

Hemoglobinopatias - hipótese da malária e efeito materno

Hemoglobinopathies - malaria hypothesis and maternal effect

Antonio S. Ramalho¹

Iara Duchovni-Silva²

¹Professor Titular

²Doutora em Genética - Pesquisadora convidada
Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Sr. Editor:

Na revisão publicada recentemente na *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Torres e Bonini-Domingos¹ mencionam alguns de nossos artigos, que indicam a existência de um efeito materno, estatisticamente significativo, favorecendo a transmissão hereditária dos alelos da hemoglobina S e da talassemia beta.^{2,3,4} Tendo em vista a relevância do tema, que coloca em discussão novos mecanismos homeostáticos de manutenção do polimorfismo das hemoglobinopatias, julgamos interessante acrescentar novas informações sobre o assunto, incluindo alguns dados que obtivemos mais recentemente.

É oportuno comentar, por exemplo, que a hipótese da malária e o efeito materno não são mutuamente exclusivos e que ambos apresentam evidências experimentais ou estatísticas. Em nossos estudos, temos considerado o efeito materno como um mecanismo adicional ou alternativo à hipótese da malária.⁴

Outro aspecto a ser enfatizado diz respeito à metodologia que temos empregado em nossas investigações, isenta de viés, uma vez que a proporção mendeliana é verificada na geração filial, a partir de genitores probandos, com observações independentes. Como comenta Beiguelman,⁵ especialista em estatística e em genética de populações, que participou do planejamento da pesquisa,^{4,6} esta metodologia não requer correção estatística, ao contrário do que aconteceria se o probando ou caso-índice pertencesse à geração filial. Alguns outros desvios da proporção mendeliana têm sido descritos em vários sistemas polimórficos humanos (sistemas ABO e Rh, haptoglobinas, hemoglobinas, etc) em estudos não-independentes, realizados em pares de parentes.⁷ Tais observações não independentes introduzem, no entanto, um viés significativo, que aumenta seriamente o grau de erro estatístico. Também é

importante ressaltar que o índice de mortalidade nas irmandades examinadas é sempre levado em conta em nossos estudos, mostrando-se sempre muito baixo (<5%), para ser correlacionado ao excesso de heterozigotos. Esse fato é importante, para que se possa excluir a sobrevivência preferencial de heterozigotos, que tem sido observada em algumas áreas malarígenas.⁸

Mais recentemente, tivemos a oportunidade de investigar também a proporção de heterozigotos entre os filhos de 76 casos-índice com o traço da hemoglobina C (AC), casados com pessoas AA.⁹ Entre os filhos das 40 mulheres AC, observamos um excesso significativo de heterozigotos AC (66 AC: 30 AA; $\chi^2 = 13,5$, $p < 0,05$). Já entre os filhos dos 36 homens AC, a proporção de heterozigotos não desviou significativamente da esperada pela teoria mendeliana (36 AC: 34 AA; $\chi^2 = 0,057$; $0,8 < p < 0,9$).

O único denominador comum entre a hemoglobina S, a talassemia beta e a hemoglobina C é o de serem causadas por mutações que afetam o locus da globina beta no cromossomo 11. Tendo em vista que as três hemoglobinopatias analisadas expressam-se, fundamentalmente, após o nascimento (na via intra-uterina a função respiratória é conduzida pelas hemoglobinas embrionárias e fetais), é evidente que o efeito materno descrito não depende do efeito primário do gene. Assim sendo, o novo questionamento que levantamos é se o efeito materno seria restrito às hemoglobinopatias. Torna-se interessante verificar, portanto, se tal efeito também não ocorre em outras alterações genéticas, sobretudo as polimórficas, usando-se a mesma metodologia, isenta de viés. É interessante comentar que, anteriormente, só haviam sido descritos efeitos paternos na espécie humana, associados a genes autossômicos dominantes.

A curto prazo, acreditamos que o efeito materno continuará sendo demonstrado apenas por métodos estatísticos, uma vez que a explicação dos seus processos dependerá de novas descobertas no campo da Biologia Molecular.

