

■ CIÊNCIA

HEMATOLOGIA

Efeitos da diversidade

Intensa miscigenação faz
do Brasil um campo fértil para
as anemias hereditárias

CARLOS FIORAVANTI

Há uma gota de sangue em cada poema, disse uma vez o poeta Mario de Andrade. Há também uma gota de sangue – no sentido real e metafórico – em cada descoberta conduzida ou orientada pelo médico Fernando Ferreira Costa, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Sua equipe tem chegado a conclusões que expressam e procuram tratar as conseqüências da intensa miscigenação da população brasileira: a contínua interação entre os descendentes de africanos, europeus e asiáticos – grupos originalmente pouco habituados a relacionamentos inter-raciais – favoreceu a concentração de genes alterados, responsáveis pelo aparecimento de formas modificadas de hemoglobina, a proteí-

na que faz do sangue um líquido vermelho e distribui oxigênio para todas as células do corpo. Em conseqüência, à medida que a mistura racial se intensifica, aumentam as possibilidades de ocorrerem algumas anemias hereditárias.

De 2000 para cá, esse grupo da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – formado pelas equipes de Costa e da médica Sara Saad, no Hemocentro, e da bióloga Maria de Fátima Sonati, no Departamento de Patologia Clínica – identificou seis novas variantes, como são chamadas as formas anormais da hemoglobina, resultado de sutis deformações da estrutura dessa proteína. Seguindo uma tradição nessa área, essas variações ganharam os nomes das cidades do interior paulista ou do sul de Minas Gerais de onde emergiram: Joanópolis,

Pais e filhos: diferenças entre hemoglobinas

Paulínia e Campinas, só encontradas em recém-nascidos e descritas em novembro na revista *Haematologica*, e Rio Claro, Poços de Caldas e Campinas, exclusivas de adultos. Em fase de publicação há outras duas, também de adultos, encontradas em Itapira, interior paulista, e em Boa Esperança, sul de Minas.

O mesmo grupo detectou ainda outras 37 variantes – muito raras, com um ou dois casos descritos no mundo – dessa proteína, predominante nas células vermelhas do sangue, as hemácias: há cerca de 600 milhões de moléculas de hemoglobina em cada uma dos 5 milhões de hemácias em circulação pelas veias e artérias. A hemoglobina é também uma das proteínas humanas mais estudadas, com 882 variações já identificadas.

Formas alteradas - Nos adultos, cada molécula de hemoglobina é formada por quatro subunidades, produzidas normalmente em quantidades iguais: são duas cadeias alfa e duas beta, enquanto no feto há uma estrutura levemente diferente, com duas cadeias alfa e duas gama. Em cada uma das cadeias há um átomo de ferro, que se liga temporariamente com o oxigênio toda vez que as hemácias passam pelos pulmões – o ferro faz parte de uma estrutura conhecida como grupo heme, que dá a cor vermelha ao sangue. O encontro de genes alterados, facilitado pela miscigenação, e mutações genéticas originam

defeitos nas cadeias ou fazem o organismo produzir mais uma delas do que outra. O desequilíbrio entre as quantidades de cadeias alfa e beta é fatal: determina a destruição das hemácias e pode provocar anemia – há também outros tipos de anemia, como as resultantes de uma dieta deficiente em ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, problema relativamente comum no Brasil, que muitas vezes pode ser eliminado com o acréscimo desses nutrientes à alimentação.

As formas modificadas de hemoglobina às vezes permanecem silenciosas, sem causar sintomas aparentes, a exemplo das oito variantes recém-encontradas. Mesmo assim, identificar o defeito de modo preciso esclarece sua gravidade e evita exames desnecessários e tratamentos equivocados, já que muitas alterações silenciosas podem ser confundidas com as que levam a quadros mais graves.

Algumas dessas mutações, porém, são perigosas e podem até inviabilizar uma gestação, se não diagnosticadas a tempo. Em 2003, a equipe da Unicamp encontrou em uma grávida de oito semanas uma forma silenciosa e extremamente rara de hemoglobina chamada Indianápolis, que até então não havia se manifestado nem sido detectada pelos exames usuais de laboratório. Para tratar uma infecção urinária, a mulher havia tomado um medicamen-

to que, muito provavelmente, causou uma crise hemolítica aguda – destruição maciça das hemácias. “Curada a infecção e suspensa a medicação, a situação voltou ao normal”, conta Maria de Fátima, responsável pelo laboratório de diagnóstico das alterações da hemoglobina, situado no segundo andar do Hospital das Clínicas.

