

Revisão / Review

Hemoglobinas humanas – hipótese malária ou efeito materno?

Human hemoglobins – malaria hypothesis or maternal effect?

Felipe R. Torres¹

Claudia R. Bonini-Domingos²

As hemoglobinopatias têm provido uma das poucas demonstrações convincentes da seleção, influenciando a frequência de único gene na população humana. A alta taxa de desordens, tais como a anemia falciforme e a beta-talassemia, ocorridas em áreas subtropicais ou tropicais dentro do cinturão da malária, levou Haldane a propor que a malária pode ser o agente seletivo responsável que balanceia a perda dos genes para a talassemia e a anemia falciforme, por morte prematura dos homocigotos a partir do aumento do valor adaptativo de heterocigotos no ambiente com malária. Mas uma nova proposta surgiu para explicar a manutenção deste polimorfismo, baseada na fertilidade diferencial ou efeito parental. Alguns autores observaram uma distorção favorecendo a transmissão de alelos mutantes em áreas não endêmicas de malária. Com base nestas observações, esses autores propuseram um efeito materno para explicar tais distorções. Este estudo tem como objetivo apresentar uma revisão destes mecanismos envolvidos na manutenção do polimorfismo de hemoglobinopatias, desde seu modelo clássico até hipóteses alternativas que surgiram recentemente na literatura. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(1):53-60.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; malária; polimorfismo genético; efeito materno.

Introdução

Cerca de 10% da população mundial é portadora assintomática de dois tipos importantes de anemia hereditária: doença falciforme e talassemias. Ambas apresentam distribuição geográfica bastante diversificada na África, Ásia, Europa e América, apesar de originalmente estarem confinadas nas regiões tropicais e subtropicais. Desde a década de 50 tem sido discutido que as altas prevalências dessas duas anemias hereditárias, assim como a causada pela deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, se deve à proteção seletiva de seus heterocigotos contra os efeitos letais das infecções causadas pelo *Plasmodium falciparum*.¹

As clássicas teorias de Haldane (1949), e Allison (1954)

sobre a vantagem seletiva do heterocigoto são tradicionalmente aceitas, especialmente a do gene de anemia falciforme onde as áreas maláricas são endêmicas.

Uma similaridade entre a distribuição geográfica da α -talassemia e a incidência de malária em algumas áreas também tem sido demonstrada; entretanto, os mecanismos de proteção dos heterocigotos talassêmicos não são completamente compreendidos.²

Apesar de décadas de estudos epidemiológicos e especulações, o modo de seleção que favorece o gene da hemoglobina S continua pouco conhecido. Lisa et al (1994)³ propuseram que a fertilidade diferencial seria uma explicação para a manutenção do polimorfismo de hemoglobinopatias em algumas populações.

¹Biólogo, Mestre em Genética.

²Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas.

Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas – Departamento de Biologia – Unesp, São José do Rio Preto-SP.

Correspondência para: Claudia Regina Bonini-Domingos

Ibilce – Unesp

R. Cristóvão Colombo, 2265 – Jd Nazareth

15054-000 – São José do Rio Preto-SP

E-mail: claudiabonini@yahoo.com.br

Malária: Casuística e Infecção

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a malária é a doença tropical e parasitária que mais causa problemas sociais e econômicos no mundo, sendo somente superada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Também conhecida como paludismo, a malária é considerada problema de saúde pública em mais de 90 países, nos quais cerca de 2,4 bilhões de pessoas (40% da população mundial) convivem com os riscos de contágio. Anualmente, sobretudo no Continente Africano, cerca de 500 mil a 300 milhões da população são infectados e, destes, cerca de um milhão morre em consequência da doença. No Brasil, principalmente na região amazônica, apesar do registro de 500 mil casos por ano, a letalidade da moléstia é baixa e não chega a 0,1% do número total de enfermos.⁴

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e cada uma de suas espécies determina aspectos clínicos diferentes para a enfermidade, sendo três espécies as de maiores ocorrências: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*. O protozoário é transmitido ao homem pelo sangue, geralmente por mosquitos do gênero *Anopheles*, ou, mais raramente, por outro meio que coloque o sangue de uma pessoa infectada em contato com o de uma sadia, como, por exemplo, o compartilhamento de seringas (consumidores de drogas), transfusão de sangue ou até mesmo de mãe para feto, na gravidez. Apesar do *Plasmodium* poder infectar animais como aves e répteis, o tipo humano não infecta outras espécies. Mesmo sem comprovação, há a suspeita de que certos tipos de malária possam ser transmitidos de macacos para humanos via mosquito.⁵

Comumente, todas as espécies de *Plasmodium* atacam células do fígado e glóbulos vermelhos, que são destruídos ao serem utilizados para reprodução do protozoário. A destruição das hemácias pelo parasita da malária parece ser vital e maciça durante o desenvolvimento intra-eritrocitário. Um eficiente caminho metabólico permite a degradação da hemoglobina em aminoácidos, que serão utilizados como fonte de nutrientes pelo parasita.⁶ O rompimento das células vermelhas pelos parasitas converte as hemoglobinas em metahemoglobinas (MetaHb). Uko et al (2003)⁷ demonstraram que o nível de MetaHb encontrado em pacientes maláricos está relacionado com o grau de parasitemia, facilitando assim, o diagnóstico dos pacientes.

