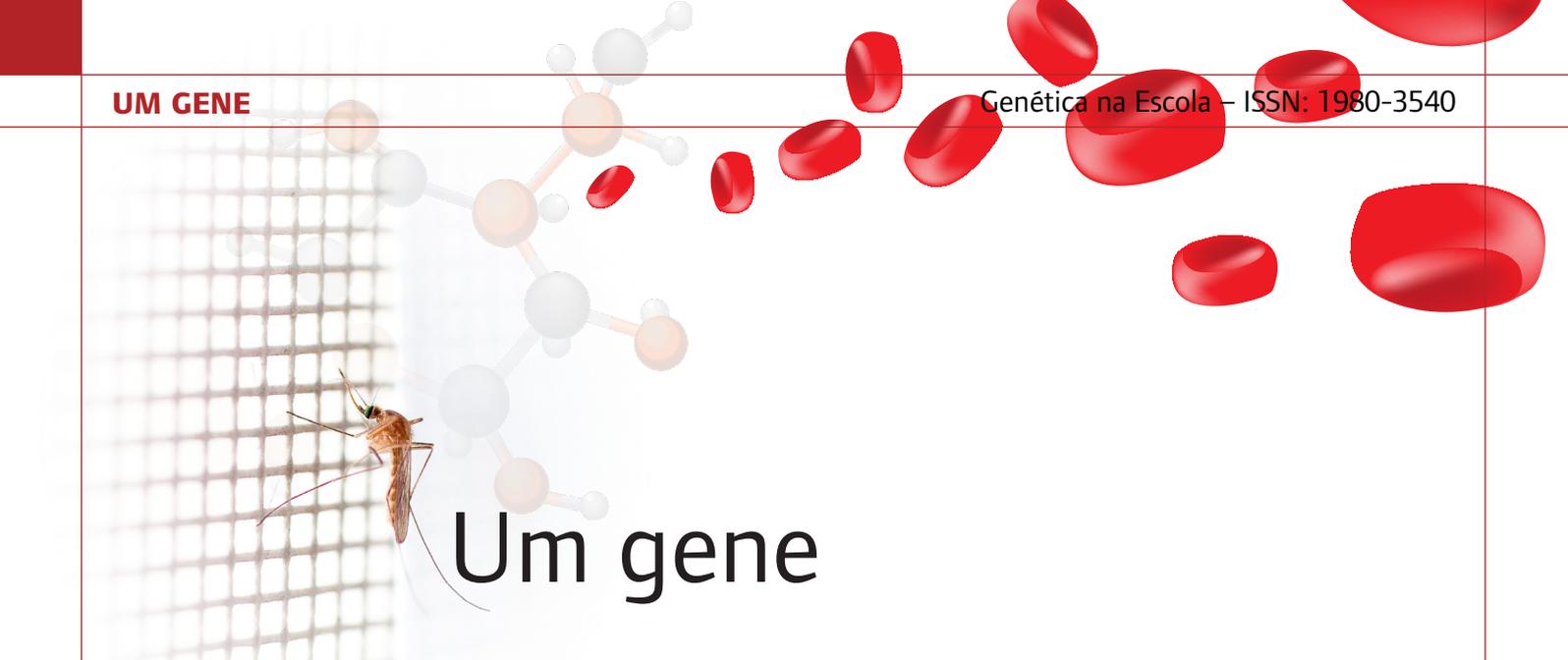
Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS

Endereço para correspondência: francisco.salzano@ufrgs.br

Palavras-chave: gene HBB, hemoglobina, malária, variabilidade genética

A collection of 3D-rendered red blood cells in various sizes and orientations, scattered across the page. Some are in the foreground, appearing larger and more detailed, while others are smaller and more distant. The cells are a vibrant red color with a slight sheen, suggesting a realistic texture.

