ANEMIA FALCICORME

Doença genética que protege o portador da malária

Alaor Chaves

Todo organismo que se reproduz sexualmente tem em seu **genoma** duas cópias, também chamadas **alelos**, de cada gene, uma vinda da mãe e a outra, do pai. Se os dois alelos são iguais, o organismo é chamado **homozigoto** (com respeito àquele gene). Se eles são diferentes, é chamado **heterozigoto**. A diversidade dos genes é oriunda de mutações. A imensa maioria das mutações é deletéria. Mas a evolução das espécies se baseia na preservação seletiva das raríssimas mutações nas células sexuais que favorecem a adaptação do futuro organismo e na eliminação das mutações deletérias. Mas nem todas as mutações deletérias são eliminadas. Isso porque muitas vezes o gene mutante só se manifesta de forma danosa no organismo se ele for homozigoto. Tal tipo de gene é chamado **recessivo**. Se os efeitos do gene se manifestam mesmo em organismos heterozigotos, ele é chamado **dominante**. Nos organismos heterozigotos, os efeitos deletérios de um gene recessivo não se manifestam, ou se manifestam de forma mais branda. Por causa disso, qualquer organismo tem em seu genoma muitas mutações deletérias silenciosas em genes recessivos. Os genes mutantes deletérios dominantes são muito mais raros porque os organismos que os possuem tendem a ser eliminados e com isso suas cópias têm menor chance de ser transmitidas aos descendentes.

Há vários tipos de genes deletérios recessivos que conferem uma vantagem adaptativa aos organismos heterozigotos em um dado ambiente. Esse fenômeno é chamado **vantagem do heterozigoto**. Um exemplo é a mutação que causa fibrose cística no homozigoto, mas não no heterozigoto, e deixa este protegido contra a cólera e o tifo. O mais importante exemplo de vantagem do heterozigoto em seres humanos é o da mutação num gene no cromossomo 11, especificamente o gene 11p15.5, que causa uma drástica alteração nas **hemácias** – também chamadas **eritrócitos** ou **glóbulos vermelhos**. O citoplasma das hemácias é rico em hemoglobina, molécula cuja função é transportar o oxigênio do pulmão para os tecidos. No pulmão, dois átomos de oxigênio ligam-se fracamente a algum dos íons de ferro contidos na hemoglobina e finalmente são liberados no interior das células. As hemácias têm forma de disco bicôncavo com diâmetro de 0,007 mm. Elas são flexíveis, o que, em combinação com sua forma, facilita seu fluxo através dos capilares. O gene mutante – designado por **S**, enquanto o gene normal é designado por **A** –

gera hemoglobinas que causam alteração nas hemácias, dando-lhes a forma de foice (**falciforme**), o que por si dificulta seu fluxo, principalmente nos capilares. Além disso, rapidamente tornam-se duras, o que dificulta ainda mais a sua circulação. Além de muito menos eficazes no transporte do oxigênio, as hemácias falciformes têm vida de apenas 10–20 dias, enquanto uma hemácia normal dura 90–120 dias. Na figura 1 podemos ver a forma das duas hemácias. Na verdade, esta descrição é simplificada. Há ouros genes mutantes, como os genes **C**, **D**, e **E**, mas falaremos apenas do gene mutante S, o mais comum deles.

Fig.2 – deformação da hemácia causada pelo gene mutante causador da anemia falciforme.

O organismo que tem apenas um alelo S (heterozigoto) é **portador** do traço falciforme, mas com relativamente pouca frequência desenvolve a doença. Já o homozigoto é chamado **doente falciforme.** A anemia falciforme é a doença genética que mais mata no mundo.

Nos homozigotos com essa mutação genética, praticamente todas as hemácias ficam falciformes e o indivíduo desenvolve a chamada **anemia falciforme**. Além de severa anemia, o doente pode sentir fortes dores decorrentes de entupimento de vasos capilares, necropsia de tecidos, acidose, AVC, infarto do baço e outros males. Os sintomas da **doença falciforme** manifestam-se já aos 5-6 meses de vida e se não tratado o doente dificilmente atinge a idade adulta. Nos países desenvolvidos eles hoje vivem 40–60 anos. Já nos heterozigotos, apenas uma fração das hemácias é afetada e elas produzem mais da metade das hemoglobinas. Geralmente o indivíduo só mostra sintomas de anemia sob condições de rarefação de oxigênio ou de desidratação e os outros sintomas da doença falciforme, quando aparecem, são brandos. O indivíduo heterozigoto (gene AS) é portador do traço e pode passá-lo aos descendentes. Sua expectativa de vida é inferior à do indivíduo sem nenhum alelo S (gene AA). Se

cruzar-se com outro heterozigoto, 25% dos seus filhos serão AA, 50% deles serão AS e 25% serão SS.

Pouco depois da descoberta da anemia falciforme, em 1910, viu-se que ela é muito mais frequente em regiões onde a malária é endêmica ou foi endêmica até recentemente. A região do mundo mais afetada pela malária é a África subsaariana, mas a malária é também comum na Índia, na Arábia Saudita e na Amazônia. Já no ano 2.700 a.C a malária foi descrita em um documento escrito no Egito. Na figura 2 podemos ver a correlação geográfica entre as incidências da anemia e da malária na África.