Ao inocular o homem, o *Anopheles* introduz em sua corrente sanguínea, por meio de sua saliva, uma forma ativa do *Plasmodium* denominada esporozoíta, que faz parte de uma de suas fases de vida. Uma vez no sangue, os esporozoítas rumam para o fígado, onde penetram as células hepáticas, se multiplicando e dando origem a outra fase de vida chamada merozoíta. Uma parte dos merozoítas permanece no fígado e continua a se reproduzir em suas células, a outra cai novamente na corrente sanguínea e adentra as hemácias para seguir o processo reprodutivo. As hemácias parasitadas tam-

bém são destruídas e originam ora outros merozoítas, ora gametócitos, células precursoras dos gametas do parasita, sendo tanto femininas quanto masculinas.⁵

O mosquito *Anopheles* torna-se vetor da malária no momento em que ingere gametócitos de um indivíduo infectado. Dentro do mosquito, estes gametócitos tornam-se gametas e fecundam-se, originando o zigoto, que atravessa a parede do estômago do inseto e transforma-se em oocisto, tipo de célula-ovo. Após algum tempo, o oocisto se rompe e libera novos esporozoítos que migram para as glândulas salivares do mosquito estando, desta forma, prontos para infectar um novo indivíduo.

O mais agressivo dos parasitas é o *P. falciparum*, que se multiplica mais rapidamente e, conseqüentemente, invade e destrói mais hemácias que as outras espécies, causando um quadro de anemia mais imediato. Além disso, os glóbulos vermelhos parasitados pelo *P. falciparum* sofrem alterações em sua estrutura, o que os torna mais adesivos entre si e às paredes dos vasos sanguíneos, causando pequenos coágulos que podem gerar problemas cardíacos como trombozes e embolias. Geralmente após a picada do mosquito transmissor, o *P. falciparum* permanece incubado no corpo do indivíduo infectado por 12 dias. A seguir, surge um quadro clínico variável, que inclui calafrios, febre alta (no início contínua e depois com freqüência de três em três dias), dores de cabeça e musculares, taquicardia, aumento do baço e, por vezes, delírios.

No caso de infecção por *P. falciparum*, também existe uma chance em dez de se desenvolver o que se chama de malária cerebral, responsável por cerca de 80% dos casos letais da doença. Além dos sintomas correntes, aparece também ligeira rigidez na nuca, perturbações sensoriais, desorientação, sonolência, excitação, convulsões, vômitos e dores de cabeça, podendo o paciente chegar ao coma. Por vezes o quadro da malária cerebral lembra o da meningite ou do tétano, da epilepsia, do alcoolismo dentre outras enfermidades neurológicas.⁸

Suscetibilidade e Imunidade

A princípio, todo ser humano é suscetível à malária, mesmo aqueles que já a contraíram por diversas vezes, pois a imunidade induzida pela presença do parasita nunca chega a conferir proteção total. Em situações em que o indivíduo já apresentou dezenas de episódios da doença, o que é bastante comum acontecer na África, poderá ser observado um abrandamento dos sintomas.

Também há casos em que características individuais podem levar a uma resistência natural à doença, como, por exemplo, a ausência de antígeno Duffy nos glóbulos vermelhos, que os tornaria refratários à invasão pelo *P. vivax*; hemoglobinopatia (HbS), em que a invasão pelo *P. falciparum* é bastante reduzida^{9,10,11} e as enzimopatias, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase,¹² em que os parasi-

tas não apresentariam um bom desenvolvimento no interior das hemácias. Nota-se que todas representam formas de proteção parcial, mas suficientes para evitar quadros mais graves da doença.

Hemoglobinopatias

A molécula da hemoglobina é uma proteína globular composta por quatro globinas associadas a grupos heme, complexo formado por um átomo de ferro em uma estrutura porfirínica. As subunidades da hemoglobina são codificadas por um pequeno grupo de genes (α e β) que são expressos sequencialmente durante o desenvolvimento. Os genes do cluster α estão agrupados no braço curto do cromossomo 16, enquanto os genes do cluster β estão agrupados no braço curto do cromossomo 11.¹³

Nos estágios embrionários iniciais, o tetrâmero de hemoglobina Gower 1 consiste de duas cadeias ϵ (cluster β) e duas ζ (cluster α). Aproximadamente no início da oitava semana de gestação, as cadeias produzidas são gradualmente substituídas pela cadeia α adulta e duas diferentes cadeias fetais, designadas $G\gamma$ e $A\gamma$. As cadeias γ diferem somente na presença da glicina ou alanina na posição 136, respectivamente. Durante o período de transição entre o estágio embrionário e fetal, as hemoglobinas Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) e Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) são detectadas. A Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) torna-se a hemoglobina predominante ao longo do período fetal restante. Após o nascimento, as cadeias γ gradualmente são substituídas pelas cadeias β e δ . Por volta do sexto mês após o nascimento 97%-98% da hemoglobina é formada pelo tetrâmero $\alpha_2\beta_2$ (Hb A), enquanto Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) está presente em aproximadamente 2% a 3%. Pequenas quantidades de Hb F são também encontradas no sangue adulto.¹⁴

Entre as mutações associadas às globinas estruturais anormais, a maioria se dá pelo resultado de substituições de um único par de bases, sendo que grande parte destas mutações é expressa pela síntese anormal de cadeias globínicas dada pela substituição de um dos seus aminoácidos. As variantes estruturais são divididas em três classes, de acordo com o fenótipo clínico: variantes que causam anemia hemolítica, por exemplo a hemoglobina falcêmica (Hb S) e hemoglobina C (Hb C), variantes com transporte de oxigênio alterado, tal como a metemoglobina (Hb M), e as hemoglobinas variantes com fenótipos de talassemia, como por exemplo a hemoglobina E (Hb E).

