

Resumo de Tese

Determinação dos haplótipos do gene da globina beta em pacientes com anemia falciforme do Rio de Janeiro

Haplotypes of beta-globin gene in sickle cell anemia patients of Rio de Janeiro, Brazil

Marcos K. Fleury

Orientador:

Daisy N.F. Conceição

Resumo

Foram estudados 74 pacientes com anemia falciforme matriculados no Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO, de ambos os sexos, com idades variando de 2 a 51 anos.

A amostra foi dividida em 2 grupos de acordo com a idade, um grupo de crianças na faixa etária de 2 a 13 anos e um grupo de adultos, com idades variando de 14 a 51 anos. Esta divisão teve por objetivo o estudo das manifestações clínicas, dos valores laboratoriais hematológicos e bioquímicos e da influência dos níveis de hemoglobina fetal nestes parâmetros.

Os pacientes analisados possuíam seu *status* alfa-talassêmico determinado, estando distribuídos da seguinte forma: 52 (70,3%) indivíduos negativos, 18 (24,3%) heterozigotos e 4 (5,4%) pacientes homozigotos para alfa-talassemia, sendo a deleção de 3,7 kb a única observada.

Utilizando-se a técnica de PCR foram determinados os haplótipos do *cluster* da globina beta dos pacientes a partir de cinco sítios polimórficos localizados no *cluster*, tendo sido encontrados os seguintes resultados: 47 (63,6%) indivíduos heterozigotos para os haplótipos Benin e CAR, 16 (21,6%) homozigotos para o haplótipo CAR, 9 (12,2%) homozigotos para o haplótipo

Benin, 1 (1,3%) heterozigoto para os haplótipos CAR e Senegal e 1 (1,3%) heterozigoto para os haplótipos Benin e Senegal. Desta forma, temos 148 cromossomos analisados, sendo 80 (54%) cromossomos CAR, 66 (44,6%) cromossomos Benin e 2 (1,4%) cromossomos Senegal.

As análises realizadas, considerando-se os aspectos clínicos e laboratoriais, mostraram uma grande variabilidade entre as faixas etárias ressaltando-se as altas freqüências dos episódios de dor e infecciosos. A hemólise também mostrou-se como uma manifestação clínica das mais importantes sofrendo, no entanto, variações entre os grupos etários. Da mesma forma, os níveis de hemoglobina fetal apresentam variações interessantes em relação ao sexo e a idade dos pacientes.

O haplótipo do tipo CAR foi o predominante na amostra estudada, o que está de acordo com outros estudos realizados no Brasil. A análise das manifestações clínicas e dos parâmetros bioquímicos não revelaram diferenças significativas entre os haplótipos.

A presença de alfa talassemia mostrou-se como importante fator modulador da hemólise, da intensidade da anemia e da freqüência de episódios infecciosos.

No caso dos haplótipos, estes mostraram-se importantes na modulação dos níveis de hemoglobina fetal.

Durante a realização do trabalho foi possível aliar os estudos genéticos aqui desenvolvidos com a história da colonização brasileira, no que diz respeito à origem dos escravos trazidos para o Brasil. Algumas pesquisas realizadas sobre este tema mostraram-se extremamente interessantes. A carência de registros sobre o tráfico de escravos para o Brasil pode, de alguma forma, ser suprida pelo estudo dos haplótipos em nossa população. Este tipo de estudo possibilita o levantamento da origem dos escravos a partir dos haplótipos observados na população atual. Um estudo desta natureza foi realizado recentemente na Jamaica, mostrando uma perfeita sincronia entre os registros históricos daquele país e os dados obtidos sobre os haplótipos da população.

Desta forma, acreditamos que os dados aqui apresentados possam ser úteis, juntamente com dados de outros estados brasileiros, no desenvolvimento de estudos mais consistentes sobre a origem dos escravos que tanto influenciaram na cultura brasileira.

Abstract

We analyzed 74 patients with sickle cell anemia from the Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO, of both genders, with ages ranging from 2 to 51 years.

The sample was divided in two groups according to the age: a group of children with ages from 2 to 13 years and a group of adults with ages ranging from 14 to 51 years. These groups were created in order to study the clinical manifestations, the hematologic and biochemical results and the influence of fetal hemoglobin in these parameters.

The patients had their alpha-thalassemic status determined and were distributed in the following way: 52 (70.3%) negative individuals, 18 (24.3%) heterozygous and 4 (5.4%) patients homozygous for alpha-thalassemia. Only the 3.7 kb deletion was observed.

The haplotypes were determined by analysis of five polymorphic restriction sites of the Beta-globin gene cluster. Typing was made by Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification followed by restriction enzyme digestion. The following results were found: 47 (63.6%) individuals heterozygous (Benin/CAR), 16 (21.6%) homozygous (CAR/CAR), 9 (12.2%) homozygous (Benin/Benin), 1 (1.3%) heterozygous

(CAR/Senegal) and 1 (1.3%) heterozygous (Benin/Senegal). Thus, we had 148 analyzed chromosomes: 80 (54%) CAR chromosomes, 66 (44.6%) Benin chromosomes and 2 (1.4%) Senegal chromosomes.

The performed analysis, considering the clinical aspects and the laboratory values, showed a great variability between the age groups mainly the high frequencies of pain episodes and infection. The hemolysis was also shown as one of the most important clinical manifestations, showing variations among the age groups. In the same way, the levels of fetal hemoglobin presented interesting variations according with the gender and age of the patient.

The CAR haplotype was the most frequent in our sample. This data is in agreement with other studies performed in Brazil. The analysis of clinical manifestations and biochemical parameters did not reveal significant differences among the haplotypes found.

The presence of alpha thalassemia was shown as an important factor modulating the hemolysis, the intensity of the anemia and the frequency of infectious episodes.

On the other hand, the haplotypes showed an important influence in the modulation of fetal hemoglobin levels.

A very interesting aspect that was fascinating during this work, was the possibility of linking genetic studies with the history of the Brazilian colonization, in order to investigate the origins of the slaves that were brought to Brazil. Some researches on this theme have shown much interest. The lack of data about the slave trade to Brazil can, in some ways, be supplied by the study of haplotypes in our population. This kind of study allows the determination of the slave's origin, starting from the haplotypes observed in the current population. A study of this nature was recently performed in Jamaica, showing a perfect synchrony among the historical registrations of that country and the data obtained on the frequency of the haplotypes in the current population.

Therefore, we believe that the data presented here can be useful, together with data of other Brazilian states, in the development of more consistent studies about the slave's origin that influenced deeply the Brazilian culture.

Recebido: 20/02/01

Aceito: 25/02/01