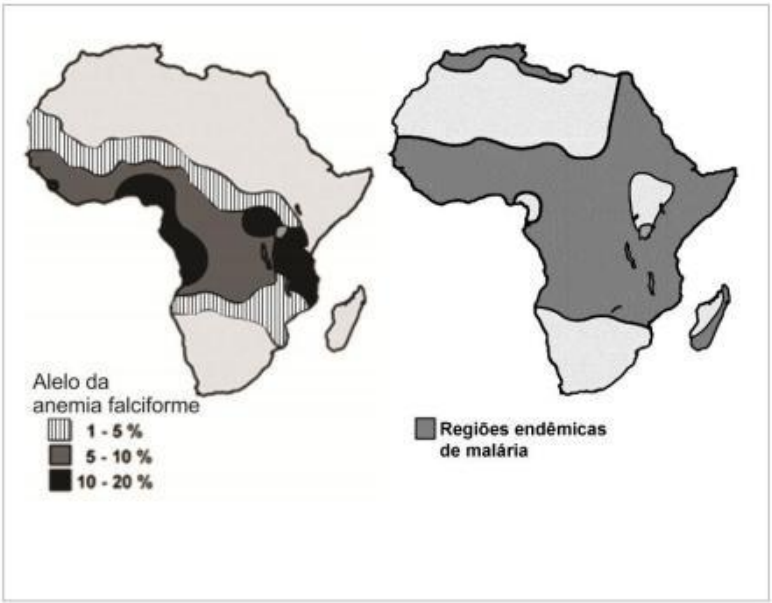

Fig.2 – Correlação entre a ocorrência ao alelo S da anemia falciforme e a incidência de malária no continente africano.

Nos anos 1950 o elo entre as duas epidemias foi esclarecido: tanto o doente quanto o portador ficam relativamente protegidos contra a malária, e a proteção do doente é bem maior do que a do portador. A malária é causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*. Há cinco espécies desses protozoários e os mais comuns deles são o *P. falciparum* e o *P. vivax*. O ciclo de vida dos protozoários Plasmodium é complexo, mas na fase final do ciclo eles sempre parasitam as hemácias. Como as hemácias falciformes morrem prematuramente, não há muito tempo para que os parasitas se reproduzam. Há ainda outro fator que protege os portadores do traço falciforme contra a malária. As hemácias falciformes produzem a **enzima heme oxigenase-1** (HO-1). A HO-1 é responsável pela catálise da heme sanguínea, liberando, dentre outros produtos, monóxido de carbono (CO). Com o aumento na atividade da

HO-1 no sangue, mais moléculas de CO são liberadas, e estas previnem a invasão e o crescimento do *Plasmodium* no sangue, evitando, assim, o surgimento de sintomas da malária.

É necessário relativizar a vantagem do heterozigoto. Uma fração f_{AS} da população é população é portadora, com gene AS. Outra fração f_{SS} é doente falciforme, com gene SS, e, se ignorarmos o efeito da mortalidade dos doentes, $f_{SS} = f_{AS}^2$, mas se o considerarmos concluiremos que $f_{SS} < f_{AS}^2$. Como f_{SS} é pequeno, podemos considerar como boa aproximação que a fração de pessoas sem o gene mutante é $f_{AA} = 1 – f_{AS}$. Como já foi dito, o gene AS do portador confere certa proteção contra a malária, mas esta está longe de ser perfeita. Boa parte dos portadores acaba contraindo malária e parte destes morre, até mesmo porque a malária pode reincidir várias vezes na mesma pessoa. Tanto a probabilidade de um portador ser infestado de malária quanto a letalidade da infestação depende da espécie de protozoário dominante na região. A questão é complexa e não há estatísticas abrangentes do problema. Além de não estar perfeitamente protegido da malária, o portador tem considerável chance de mostrar sintomas da anemia falciforme e morrer dessas complicações.

Consideremos agora as pessoas livres da mutação, com gene AA. Elas constituem a maior parte da população, e são vítimas fáceis da malária nos locais onde ela é endêmica. Segundo a Organização Mundial da Saúde, coisa de 1 milhão de pessoas morrem de malária a cada ano. Assim, a concorrência pelo sucesso reprodutivo entre os indivíduos AS e AA é uma disputa entre dois perdedores. O resultado da disputa depende no nível de infestação de malária na população e é esse fator que com o tempo determina a fração de indivíduos AS. Em vários locais do mundo, inclusive em todos os países desenvolvidos, a malária está praticamente erradicada e neles a fração de genes S no banco genético da população decresce com o tempo. Esse decréscimo é muito bem ilustrado no caso da população afrodescendente nos EUA. Os africanos trazidos como escravos para os EUA vieram do sudoeste da África. Como se conclui pelo exame da figura 1, pelo menos 10% desses escravos eram portadores. Hoje, apenas 0,25% da população afrodescendente americana é portadora. Ou seja, a ocorrência do gene mutante S decaiu por um fator de mais de 40 na população afrodescendente americana.

Na Amazônia, área onde a malária é altamente endêmica, há relativamente poucas pessoas com o traço falciforme. Isso porque a mutação que gera o gene S não ocorreu no Brasil, e os mutantes foram trazidos para cá recentemente como escravos africanos. Os escravos foram trazidos principalmente para a Bahia e o Rio de Janeiro, estados brasileiros que até hoje apresentam o maior percentual de afrodescendentes. Dentre estes, o percentual de portadores e de doentes falciformes é mais elevada que no resto do país, mas como a malária no Brasil foi fortemente reduzida fora da Amazônia, nesses dois estados a fração de portadores e de doentes

falciformes vem declinando, embora o Brasil ainda tenha 50 mil doentes falciformes. No caso da Amazônia, a tendência é o inverso do observado no restante do país. Quase nenhum escravo foi trazido para a Amazônia. Entretanto, afrodescendentes e mestiços migraram para a Amazônia após a libertação, com eles levando o gene mutante S. Ali, por efeito da vantagem do heterozigoto, a fração dos portadores do traço, e consequentemente dos doentes, vem aumentando.