Nas talassemias ocorre a redução da síntese de uma ou mais cadeias de globina, desequilibrando as quantidades relativas destas. A mutação reduz o nível de síntese da cadeia α e β , e esta redução produz uma distorção da proporção de cadeia. A cadeia, que é produzida na taxa normal, está em excesso dada a ausência de uma cadeia complementar com a qual possa formar um tetrâmero. As cadeias normais em excesso precipitam-se na célula, lesando a membrana e provocando destruição prematura da hemácia.¹⁵

Até 1998, 750 variantes de hemoglobinas estruturais tinham sido identificadas, sendo mais de 75% delas dadas por uma única substituição de aminoácido na cadeia da α ou β globina, representando cerca de 20% das 2.600 mudanças teóricas que poderiam ocorrer nos genes das globinas. Algumas variantes estruturais das hemoglobinas são prejudiciais, uma vez que a substituição do aminoácido altera a função ou a estabilidade da molécula de hemoglobina, resultando em um quadro clínico bem definido. As variantes de hemoglobinas mais frequentemente observadas nas populações brasileiras são Hb S, Hb C e Hb D.¹⁶

A hemoglobina S é formada pela substituição de um aminoácido na cadeia beta, na posição seis, onde o glutamato (GAG) é substituído pela valina (GTG). Em homozigose, ambos os genes codificam as cadeias betas S, e, neste caso, Hb A não está presente em decorrência da falta do alelo normal para cadeias beta. O portador apresenta sintomas clínicos evidentes. Os heterozigotos para Hb S têm um único alelo alterado, o outro gene da cadeia beta codifica uma cadeia beta A normal, resultando no traço falciforme, geralmente assintomático.^{17,18}

A anemia falciforme é caracterizada por uma notável variabilidade entre os indivíduos afetados. Fatores que modificam a concentração intra-eritrocitária da hemoglobina S podem influenciar a expressão clínica da doença assim como a quantidade e composição da hemoglobina F e sua associação com outras variantes estruturais ou talassemias do tipo α e β , além de fatores ambientais.^{19,20}

Estudos antropológicos associados às análises biomoleculares sugerem que o alelo anormal, para a síntese da globina S, tenha surgido entre os períodos Paleolítico e Mesolítico, aproximadamente há 50 ou 100 mil anos na região centro-oeste da África, Índia e leste da Ásia.¹

Por meio de seis diferentes enzimas de restrição (*Hinc I*, *Hinc III*, *Xnm I*, *Hinf I*, *Hpa I* e *Bam HI*) foi possível identificar cinco haplótipos para o gene β^s denominado conforme a origem geográfica: Asiático (ou Indiano-Asiático), Senegal, Benin, Banto e Camarões. Tal prevalência geográfica dos genes β^s associados com os haplótipos específicos tem sugerido origens independentes das mutações β^s nestas regiões.²¹ A maioria dos cromossomos com o gene β^s tem um dos cinco haplótipos comuns, mas em alguns pacientes (5%-10%) podem ser encontrados haplótipos menos comuns usualmente denominados como haplótipos atípicos. Estes haplótipos são provavelmente gerados por uma variedade de mecanismos genéticos como mutações em ponto nos sítios de restrições, simples ou duplas trocas entre dois típicos haplótipos β^s ou mais frequentemente entre um típico haplótipo β^s e um diferente haplótipo A associado que está presente na população e conversões gênicas.²¹

Atualmente, a presença dos genes β^s em diferentes partes do Continente Americano e Europeu são originários da África, e a proporção de haplótipos associados está relacionada com as várias migrações de populações africanas para

estes continentes. O polimorfismo associado ao gene β^s tem comportamentos notavelmente diferentes na expressão clínica da anemia falciforme, bem como nas variações de respostas às drogas.²⁰

A hipótese de Haldane: vantagem dos heterozigotos

As hemoglobinopatias têm provido uma das poucas demonstrações convincentes da seleção, influenciando a frequência de único gene na população humana. A alta taxa de desordens, tais como a anemia falciforme e a beta-talassemia, ocorridas em áreas subtropicais ou tropicais dentro do cinturão da malária, levou Haldane a propor que a malária pode ser o agente seletivo responsável que balanceia a perda dos genes para a talassemia e a anemia falciforme, por morte prematura dos homozigotos e aumento do valor adaptativo de heterozigotos no ambiente com malária.²²

Portanto, o valor adaptativo reprodutivo dos indivíduos homozigotos para a anemia falciforme (SS) diminuiria pela morte associado com a presença das células falcêmicas. Os indivíduos homozigotos normais (Hb AA) seriam desta forma mais afetados que os indivíduos heterozigotos para traços falcêmicos (Hb AS) pelos efeitos da malária. Evidencia-se que há vantagem dos indivíduos Hb AS sobre os Hb AA na resistência à malária, especialmente no início da infância, antes da criança desenvolver uma auto-imunidade contra a infecção malárica.²³

A maioria dos alelos selecionados pela malária é de defeitos hereditários das células vermelhas, como anemia falciforme, Hb C, deficiência G-6PD e Hb E.²⁴

Joishy et al (1988)²⁵ mostraram que a frequência de malária causada pelo *P. falciparum* na Índia é menor em indivíduos com traço falciforme que em indivíduos normais sem a presença do traço falciforme.

