

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Biociências

**Frequência de mutações nos genes das cadeias
alfa e beta da hemoglobina no Rio Grande do Sul**

Juliana Dal-Ri Lindenau

Professor orientador: Dra. Sidia Maria Callegari-Jacques

Professor Co-Orientador: Dra. Mara Helena Hutz

Trabalho apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel no
Curso de Ciências Biológicas ênfase Molecular, Celular e Funcional.

Porto Alegre, dezembro de 2009

Frequência de mutações nos genes das cadeias alfa e beta da hemoglobina, no Rio Grande do Sul

Juliana Dal-Ri Lindenau¹, Sandrine Comparsi Wagner^{1,2}, Tatiana Pereira Gonzalez¹, Ana Paula Santin³, Simone Martins de Castro³, Mara Helena Hutz¹, Sidia Maria Callegari-Jacques^{1,4}.

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil;

²Instituto de Ciências da Saúde, Biomedicina, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.

³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

⁴Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Palavras chave: anemia falciforme, haplótipos, hemoglobina S, Porto Alegre, talassemia alfa

Autor responsável:

Sidia Maria Callegari-Jacques

E-mail: sidia.jacques@ufrgs.br

Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053, CEP 91501-970 – Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: (51) 33086719

Artigo a ser submetido à revista Genetics and Molecular Biology.

RESUMO

A anemia falciforme é determinada pela homozigose da Hb S, que é o resultado de uma única mutação no sexto códon do gene da globina beta. Diversos polimorfismos foram descritos no agrupamento de genes que codificam essa globina. Cinco haplótipos principais, com diferentes origens geográficas foram descritos: Bantu, Benin, Senegal, Camarões e Árabe-Indiano. As talassemias alfa são o resultado de mutações de ponto ou de deleções no gene da globina alfa, resultando em alterações na produção dessas cadeias. O objetivo desse trabalho foi determinar a prevalência dos haplótipos e das principais deleções que causam a talassemia alfa em 110 pacientes com anemia falciforme do RS. A determinação dos haplótipos foi realizada por PCR-RFLP, pela genotipagem de cinco sítios polimórficos. As deleções que determinam a talassemia alfa foram identificadas através de PCR-multiplex. O haplótipo Bantu foi o mais freqüente (67,3%), seguido por Benin (25%), Camarões (0,9%) e Senegal (0,5%). Além disso, 6,4% dos cromossomos não apresentaram padrões de clivagem conhecidos, sendo considerados atípicos. Estes resultados são similares aos descritos em outras populações brasileiras. Apenas a deleção $-\alpha^{3,7}$ foi observada, com uma freqüência alélica de 0,14. Esta freqüência é semelhante à encontrada em afro-descendentes, indicando que não há um aumento desta característica.

INTRODUÇÃO

A hemoglobina S (Hb S) é o resultado de uma mutação de ponto no sexto códon do gene da globina β , que leva à troca do ácido glutâmico existente nessa posição por uma valina. A homozigose para essa mutação determina a anemia falciforme. A alta frequência dessa mutação deve-se, sobretudo, ao efeito protetor do alelo S à infecção por malária.

O primeiro trabalho a identificar polimorfismos genéticos em sítios de clivagem de endonucleases de restrição no gene da globina beta foi realizado por Kan e Dozy (1978) no qual eles observaram a existência de um sítio polimórfico intimamente relacionado com Hb S, na região flanqueadora do gene da globina β . A partir desse trabalho, estudos com populações africanas e asiáticas descobriram vários polimorfismos de DNA que podem estar presentes ou ausentes nesse agrupamento de genes. Esses polimorfismos apresentam determinados padrões de organização denominados haplótipos e são transmitidos como um bloco de ligação.