Muitas vezes um defeito de hemoglobina só se manifesta quando se combina com outro, igual ou não. Esse é o risco vivido, sem saber, pelos filhos de casais portadores de mutações silenciosas e assintomáticas. Foi o que aconteceu com dois irmãos, encaminhados no ano passado ao hospital da Unicamp com uma anemia classificada como moderadamente grave. Como costuma proceder nesses casos, Maria de Fátima pediu exames de sangue de toda a família. O pai era chinês e a mãe baiana, com provável ascendência africana. Nenhum deles relatava problemas relacionados à hemoglobina, mas três dos quatro filhos do casal apresentavam uma forma incomum de talassemia, a doença da hemoglobina H, por terem herdado do pai um gene com uma mutação mais grave, comum na população chinesa, e da mãe outro gene, com uma mutação silenciosa, encontrada em um em cada quatro descendentes de negros no Brasil.

No início deste ano surgiu um caso – provavelmente o primeiro documentado no país – da forma mais grave de

talassemia alfa: todas as moléculas de hemoglobina do feto são defeituosas e deixam de irrigar com oxigênio o organismo em formação, com chances remotas de sobrevivência.

Estudadas há mais de 20 anos na Unicamp, desde que Costa criou o primeiro laboratório do grupo que hoje lidera, as hemoglobinas que fogem do padrão expressam a trajetória da miscigenação racial, iniciada há cinco séculos com a chegada dos europeus e a prática do que o antropólogo Darcy Ribeiro, em *O povo brasileiro*, chama de cunhadismo – hábito de os nativos incorporarem estranhos a seu grupo familiar. Ainda no século 16 começaram a chegar os escravos e, com eles, o gene da hemoglobina S, que, em dose dupla, causa a anemia falciforme, uma doença mais comum entre os descendentes de africanos, marcada por destruição intensa de hemácias, febre e dores musculares.

Quase 300 anos depois, já no final do século 19, aportaram os navios com imigrantes da Europa, da Ásia e do Oriente Médio, que ampliaram a diversidade étnica do país e ajudaram a formar o povo brasileiro. Foi também nessa época que desembarcaram no país os genes responsáveis pela talassemia, outra forma de anemia hereditária, que causa uma destruição também bastante intensa de células vermelhas, repostas, nos casos mais graves, por meio de transfusões regulares de sangue. Pouco a pouco, a diversidade étnica e a intensa miscigenação da população produziram doenças com manifestações similares à anemia falciforme mesmo em pessoas de pele branca, resultado da associação entre o gene da hemoglobina S e o da talassemia.

Na Patologia Clínica, a bióloga Elza Kimura e a técnica Sirley Gervásio cuidam de 150 a 200 diagnósticos por mês de pessoas com suspeita de alterações de hemoglobina. Em paralelo, esse mesmo laboratório conduz há cinco anos um programa de triagem de va-



EDUARDO CESAR

Uma das etapas dos testes: em busca de formas alteradas de hemoglobina

riantes raras, com mais de cem amostras de sangue examinadas por dia, escolhidas aleatoriamente entre os pacientes do hospital da Unicamp sem sintomas relacionados a alterações da hemoglobina. Formou-se assim a maior base de dados do país, com cerca de 100 mil pessoas analisadas até agora.