Chotivanich et al (2002)²⁶ encontraram parcial inibição do/no crescimento do parasita em indivíduos portadores de Hb E, sugerindo assim que indivíduos homozigotos Hb EE e HbE/talassemia-beta podem apresentar uma alternativa anti-*P. falciparum*. *In vitro*, iniciando parasitemia a 1%, o *P. falciparum* invade preferencialmente eritrócitos com hemoglobinas normais (Hb AA) quando comparado com eritrócitos com hemoglobinas anormais Hb H, Hb AE, Hb EE, Hb SC e Hb E/talassemia-beta.²⁶

A hemoglobina E, concentrada em parte do sudoeste da Ásia, onde a malária é endêmica, sugere que os indivíduos portadores de Hb AE apresentam uma proteção natural contra o *P. falciparum*.²⁷

Estudos *in vitro*²⁸ têm indicado que o crescimento do *P. falciparum* em células contendo Hb F é retardado, mas a invasão é aumentada em recém-nascidos. Hannah et al (1998)²⁹ também mostraram que a Hb F pode conferir proteção ao *P. falciparum* pelo retardo do crescimento do parasita devido à baixa estabilidade do tetrâmero $\alpha_2\gamma_2$.

Alguns estudos têm testado a associação entre hemoglobina C (Hb C) e a resistência clínica à malária. Modiano et al (2001)³⁰ realizaram um amplo estudo em Burkina Faso e detectaram uma forte associação entre resistência clínica à malária e Hb C em heterozigotos e homozigotos. Em outro estudo realizado em Burkina Faso foi mostrado que os portadores de Hb S ou Hb C estão menos propensos a desenvolver malária que os indivíduos Hb AA, e a parasitemia é altamente reduzida em indivíduos Hb AS e Hb AC.³¹

Na Sardenha, tal estudo foi realizado com indivíduos, observando-se uma alta frequência de heterozigose para talassemias e deficiência G6PD associado à resistência e morbidade pela malária.³ Segundo o mesmo autor, o nível de endemicidade na área pode ter contribuído para o aumento ou diminuição do valor adaptativo, influenciando diretamente a manutenção do polimorfismo.

Relação parasita / hemoglobinopatias

O parasita da malária utiliza moléculas presentes na superfície de células vermelhas não infectadas para a invasão das hemácias e a formação das células em roseta.³² A invasão das células vermelhas pelo *P. falciparum* depende de múltiplas interações moleculares entre os receptores eritrocitários e os receptores de membrana do parasita. Vários estudos com parasitas em cultura demonstraram haver uma heterogeneidade de receptores, mas nenhum deles demonstrou se esta heterogeneidade reflete o arsenal de possibilidades de invasão do parasita.³³⁻³⁶ Lobo et al (2004)³⁷ encontraram quatro receptores distintos para a invasão parasitária *in vitro*, demonstrando a alta heterogeneidade para a invasão das células vermelhas.

Friedman e Trager (1981)³⁸ fizeram uma revisão do mecanismo de resistência das células falcêmicas à malária. Segundo eles, as células infectadas pelo *P. falciparum* desenvolvem modificações de membranas que as levam a aderir ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos. Devido à baixa concentração de oxigênio das células falcêmicas ocorre perfurações nas membranas dos parasitas como resultado de prejuízos físicos e na membrana das células vermelhas devido à perda de potássio. Para Hebbel (2003),³⁹ a proteção deriva da instabilidade da célula falcêmica, na qual proteínas de membranas, ao reconhecer a invasão, aceleram o processo de remoção das células por fagocitose.

Eteng (2002)⁴⁰ realizou um estudo comparativo da suscetibilidade dos genótipos Hb AA e Hb AS ao *P. falciparum*, baseado na frequência de ocorrência da parasitemia e nas mudanças hematológicas ocorridas nos indivíduos infectados. O autor constatou que o grupo Hb AA parasitêmico apresentava um significativo aumento de saturação de transferrina quando comparado ao grupo controle Hb AA. No grupo parasitêmico Hb AS, a porcentagem de transferrina foi significativamente menor. O autor sugere que o aumento da suscetibilidade do genótipo

Hb AA esteja relacionada com a resistência da membrana à invasão do parasita e ao ambiente não hapóxico dentro das células vermelhas.

A capacidade de proteção do hospedeiro frente à infecção malárica não é determinada somente por mecanismos imunológicos, mas também por características inatas, freqüentemente herdadas com padrão mendeliano. Entretanto, sua freqüência não ocorre como resultado direto da exposição individual à infecção. Em termos evolutivos, a pressão seletiva dessa doença em populações humanas afeta profundamente a distribuição e a freqüência das características que conferem resistência. A resistência inata para os estágios assexuais sangüíneos pode atuar em nível de membrana eritrocítica, dentro do eritrócito ou no plasma, limitando a capacidade do parasita se multiplicar.³⁸

Nas áreas de alta transmissão da África e Ásia observa-se a complexidade da imunidade naturalmente adquirida pelo homem contra o plasmódio e a dinâmica relação parasita-hospedeiro que se desenvolve nos indivíduos constantes e cronicamente expostos à doença. Nestas áreas, onde o *P. falciparum* é predominante, os recém-nascidos são protegidos de malária grave durante os seis primeiros meses de vida. A transferência de anticorpos maternos é considerada um dos fatores responsáveis pela resistência do recém-nascido e pode também estar envolvida com a presença de eritrócitos contendo grandes quantidades de HbF, gerando um microambiente desfavorável ao crescimento parasitário.^{41,42} Em ratos transgênicos infectados com parasitas, a Hb F parece prover uma proteção ao *P. falciparum* pelo retardo do crescimento do parasita.⁴³