É feita uma revisão geral sobre a anemia falciforme e a relação entre a mutação (S) que condiciona a produção da cadeia beta da hemoglobina S (HbS) com a proteção à malária. Salienta-se que as doenças que afetam a hemoglobina (hemoglobinopatias) constituem-se em um problema de saúde pública no Brasil, fornecendo-se resultados sobre as frequências de indivíduos heterozigotos AS e homozigotos SS em seis populações brasileiras, obtidas através do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Apresentam-se as justificativas para o estabelecimento de tais programas, fornecendo-se posteriormente informações sobre outro tipo de hemoglobina, a Hb Porto Alegre. A seção final aborda a questão da importância do conhecimento genético e da ciência em geral para o bem-estar e a felicidade dos seres humanos. ■



Um gene

O QUE UMA COISA TEM A VER COM A OUTRA?

O título deste artigo, GENE *HBB*: HEMOGLOBINA, ANEMIA, MALÁRIA E VARIABILIDADE MOLECULAR, pode parecer, para o não iniciado, coisa louca. Hemoglobina (do grego *haima*, sangue, e do latim *globus*, globo) é a substância que dá a cor ao sangue e é responsável pelo transporte do oxigênio dos pulmões para os tecidos. Ela está situada em células (glóbulos) sanguíneas e, quando esses glóbulos estão reduzidos em número ou em quantidade dessa substância, o quadro clínico é denominado de anemia. Pessoas com essa condição são pálidas, têm dificuldades respiratórias, palpitações e ausência generalizada de vigor. A malária (palavra que deriva do italiano *malo*, feminino *mala*, ruim, e *aria*, ar, porque havia a suposição de que fluidos aéreos maléficos causariam a enfermidade) é uma doença causada por um protozoário parasita do gênero *Plasmodium*, que é transmitido por um mosquito do gênero *Anopheles*. O seu sintoma mais marcante é a ocorrência periódica de ataques de febre, com suor abundante, causados por fenômenos do ciclo de vida do parasita. A doença causa 300 milhões de quadros agudos e um milhão de mortes anualmente em todo o mundo. Variabilidade molecular é aqui considerada como a que ocorre em nosso material genético e que foi moldada por milhões de anos de evolução biológica. Como reunir tudo isso em algo coerente? É o que veremos a seguir.

PALAVRAS-CHAVE

Anemia das células falciformes, hemoglobinopatias, superioridade dos heterozigotos

NEM OS DEUSES AJUDARAM

Vamos nos transportar para uma aldeia remota da África Ocidental, há mil anos. O feiticeiro da tribo, de grande inteligência, notou um fato curioso. Casais que geralmente não sofriam tanto quanto os outros pela presença dessa estranha doença de febres recorrentes, no entanto podiam ter filhos(as) anêmicos(as), com crises dolorosas abdominais e musculoesqueléticas, e que faleciam em idade precoce. A proporção entre normais e afetados era de 3:1. Procurou o feiticeiro entrar em contato direto com seus deuses através dos métodos usuais de invocação, mas não adiantou. Os deuses não puderam informá-lo sobre o que estava acontecendo e ele morreu sem encontrar uma explicação.

MUITO TEMPO DEPOIS

Os anos foram passando e, em 1917, um médico norte-americano, V.E. Emmel, verificou que, se submetesse o sangue de um paciente com anemia grave a condições de falta de oxigênio (o que podia ser facilmente efetuado colocando uma gota do sangue entre lâmina e lamínula e selando as bordas com parafina), as suas hemácias deformavam-se, adquirindo um aspecto de foice (Figura 1). A anemia foi então denominada de anemia das células falciformes. Tanto o sangue dos pacientes quanto o de seus dois genitores apresenta esse fenômeno da siclemia, embora o grau de sua ocorrência seja mais acentuado nos afetados. E em 1947, independentemente, um médico baiano, Jessé Accioly e um in-

vestigador norte-americano, James V. Neel, sugeriram que a anemia seria uma característica recessiva, sendo os afetados homozigotos (SS) para uma mutação que estaria em heterozigose (AS) nos pais [como as ervilhas

amarelas e verdes do experimento clássico de Gregor Mendel (1822-1884), o fundador da Genética]. As evidências comprovando a hipótese foram fornecidas dois anos depois, independentemente, por Neel e E.A. Beet.