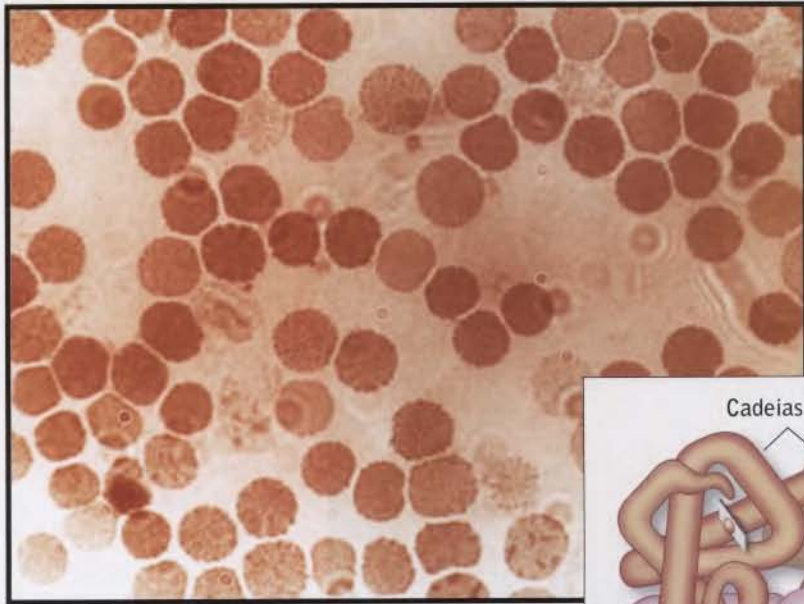
O olhar apurado da equipe de Campinas detectou no ano passado uma nova mutação causadora de talassemia do tipo beta e um caso de uma forma incomum de talassemia do tipo alfa, a chamada doença da hemoglobina H, descrita antes uma única vez, na Ilha dos Açores, em 1991. Também em 2003 os pesquisadores identificaram uma mutação assintomática e bastante rara da hemoglobina, a variante Osu-Christiansborg, descrita pela primeira vez há 13 anos em Gana, na África. O caso brasileiro, noticiado em fevereiro deste ano na revista *Hemoglobin*, foi causado por um tipo de mutação conhecida como *de novo*: não foi trazida de outros povos ou terras, mas originada no próprio menino de 10 anos, sem que nenhum dos pais carregasse os genes que a pudessem causar.

As mutações *de novo* também podem causar anemia, como aconteceu com uma menina tratada na Unicamp há alguns anos. O pai era portador de uma variante assintomática chamada Porto Alegre, enquanto a mãe não tinha alteração nos genes da hemoglobina. A filha herdou do pai o gene da hemoglobina Porto Alegre e sofreu uma mutação *de novo*, que gerou a hemoglobina Santa Ana, que, sozinha, é assintomática. Mas a soma das duas formas provocou uma anemia grave a ponto de os médicos optarem por um tratamento radical para evitar a destruição contínua das células vermelhas: a retirada do baço, o órgão do tamanho de uma mão fechada em que as hemácias velhas ou defeituosas são eliminadas.

Atenta aos problemas que resultam dessa história, a equipe da Unicamp pode ter lançado as bases para novos tratamentos da anemia falciforme, que no Brasil assume proporções semelhantes à de alguns países da África: de 6% a 8% dos descendentes de africanos nascidos no país são portadores do gene que leva à produção de hemoglobina S – é preciso que uma pessoa tenha os dois genes para a doença aparecer. Na população em geral – miscigenada –, segundo um estudo da Universidade Federal de Minas Gerais, a anemia falciforme ocorre em uma criança em cada grupo variável, de acordo com a região, de 1.500 a 5 mil nascimentos.

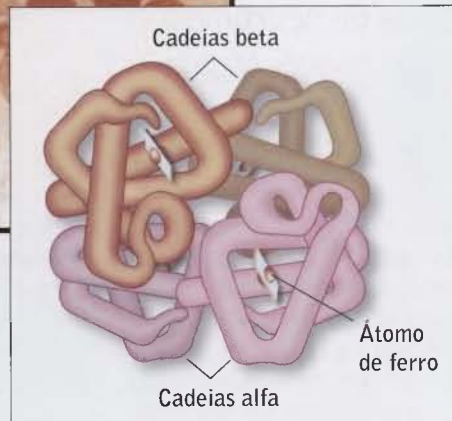
Em busca de alternativas - Atualmente, uma das únicas alternativas para combater essa enfermidade é a hidroxiureia, medicamento usado também contra o câncer, com efeitos colaterais graves: se a dosagem não for controlada com rigor, a droga pode danificar a medula óssea, afetando a produção das células sanguíneas vermelhas e brancas, que compõem o sistema imunológico.