Na África subsaariana, a malária congênita é rara devido ao fato de poucos recém-nascidos desenvolverem os sintomas clínicos durante os primeiros meses de vida. É bastante comum encontrar a imunoglobulina M (IgM) e anticorpos IgE anti-*Plasmodium falciparum* no cordão umbilical de recém-nascidos.⁴⁴ A presença destas imunoglobulinas sugere que o feto foi infectado no útero levando à ativação das células B. Alternativamente, antígenos maláricos, talvez complexos imunes, tenham cruzado a barreira placentária e estimulado a resposta.⁴⁵

Esta proteção pode envolver sensibilização pré-natal e reação imunológica em receptores de membranas que participam do processo de invasão parasitária.⁴⁶ Os anticorpos antimaláricos específicos produzidos pelo feto são desconhecidos, mas podem ser limitados devido ao repertório das células B fetais reduzidos quando comparado ao de adultos. Como resultado, é possível que no feto seja produzido um número limitado de anticorpos para antígenos maláricos.

É importante determinar a extensão de reconhecimento antigênico no útero, porque a imunização precoce impactará diretamente no desenvolvimento da resposta imune quando os recém-nascidos forem infectados em outras fases da vida.⁴⁷

Efeito Materno

Apesar de décadas de estudos epidemiológicos e especulações, o modo de favorecimento do gene S e outras variantes hemoglobínicas permanece pouco esclarecido.

Lisa et al (1994)³ propuseram a fertilidade diferencial como mecanismo de manutenção do polimorfismo das hemoglobinopatias em algumas populações. Portanto, uma distorção favorecendo a transmissão do alelo mutante por efeito materno ou efeito paterno, por exemplo, é também uma hipótese atrativa.²

O efeito materno tem sido freqüentemente observado na natureza. Tal efeito ocorre quando o genótipo materno ou o ambiente materno influencia o desenvolvimento embrionário. Vários modelos de efeito materno têm sido descritos na natureza e algumas pesquisas têm indicado que existe um componente genético para o efeito materno e que, em alguns casos, este efeito leva a traços inesperados na descendência.⁴⁸

A segregação paterna favorecendo a transmissão de alelos mutantes no loco do gene RB1 para retinoblastoma foi mostrada por Munier et al (1994).⁴⁹ Estes autores encontraram que a freqüência de transmissão do loco RB1 é influenciada pelo sexo parental, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas. Quando o transmissor era o pai, 49,1% da progênie era afetada, e quando a mãe era a transmissora, 44,3%. Os autores sugerem que as recombinações meióticas criariam clones de espermatogônias que seriam homozigotas para o alelo RB1 levando à distorção da razão mendeliana.

Outro efeito paterno em humanos foi descrito por Orioli (1995)⁵⁰ estudando o alelo mutante causador da polidactilia postaxial. Orioli demonstrou que existe uma distorção que favorece a transmissão paterna em 44% dos casos contra 31% da transmissão materna, e que tal distorção poderia ser interpretada como efeito de um gene recessivo modificador ligado ao sexo atuando durante a gametogênese no gene autossômico da polidactilia. Esta modificação na razão mendeliana, segundo o autor, ocorreria mais freqüentemente em populações africanas.

Embora a genética das hemoglobinopatias seja aceita como típica herança mendeliana, alguns resultados têm sugerido um desvio materno, principalmente para a anemia falciforme e outros mutantes de cadeia beta. Os genes que controlam a síntese da cadeia beta das hemoglobinas A, S e C são alélicos e herdados como autossômicos codominantes sem nenhuma diferença na prevalência dos genótipos entre os sexos.⁵¹ Contudo, observou-se uma preponderância do traço falcêmico em mulheres no Panamá e em Uganda. No Panamá, a prevalência de traço falcêmico em mulheres foi de 11,35% e 7,2% em homens. Em Uganda observou-se 27,0% de traço falcêmico em mulheres e 20,9% em homens.⁵²

Kramer (1978)⁵² encontrou uma diferença na razão sexual 1,29:1 entre mulheres e homens portadores do traço falcêmico. Segundo este, estas diferenças podem refletir a

natureza heterogênea do diagnóstico clínico, pressões seletivas ou um possível erro amostral. Explicações para tais achados não são claras, devido à pequena porcentagem de Hb S no útero, não parece ser razoável que fetos masculinos sejam selecionados por esta hemoglobina. A mais parcimoniosa explicação, segundo Kramer (1978),⁵² mas altamente especulativa, é a de que a Hb S conferiria uma vantagem seletiva no útero sendo o feto feminino o mais favorecido. Outra possibilidade é que a presença da Hb S favoreceria a fertilização do espermatozóide contendo o cromossomo X.

A hipótese do efeito parental (materno ou paterno) no mecanismo de manutenção do polimorfismo balanceado da hemoglobina S e β -talassemia tem sido testada em áreas não maláricas do Sudeste do Brasil por Duchovni-Silva e Ramalho (1986),⁵³ que mostraram existir uma distorção na segregação, o que favorece a transmissão da Hb S e dos alelos da β -talassemia.

Dos dados do trabalho de Duchovni-Silva e Ramalho (2003)² provém uma evidência estatística significativa do efeito materno favorecendo a transmissão da hemoglobina S e β -talassemia em doadores do banco de sangue da Universidade de Campinas (Unicamp). Uma proporção mendeliana foi confirmada na progênie do probando masculino, rejeitando um efeito paterno. As diferenças entre os padrões de herança materno e paterno foram confirmadas pelo teste de heterogeneidade Brandt-Snedecor para a hemoglobina S, mas não para a β -talassemia.