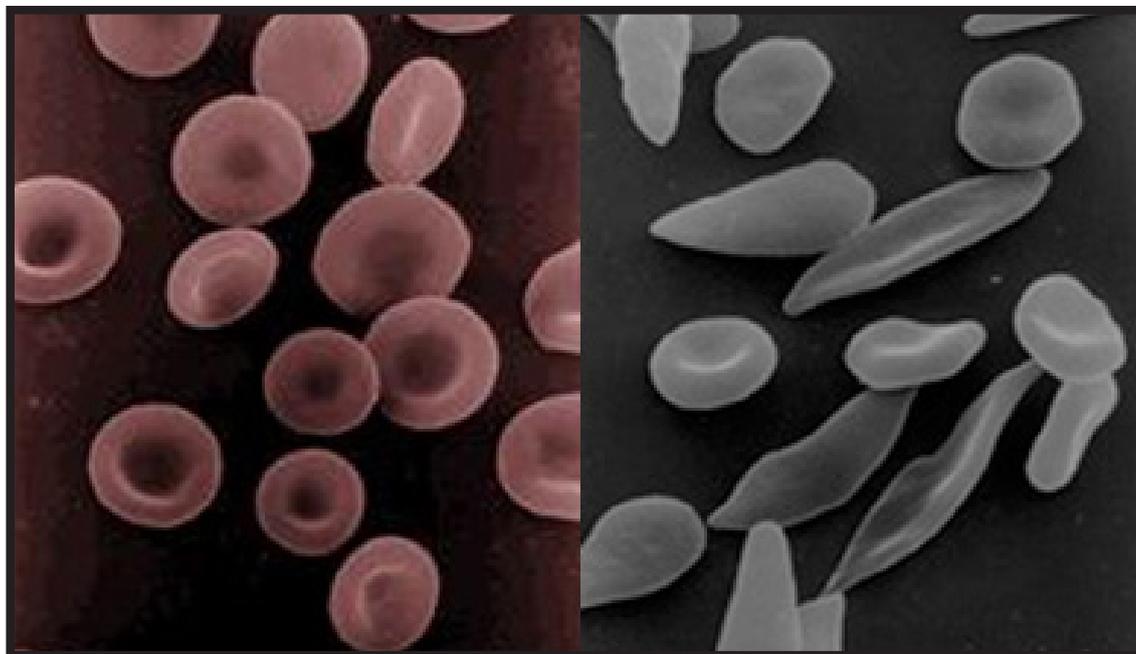


Figura 1. À esquerda, imagens microscópicas de sangue normal; à direita, hemácias em forma de foice (Fonte: Enciclopédia Wikipédia).

ENTRA EM CENA A MALÁRIA

Identificada a base genética para a anemia das células falciformes, permanecia o enigma de por que ela era tão comum, especialmente em africanos e seus descendentes. A pista foi dada, também em 1947, por John B.S. Haldane (1892-1964), uma das figuras mais importantes no estabelecimento das bases da genética e da evolução no século passado. Postulou ele para uma condição similar, a talassemia, que é um defeito de síntese da hemoglobina, que sua alta prevalência na região do mediterrâneo seria devida ao fato de que os heterozigotos para a talassemia teriam resistência aumentada à infecção pela malária. A extensão dessa hipótese à anemia falciforme foi feita por um pesquisador do Reino Unido, Anthony C. Allison, que desenvolveu estudos na África, onde essa característica é especialmente frequente. As pesquisas foram descritas inicialmente em 1954, estabelecendo firmemente a vantagem dos heterozigotos.

DESVENDANDO OS SEGREDOS DA HEMOGLOBINA

Por ter sido usada, pela primeira vez, para a demonstração de que um defeito específico em apenas um aminoácido poderia causar uma doença, a hemoglobina tornou-se um paradigma no que viria a ser denominado posteriormente de Medicina Molecular. Os principais responsáveis por esses resultados foram Linus Pauling (1901-1994; que recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1954 e o Prêmio Nobel da Paz em 1962) e Vernon M. Ingram (1924-2006).