No ano passado, Nicola Conran, da equipe do Hemocentro, descobriu um dos possíveis mecanismos de ação desse composto. Após comparar as reações químicas de pessoas saudáveis com as



ELZA KIMURA

Causa e conseqüência: defeitos em genes deformam as moléculas de hemoglobina (à direita), que se aglomeram e destroem as hemácias (acima)



SIRIO J. B. CANÇADO

de dois grupos de portadores de anemia falciforme – um tomava a medicação e outro não –, ela concluiu que a hidroxiuréia age por intermédio do óxido nítrico e eleva em até cinco vezes a quantidade de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP, na sigla em inglês) no interior das células. O cGMP intensifica a produção da hemoglobina fetal, predominante no período intra-uterino, que mantém separadas as hemoglobinas anormais do tipo S.

Caso não sejam contidas, as hemoglobinas S aglomeram-se em fibras que fazem a hemácia perder sua forma habitual, que lembra um damasco seco, e a tornam semelhante a uma foice. Vem daí o nome da anemia falciforme e uma de suas conseqüências mais graves: as hemácias não conseguem mais atravessar os vasos de menor calibre e oxigenar os tecidos. Segundo Costa, que orientou esse estudo, publicado em fevereiro no *British Journal of Haematology*, há ao menos cinco compostos químicos que aumentam a produção de cGMP e talvez sejam menos tóxicos e mais efica-

zes que a hidroxiuréia. Mas todos precisam passar por mais testes antes de serem liberados para tratar a anemia falciforme.

Outro estudo, publicado também em fevereiro na *Experimental Hematology*, ajuda a entender a origem e o desenvolvimento da talassemia, mais freqüente em populações de origem mediterrânea, como os italianos, espanhóis, gregos e árabes – no Estado de São Paulo, 6% dos descendentes de italianos são portadores do gene da talassemia do tipo beta, que, em dose dupla,

causa anemia grave, aumento do baço e do fígado, entre outros sintomas.

Camila Santos, aluna de doutorado de Costa, demonstrou pela primeira vez em seres humanos o papel de uma proteína conhecida pela sigla *ahsp*, que mantém separadas as cadeias alfa que se formam em excesso na talassemia beta e podem gerar quadros clínicos mais leves ou mais severos. “A *ahsp*, cuja produção é proporcional à das cadeias alfa em células humanas, talvez seja importante para entender por que a talassemia gera formas mais ou menos graves de anemia”, comenta Costa, atual pró-reitor de pesquisa da Unicamp.

A análise das variações nos genes da hemoglobina revela também a história remota de alguns grupos étnicos. Anos atrás, as análises genéticas confirmaram a origem dos negros brasileiros – Angola ou Moçambique, no caso dos que vivem em São Paulo, ou Benin, nos casos dos que moram na Bahia, conforme os historiadores já haviam documentado.

Em um estudo publicado em 2003 no *American Journal of Physical Anthropology*, Daniela Ribeiro, aluna de Maria de Fátima, confirmou a origem asiática dos nativos brasileiros atuais. Ela analisou a seqüência de DNA que controla a expressão dos genes das cadeias alfa da hemoglobina – o elemento regulatório maior – de dois grupos indígenas da Amazônia, os parakanãs e os xikrins. A partir do estudo dessa seqüência de DNA, Daniela verificou que os parakanãs possuem afinidade genética tanto com povos da Ásia quanto da Oceania, enquanto os xikrins apresentam maior similaridade com as populações da Oceania. São mais parecidos com os povos mais distantes do que com os grupos vizinhos, numa indicação de que entre esses dois grupos brasileiros a miscigenação é quase nula. Entre eles, o problema é outro: os casamentos consanguíneos, entre tios e sobrinhas, que aumentam os riscos de surgimento de problemas hereditários. •

O PROJETO

Alterações Hereditárias das Hemoglobinas: Genética Molecular, Aspectos da Evolução Clínica e Produção de Animais Transgênicos

MODALIDADE

Projeto Temático

COORDENADOR

FERNANDO FERREIRA COSTA – Unicamp

INVESTIMENTO

R\$ 1.333.900,00 (FAPESP)