No trabalho de Duchovni-Silva e Ramalho (2003)² foram estudados 201 casais, sendo que um dos cônjuges era portador do alelo S, gerando uma progênie de 437 indivíduos. Quando a mulher era portadora do alelo S, a diferença entre filhos portadores (Hb AS) e filhos homocigotos dominantes (Hb AA) foi significativa, mas, quando o pai era o portador, as diferenças na progênie não foram significativas. A quantidade de abortos entre mulheres portadoras do alelo S foi de 8,23% contra 0,45% da taxa de aborto quando o pai era o portador. Para a β -talassemia foram estudadas 138 famílias onde um dos cônjuges era portador do alelo talassêmico. A progênie gerada foi de 282 crianças. A mulher portadora gerou filhos heterocigotos em um número significativamente maior que os homocigotos. Esta diferença não foi observada na progênie do probando masculino. A taxa de abortos espontâneos também foi maior em mulheres portadoras (7,96%) do que quando o pai era o portador (1,88%).

As taxas de abortos espontâneos foram significativas para as mães Hb AS e Hb AT, e estes resultados evidenciam a fase do desenvolvimento embrionário, não podendo entretanto ser ignorados os mecanismos pré-zigóticos e pós-zigóticos.² Baseado em levantamentos realizados na literatura, Nascimento (2000)⁵⁴ mostrou que nas gestações de mulheres heterocigotas Hb AS, cujos parceiros foram Hb AA, existiu um maior número de gestações de fetos Hb AS, do que de fetos Hb AA, indicando desta forma a existência de um efeito materno na transmissão hereditária dos traços

falciforme e talassêmicos beta e que deve existir um abortamento preferencial dos embriões Hb AA pelas mães heterocigotas.

Hook (1996)⁵⁵ acredita que os resultados observados para β -talassemia não se devem a uma distorção de segregação gamética, mas a uma seleção embrionária da mãe portadora pelo feto heterocigoto.

Estudos na Itália têm demonstrado o mesmo efeito materno na herança de algumas alterações de hemoglobina. Astolfi et al (1999)⁵⁶ encontraram um alto número de nascimentos de crianças heterocigotas entre mulheres portadoras do traço talassêmico e sustentam a hipótese de que o genótipo da mulher contribui para a manutenção da talassemia.

Ze et al (1990)⁵⁷ mostraram que existe uma correlação positiva entre a quantidade de filhos por mulheres com a frequência de filhos heterocigotos.

O efeito materno observado pode ser independente do produto primário do gene β -globina, pelo fato de que, na fase embrionária, há o predomínio das hemoglobinas Gower I ($\epsilon_2\zeta_2$), Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) e Portland ($\delta_2\zeta_2$) e de que durante a fase fetal a hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$) é a predominante. Portanto, o efeito materno provavelmente se dá por mecanismos moleculares envolvidos com a implantação no útero, hormônios placentários ou a fatores imunológicos.² O efeito da imunidade e herança adquirida, assim como as compensações reprodutivas podem ser os mecanismos envolvidos nos quais a malária e as hemoglobinopatias influenciam a fertilidade.⁵⁶

O mecanismo genético envolvido no efeito materno é pouco compreendido e deve ser analisado em cada fase do desenvolvimento embrionário.⁴⁸ Um problema importante durante a gravidez é a comunicação entre a mãe e a progênie. "Imprinting" genômico ilustra forças seletivas que podem atuar em genes diferentes de um indivíduo, levando-os em diferentes direções e resultando em um conflito genético interno.⁵⁸

Considerações Finais

A relação entre as hemoglobinopatias e a malária, principalmente a anemia falciforme, sempre foi alvo de especulações. Vários estudos correlacionam a alta incidência das alterações hemoglobínicas em determinadas áreas do mundo, como, por exemplo, na África, com os locais endêmicos de malária, resultando num modelo evolutivo que indica a manutenção desses polimorfismos nas populações humanas.

A hipótese de Haldane (1949) para a manutenção do polimorfismo nas populações africanas devido à proteção dos heterocigotos é amplamente aceita e considerada um modelo clássico para o entendimento do efeito heterótico da seleção balanceada.

Apesar dos poucos dados literários sobre o efeito parental em humanos, principalmente no que concerne aos genes relacionados à proteção a malária, a hipótese baseada em uma eventual distorção no padrão mendeliano, que favo-

reça a transmissão do alelo mutante, é plausível, porém algumas considerações devem ser feitas.

Primeiramente, deve-se levar em conta o efeito clínico que o traço falcêmico tem sobre as gestantes portadoras. O traço falcêmico causa uma série de distúrbios vaso-oclusivos, de infecções recorrentes e de seqüestros esplênicos, que são complicações adicionais durante o período gestacional, podendo assim aumentar os riscos durante a gravidez. Estes fatores, próprios do traço falcêmico, explicaria com maior clareza o grande número de abortos em mães gestantes portadoras do traço.

Outro aspecto que deveria ser evidenciado é o do genótipo dos fetos abortados. Uma análise genotípica que confirme um maior número de fetos abortados pertencentes ao genótipo homozigoto (AA) reforçaria a hipótese do efeito materno. Porém, assumir que a quantidade de fetos abortados pertença ao genótipo AA, sem uma prévia análise, não possibilita reforçar tal hipótese, mas apenas demonstraria uma desvantagem nas gestações de mulheres falcêmicas.