A molécula de hemoglobina é formada por quatro unidades, duas cadeias alfa e duas beta, cada uma possuindo 141 aminoácidos. A síntese dessas cadeias proteicas é condicionada pelos genes *HBA* (cadeia alfa) e *HBB* (cadeia beta). A diferença entre a hemoglobina normal e a síclêmica situa-se na posição 6 da cadeia beta, onde um ácido glutâmico

é substituído por uma valina. Essa alteração é devida a uma troca de bases no gene que condiciona a síntese da cadeia beta. A mutação afeta a solubilidade da hemoglobina, a qual, sob condições de redução nos níveis de oxigênio, forma filamentos que ocasionam a distorção característica observada no sangue dos portadores (Figura 1). Especialmente nos homocigotos SS, as células siclemizadas são destruídas prematuramente, aumentando a viscosidade do sangue e impedindo a sua

circulação normal nos capilares. O resultado é a ocorrência, nesses homocigotos, de crises causadas pela estagnação do sangue, com dores abdominais e músculo-esqueléticas. Com o tempo pode haver necrose nos tecidos pouco irrigados e atrofia no baço ou outras regiões do corpo. Muitas outras mutações foram identificadas nesse gene ao longo dos anos, condicionando variada expressão clínica. A Figura 2 mostra um modelo tridimensional da molécula de hemoglobina.

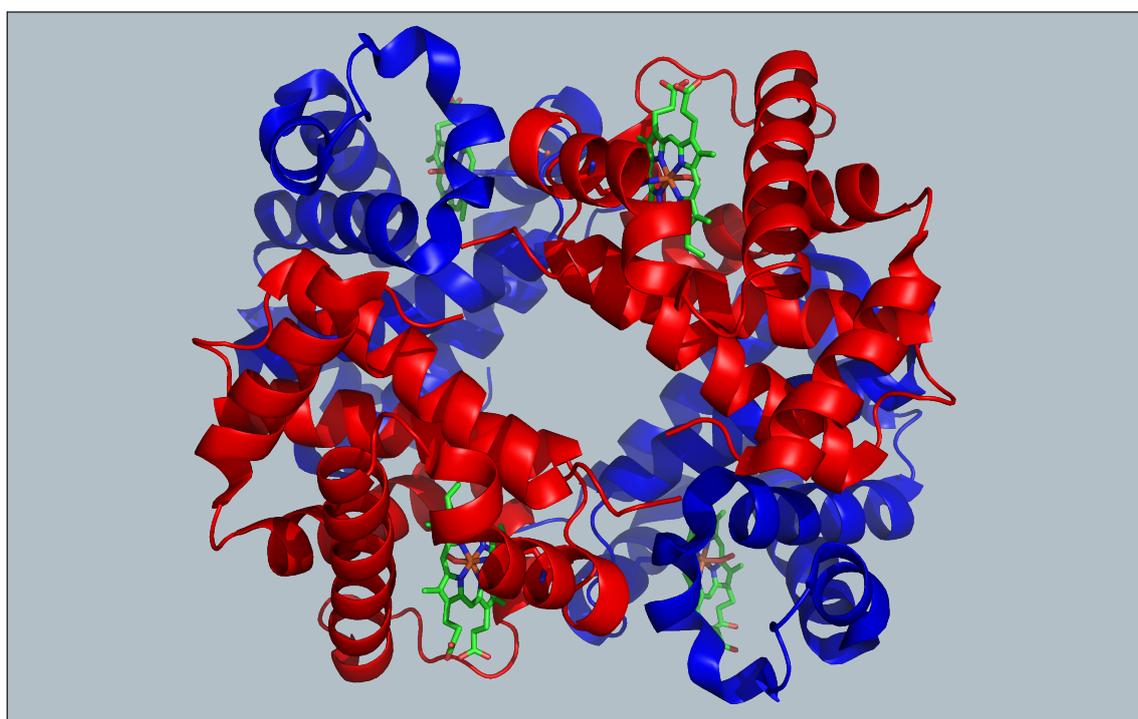


Figura 2.
Modelo tridimensional de uma molécula de hemoglobina
(Fonte: Enciclopédia Wikipédia).