Abstract

In the present paper, the methodology and some new finds related to the maternal effect observed in the hemoglobinopathies are discussed. The most important aspect to emphasise when discussing this effect is the absence of biases from the methodology employed, since the Mendelian proportion is investigated in the filial generation with independent observations. Therefore, no statistical correction is needed. Recently, the Mendelian proportion was also tested in the progeny of 76 hemoglobin C trait (AC) probands married to individuals with normal hemoglobin (AA). On excess of births of heterozygotes in the offspring of the 40 AC mothers (66 AC: 30 AA; $\chi^2 = 13.5$, $p < 0.05$) married to homozygous normal fathers was observed, but not for births to the reverse parental combination (36 AC: 34 AA; $\chi^2 = 0.057$; $0.8 < p < 0.9$). This fascinating phenomenon, also observed in the hemoglobin S and in the beta-thalassemia, need to be elucidated by evolutionary biologists.

Key words: Hemoglobinopathies; genetic polymorphism; maternal effect.

Referências Bibliográficas

1. Torres FR, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas humanas. Hipótese malária ou efeito materno? Rev Bras Hematol Hemoter 2005; 27(1):53-60.
2. Duchovni-Silva I, Ramalho AS. Maternal segregation distortion in sickle-cell and beta-thalassaemia traits? Lancet 1996;347:691-692.
3. Duchovni-Silva I, Ramalho AS. Evidence of maternal segregation distortion in the sickle cell and beta-thalassaemia traits. J Med Genet 1996 (letter); 33:525.
4. Duchovni-Silva I, Ramalho, AS. Maternal effect: An additional mechanism maintaining balanced polymorphism of haemoglobinopathies? Ann Hum Genet 2003;67:538-42.
5. Beiguelman, B. Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações. Editora da Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1994.
6. Duchovni-Silva I, Bertuzzo CS, Teixeira RC, et al. Segregation distortion in the sickle cell trait? Brazil J Genet 1996;19:163.
7. Moura MM, Krieger H. Studies on polymorphisms segregation in Northeastern Brazil: Pairs of relatives. Brazil J Genet 1994; 17:109-12.
8. Fleming AF, Storey T, Molineaux L. Abnormal haemoglobins in the Sudan savana of Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 1979; 73(2):161-172.
9. Duchovni-Silva I, Ramalho AS. Efeito materno: um fenômeno a ser considerado na transmissão hereditária dos caracteres? Anais do 50º Congresso Brasileiro de Genética (www.sbg.org.br) 2004, pag. 471.

Avaliação: o tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 22/06/2005
Aceito: 30/06/2005

Correspondência para: Antonio Sérgio Ramalho
Depto. de Genética Médica, FCM, Unicamp
Caixa Postal 6111, 13081-970 – Campinas, SP
E-mail: dgmfcm@unicamp.br

Sistema LIGH: Disponibilizar para o Redome em tempo real as informações do doador voluntário de medula óssea

Sistema LIGH: A software to transmit in real time the information of the bone marrow volunteer donor to Redome

Maria G. Bicalho¹

Pablo S. C. Santos²

Waldir A. Silva³

Téo M. Ruiz²

¹Diretora do Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH), Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR

²Biólogo do Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH), Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR

³Analista de Sistemas do Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH), Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR

Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH)
Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná

Sr. Editor:

Aproximadamente 30% dos pacientes com indicação de Transplante de Medula Óssea (TMO) no Brasil encontram seu doador HLA compatível na família. Para os demais, a alternativa normalmente são os bancos de Doadores Voluntários de Medula Óssea (DVMO), onde as chances de compatibilidade ideal podem chegar a uma em um milhão. Segundo dados do Redome – Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea, até 2003, o doador HLA compatível disponível em registros internacionais era responsável pela grande maioria dos transplantes alogênicos* realizados no Brasil (>75%). A necessidade de transformação deste panorama é clara. Os custos das buscas externas e transporte da medula do centro de coleta através de um *courier*, além da necessidade científica de conhecermos o perfil HLA da nossa população justificam tal necessidade.

Estratégias e ações desenvolvidas pelo Sistema Nacional de Transplante (SNT) e por instituições que o integram têm contribuído para uma modificação desta realidade, mas apesar da perspectiva otimista e do empenho do SUS, Redome, CNCDOs, hemocentros recrutadores e de laboratórios, faz-se necessária uma ação política integradora que possa