As interações gênicas, observadas em alguns trabalhos, também devem ser consideradas nas explicações das diferenças dos padrões mendelianos, tais como: epistasia, influências citoplasmáticas, interações entre genes e produtos gênicos primários. Entretanto, é preciso que outras explicações e hipóteses sejam debatidas antes de uma teorização definitiva, pois até mesmo os erros de amostragem devem ser considerados. Os mecanismos envolvidos na proteção à malária em populações onde a parasitemia é endêmica ainda são pouco compreendidos, mas certamente novos estudos surgirão para complementar e auxiliar a compreensão de tais mecanismos envolvidos nestas relações.

Abstract

Hemoglobinopathies are providing one of the few convincing demonstrations of selection, influencing the frequency of a single gene in the human population. The high rate of disorders, such as the sickle cell anemia and beta-thalassemia that occur in the subtropical or tropical regions within the strip affected by malaria, led Haldane to propose that malaria may be the selective agent responsible for balancing the loss of thalassemia and sickle cell anemia genes due to the early death of homozygous patients. But a new proposal appeared to explain the maintenance of these polymorphisms, based on the differential fertility or parental effect. Some authors observed a distortion favoring the transmission of mutant alleles in non-endemic malaria areas. Based on these observations, the authors proposed a maternal effect to explain these distortions. This study aims at presenting a review of the mechanisms involved in the maintenance of polymorphisms of hemoglobinopathies, both from the classic model and the recently published alternative hypotheses. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(1):53-60.

Key words: Hemoglobinopathies; malaria; genetic polymorphism; maternal effect.

Referências Bibliográficas

1. Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica. J Bras Patol 1997;33(3):45-53.
2. Duchovni-Silva I, Ramalho AS. Maternal effect: An additional mechanism maintaining balanced polymorphisms of haemoglobinopathies? Annals of Human Genetics 2003;67:538-42.
3. Lisa A, Astolfi P, Degioanni A et al. Differential fertility as a mechanism maintaining balanced polymorphisms in Sardinia. Hum Biol 1994;66(4):683-98.
4. Ventura AMRS, Pinto AYN, Silva RSU et al. Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes – aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. J Pediatr 1999;75(3):187-94.
5. Wanderlye DMV, Andrade JCR, Alves, MJCP. Contribuição para as informações epidemiológicas de malária no estado de São Paulo. Rev Soc Bras de Medicina Tropical 1987;20(3):143-6.
6. Goldberg DE, Slater AFG. The pathway of hemoglobin degradation in Malaria Parasites. Parasitology Today 1992;8(8):280-3.
7. Uko EK, Udoh AE, Etukudoh MH. Mathaemoglobin profile in malaria infected children in Calabar. Niger J Med 2003;12 (2): 94-7.
8. Boulos M, Di Santi SM, Barata LCB et al. Some aspects of treatment, prophylaxis and chemoresistance of *Plasmodium falciparum* malaria. Mem Inst Oswaldo Cruz 1986; 81 (2):255-7.
9. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF et al. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: the Duffy-blood-group genotype, FyFy. N Engl J Med 1976;295:302-4.
10. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP et al. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. Nat Genet 1995;10: 224-8.
11. Martha TH, Rienzo AD. Detection of the signature of Natural Selection in Humans: evidence from the Duffy Blood Group Locus. Am J Hum Genet 2000;66:1669-79.
12. Scriver CR et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1995; 7:3367-98.
13. Antonarakis ES, Kazazian HH, Orkin SH. DNA polymorphism and molecular pathology of the human globin gene cluster. Human Genetics 1985;69:1-14.
14. Maniatis T, Fritsch EF, Lauer J et al. The molecular genetics of human hemoglobins. Ann Ver Genet 1980;14:145-78.
15. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genética Médica 1991.
16. Bonini-Domingos CR. Hemoglobinopatias no Brasil: variabilidade genética e metodologia laboratorial. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas)- Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista 1993:231f.
17. Weatherall DJ, Clegg JB. Genetic Disorders of Hemoglobin. Sem Hematol 1999;36:24-37.
18. Steinberg MH, Adams JG. Laboratory diagnosis of sickling hemoglobinopathies. South Med J 1978;71:413-6.
19. Baudin V, Pagnier JD, Labie D et al. Heterogeneity of sickle cell disease as shown by density profiles: effects of fetal hemoglobin and alpha thalassemia. Haematologia 1986;19(3):177-84.
20. Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J et al. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. New England Journal of Medicine 1985;312:880-4.
21. Zago MA, Silva WA, Dalle B et al. Atypical haplotypes are generated by diverse genetic mechanism. Amer Journal of Hematol 2000; 63:79-84.
22. Flint J, Serjeantson SW, Bana-Koiri J et al. High frequencies of α -thalassaemia are the result of natural selection by malaria. Nature 1986;321:744-50.