HEMOGLOBINOPATIAS E SAÚDE PÚBLICA

Em um país como o Brasil, com uma fração importante de afrodescendentes (pessoas que possuem ancestrais que vieram da África em época relativamente recente), seria importante detectar portadores e homocigotos para a mutação da anemia falciforme logo ao nascer. Conseqüentemente, o Ministério da Saúde brasileiro estabeleceu, a partir de 2001, que testes para as hemoglobinopatias deveriam ser

incorporados ao Programa Nacional de Triagem Neonatal (o chamado “teste do pezinho”); e a Tabela 1 apresenta resultados selecionados da prevalência de indivíduos heterocigotos AS e homocigotos SS em cinco populações do Centro Oeste, Sudeste e Sul do Brasil. A prevalência de heterocigotos situou-se entre 1% e 4% e, a de homocigotos, entre 1 para 50.000 e 9 para 10.000 (ou aproximadamente 1 por mil). Em populações com maior influência africana, como as do Nordeste, esses números devem ser maiores.

Tabela 1.

Prevalência ao nascer de heterozigotos e homozigotos para o gene da anemia falciforme em diferentes regiões do Brasil

População	Tamanho amostral	AS		SS	
		No.	%	No.	%
Distrito Federal	116.271	3.760	3,2	109	0,09
Minas Gerais	128.326	4.221	3,3	46	0,04
Rio de Janeiro	99.260	3.933	4,0	62	0,06
Campinas, SP	281.884	5.197	1,8	26	0,01
Paraná	548.810	8.321	1,5	12	0,002
Rio Grande do Sul	437.787	5.236	1,2	33	0,01

Fonte: WAGNER S.C. e cols. 2010. Neonatal screening for hemoglobinopathies: results of a public health system in South Brazil. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 14:565-569.

NÃO BASTA IDENTIFICAR PORTADORES DE GENES DELETÉRIOS

Existe toda uma discussão sobre as vantagens e desvantagens de estabelecimento de um programa de triagem e reconhecimento de portadores de genes deletérios em uma determinada população. Quando a intervenção precoce pode levar à prevenção de problemas médicos graves (como no caso da fenilcetonúria), o consenso é claramente favorável à sua realização. Mas, quando não há perspectivas de cura, já a situação se reverte, pois além do benefício ser reduzido, a triagem pode levar à discriminação dos portadores assim localizados.

No caso da anemia falciforme, a justificativa para tais programas situa-se em dois níveis. Com relação aos homozigotos, as vantagens incluem o uso profilático da penicilina contra infecções, a administração de vacina antipneumocócica e a educação dos genitores para a detecção de problemas como o sequestro esplênico agudo (perda de função do baço). Já com relação aos heterozigotos, sua identificação pode servir para alertá-los do risco para os filhos caso venham a se casar com pessoa de constituição genética idêntica. Se o amor for muito forte, as opções são: (a) evitar prole, adotando ou não uma criança biologicamente não relacionada; ou (b) arriscar

ter filhos, sabendo da probabilidade de 25% de ter um filho anêmico. Pode ser feito, nesse caso, o diagnóstico pré-natal; atualmente existem técnicas moleculares eficientes para a detecção precoce na gestação de um feto homozigoto SS, pelo exame do DNA extraído das vilosidades coriônicas. A interrupção da gravidez, no entanto, pode não ser aceita pelo casal.

GENÉTICA HISTÓRICA

Como a mutação ciclêmica tem uma associação clara com a ancestralidade africana (porque o aumento de sua frequência, pela vantagem dos heterozigotos com relação à sobrevivência à malária, ocorreu principalmente naquele continente), ela também pode ser considerada um bom marcador étnico, embora, devido às consideráveis uniões interétnicas ocorridas em nosso país, ela possa estar presente em indivíduos considerados como eurodescendentes (com ancestrais que vieram da Europa em época relativamente recente).