23. Edelstein SJ. The Sickled Cell – from myths to molecules. Harvard University Press London 1986.
24. Nagel RL. Hb E heterozygote RBCs inhibit *P. falciparum* invasion, but does Hb E have other tricks up its sleeve? *Blood* 2002; 100(4):1110.
25. Joishy SK, Hassan K, Lopes M et al. Clinical, genetic and fertility studies of Indian with s-globin gene and the influence of Hb S on *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1988; 82:515-9.
26. Chotivanich K, Udomsangpetch R, Pattanapanyasat K et al. Hemoglobin E: a balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe *P. falciparum* malaria. *Blood* 2002; 100(4):1172-6.
27. Ohashi J, Naka I, Patarapotikul J et al. Extended linkage disequilibrium surrounding the hemoglobin E variant due to malarial selection. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1198-208.
28. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson FJM. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1977;270:171.
29. Hannah LS, Grinberg L, Gilman J et al. Transgenic mice expressing human fetal globin are protected from malaria by novel mechanism. *Blood* 1998;97(7):2520-6.
30. Modiano D, Luoni G, Sirima BS et al. Haemoglobin C protects against clinical *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2001;414: 305-8.
31. Pascal R, Flori L, Tall F et al. Hemoglobin C is associated with reduce *Plasmodium falciparum* parasitemia and low risk of mild malaria attack. *Human Molecular Genetics* 2004;13(1):1-6.
32. Barragan A, Kremsner PG, Wahlgren M et al. Blood group A antigen is a coreceptor in *Plasmodium falciparum* resetting. *Infect Immun* 2000;68(5):2971-5.
33. Camus D, Hadley TJ. A *Plasmodium falciparum* antigen that binds to host erythrocytes and merozoites. *Science* 1985;230: 553-6.
34. Sim BKL, Chitnis CE, Wasniowska K et al. Receptor and ligand domains for invasion of erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *Science* 1994;264:1941-4.
35. Lobo CA, Rodriguez M, Reid M et al. Glycophorin C is the receptor for the *Plasmodium falciparum* erythrocyte binding ligand PfEBP-2 (baebl). *Blood* 2003;101:4628-31.
36. Maier AG, Duraisingh MT, Reeder JC et al. *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion through glycophorin C and selection for Gerbich negativity in human populations. *Nat Med* 2003;9:87-92.
37. Lobo CA, Frazao K, Rodriguez M et al. Invasion profiles of Brazilian field isolates of *Plasmodium falciparum*: phenotypic and genotypic analyses. *Infection and immunity* 2004;72(10):5886-91.
38. Friedman MJ, Trager W. The biochemistry of resistance to malaria. *Sci Am* 1981;244(3):154-64.
39. Hebbel RP. Sickled hemoglobin instability: a mechanism for malarial protection. *Redox Rep* 2003;8(5):238-40.
40. Eteng MU. Effect of *Plasmodium falciparum* parasitaemia on some haematological parameters in adolescent and adult Nigerian Hb AA e Hb AS blood genotypes. *Centr Afr J Med* 2002;48(11-12):129-32.
41. Druilhe P, Perigon JL. Mechanisms of defense against *P. falciparum* asexual blood stages in humans. *Immunol Letters* 1994;41:115-20.
42. Dubois P, Pereira SL. Towards a vaccine against asexual blood stage infection by *Plasmodium falciparum*. *Res Immunol* 1995; 146:263-75.
43. Shear HL, Roth EF, Fabry ME et al. Transgenic mice expressing human sickle hemoglobin are partially resistant to rodent malaria. *Blood* 1993;81:222.
44. Achidi EA, Salimonu LS. Malaria parasitaemia and immunoglobulin levels in paired maternal-cord sera from southwestern Nigeria. *Afr J Med Sci* 1997;26:167-70.
45. Jakobsen PH, Rasheed FN, Bulmer JN et al. Inflammatory reaction in placental blood of *Plasmodium falciparum* – infected women and high concentrations of soluble E-selectin and a circulating P. falciparum protein in the cord sera. *Immunology* 1998;93:264-9.
46. King CL, Malhotra I, Wamachi A et al. Acquired immune responses to *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-1 in human fetus. *J Immunol* 2002;168:356-64.
47. Xi G, Leke RGF, Thuita LW et al. Congenital exposure to *Plasmodium falciparum* antigens: prevalence and antigenic specificity of in utero-produced antimalarial immunoglobulin M antibodies. *Infection and Immunity* 2003;71(3):1.242-6.
48. Pennisi E. A new look at maternal guidance. *Science* 1996; 273:1.334-6.
49. Munier EL, Arabien L, Flodman P et al. Putative non-mendelian transmission of retinoblastoma in males: a phenotypic segregation analysis of 150 pedigrees. *Hum Genet* 1994;94:484-90.
50. Orioli IM. Segregation distortion in the offspring of Afro-American fathers postaxial polydactyly. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1207-11.
51. Neel JV. The inheritance of sickle cell anemia. *Science* 1949; 110:64.
52. Kramer MS, Rooks YRN, Pearson HA. Cord blood screening for sickle hemoglobins: evidence for female preponderance of hemoglobin S. *Journal of Pediatrics* 1978;93(6):998-1000.
53. Duchovni-Silva I, Ramalho AS. Evidence of maternal segregation distortion in the sickle cell and β -thalassaemia traits. *J Med Genet* 1996 (letter);33:525.
54. Nascimento MLP. Abortos em mulheres portadoras de hemoglobina S (AS). *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22(3):424.
55. Hook EB. Selective embryonic survival of conceptuses with sickle cell and β -thalassaemia traits? *Lancet* 1996 (letter);347:1269.
56. Astolfi P, Lisa A, Degioanni A et al. Past malaria, thalassaemia and woman fertility in southern Italy. *Ann Hum Biol* 1999; 26 (2):163-73.
57. Zei G, Lisa A, Astolfi P. Fertility and malaria in Sardinia. *Ann Hum Biol* 1990;17(4):315-30.
58. Haig D. Genomic imprinting. *Apud. www.edge.org* 2003.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 25/10/04
 Aceito após modificações: 11/03/05