No entanto, de uma maneira geral, a prevalência de HbS pode servir de base para a reconstituição de eventos ligados à migração forçada dos africanos para o nosso país, especialmente se forem considerados não somente a mutação como também segmentos de DNA vizinhos a ela.

AS APARÊNCIAS ENGANAM

Para não restringir essa exposição apenas à hemoglobinopatia S, mencionarei outro tipo curioso de hemoglobina descoberto por nosso grupo de pesquisa no curso de estudos populacionais em Porto Alegre, relacionados à HbS. Estávamos interessados em sua prevalência entre os afrodescendentes dessa cidade e fomos coletar amostras em um orfanato que era destinado apenas a crianças negras. Acontece que, na fila estabelecida para a coleta de sangue, havia também três crianças claramente eurodescendentes e, para não discriminá-las, foi coletado material delas também. O estudo da hemoglobina de uma delas, realizado através da passagem de uma corrente elétrica (um processo denominado de eletroforese), indicou que a amostra examinada logo após a coleta não mostrava nada anormal, mas à medida que ela permanecia no tubo, começava a se formar uma substância que se diferenciava, na corrida eletroforética, da hemoglobina A, normal.

A história do estudo desse tipo de hemoglobina, que foi denominada de Hemoglobina Porto Alegre, é longa. Basta esclarecer que o que a condiciona é uma mutação no gene da cadeia beta, que leva à substituição de uma serina por uma cisteína, na posição 9 da cadeia. Como o grupo sulfidril correspondente está na superfície da molécula, ocorrem ligações dissulfeto intermoleculares e a polimerização *in vitro* (mas não *in vivo*), com a formação de octâmeros e até dodecâmeros a partir dos tetrâmeros usuais. Essa polimerização não ocorre *in vivo*, provavelmente devi-

do à síntese compensatória da glutathione reductase. Essa variante, portanto, é “silenciosa”, não se manifesta a não ser em circunstâncias especiais. Tanto os heterozigotos quanto os homozigotos para a mutação são saudáveis.

A frequência da Hemoglobina Porto Alegre é rara, mas ela já foi encontrada em quatro outras populações brasileiras (Coari, Belém, Natal, Campinas), em Buenos Aires e em Havana, Cuba.

PARA QUE SERVE A GENÉTICA?

Devido aos progressos fantásticos ocorridos nos últimos anos na manipulação do material genético, desenvolveu-se entre grupos conservadores e anticência uma fobia antiDNA, o que eu denominei de “demonização da genética”. Campanhas muito bem remuneradas contra as técnicas de transgenia, muito importantes para o melhoramento genético vegetal e animal, foram desencadeadas, determinando políticas e comportamentos equivocados. Na área específica que estou considerando, as doenças hereditárias, a genética é imprescindível para o diagnóstico, prevenção e tratamento dessas condições. Religiões ortodoxas, crenças místicas e os movimentos anticência em geral devem ser enfrentados de maneira decidida. Se existe uma instituição social que tenha contribuído decisivamente para o bem-estar da espécie humana, essa instituição é a ciência. Vamos promover o seu desenvolvimento, que será indispensável para um mundo melhor.

PARA SABER MAIS

1. Obras gerais

BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. Genética Humana. 2ª. edição. Porto Alegre: Artmed, 2001.
MICKLOS, D.A.; FREYER, G.A.; CROTTY, D.A. A ciência do DNA. Porto Alegre: Artmed, 2005.
READ, A.; DONNAI, D. Genética Clínica. Uma nova abordagem. Porto Alegre: Artmed, 2008.
SALZANO, F.M. DNA, e eu com isso? São Paulo: Oficina de Textos, 2005.

2. Hemoglobinopatias e sua distribuição na América Latina

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.
RAMALHO, S.R. As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1986.
SALZANO, F.M.; BORTOLINI, M.C. The evolution and genetics of Latin American populations. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.