Kan e Dozy (1978), estudando uma amostra de pacientes africanos com anemia falciforme, observaram que a mutação que origina essa hemoglobina ocorreu mais de uma vez, pois foi possível observar dois padrões distintos após a clivagem com a enzima de restrição, que puderam ser relacionados com diferentes localizações geográficas. Trabalhos posteriores analisaram cromossomos de indivíduos provenientes de diferentes regiões africanas e concluíram que cada população tinha uma alta frequência de um tipo específico de haplótipo, levando ao surgimento de pelo menos mais dois haplótipos diferentes daqueles observados por Kan e Dozy (1978). (Nagel 1984; Pagnier *et al.* 1984; Kulozick *et al.* 1986;). Essas informações levaram à conclusão de que a mutação se originou no mínimo quatro vezes na África. Também foi

possível observar uma origem distinta na Ásia, quando populações da Península Arábica e Índia foram estudadas e o haplótipo observado diferiu daqueles encontrados na África.

Dessa forma, através da análise dos polimorfismos desse agrupamento foi demonstrada uma origem multicêntrica da mutação da Hb S, uma vez que se sabe que a única região nesse agrupamento onde ocorre recombinação é situada a 1kb 5' do gene β , o que impossibilitaria o surgimento de todos os haplótipos observados, já que eles diferem em pelo menos 3 sítios polimórficos (Pagnier *et al.* 1984).

Há 5 haplótipos principais no gene β^S , denominados de Bantu, Benin, Senegal, Camarões e Árabe-Indiano (Pagnier *et al.* 1984; Kulozik *et al.* 1986; Lapouméroutie *et al.* 1992), que variam conforme a região onde se originaram e os locais onde predominam. Na Figura 1, podemos observar a distribuição desses haplótipos: Bantu predomina na África Central (Gabão, República Centro- Africana, Congo, Zaire e Angola), Benin no ocidente centro-africano (Togo, Benin, Burkina Fasso e Nigéria), Camarões se restringe ao grupo étnico Eton no Camarões e Senegal prevalece no Litoral Atlântico Africano (Senegal, Gâmbia, Guiné, Guiné-Bissau, Serra Leoa e Libéria). O haplótipo Árabe-Indiano é o predominante na Ásia (Romero *et al.* 1998).

Atualmente, a mutação que determina a Hb S é amplamente distribuída embora não seja mais completamente relacionada com as áreas de malária, devido ao intenso trânsito de indivíduos entre as regiões, sobretudo o tráfico de escravos que ocorreu da África para as demais regiões na época do descobrimento da América.

Outra hemoglobinopatia presente em populações africanas e afro-descendentes é a talassemia alfa, a qual se caracteriza pela deficiência na síntese de cadeias alfa e apresenta uma distribuição geográfica bastante similar à da β talassemia. (Higgs and Weatherall 2009). Os alelos mais comuns são $-\alpha^{3,7}$ (que ocorre em todo o mundo, mas

possui frequências elevadas em populações africanas e mediterrâneas) e $-\alpha^{4.2}$ e $-\text{SEA}$ (que são comuns na Ásia). Também se observa os alelos $-\alpha^{20.5}$ e $-\text{MED}$ em populações do Mediterrâneo (Flint *et al.* 1993; Katamis *et al.* 1996).

O Brasil é o maior país na América do Sul, com uma extensão territorial de 8.511.965 km² e cerca de 184 milhões de habitantes. A população brasileira é formada por grupos de origem africana, européia e ameríndia, com contribuições diferenciadas de cada grupo dependendo da região do país. Entre os anos de 1701 e 1810, foi intenso o tráfico de escravos provenientes de diversas partes da África para o Brasil. Pesquisas mostram que cerca de 2,8 milhões de africanos foram trazidos para o país nesse período, sendo que suas origens foram variadas, conforme pode ser visto na figura 1 (Cardoso e Guerreiro 2006).

A frequência dos haplótipos β^S e das talassemias alfa tem sido estudada em diversas cidades brasileiras, objetivando esclarecer a origem de nossa população, uma vez que se sabe que essas mutações não estavam presentes nas populações nativas (Zago *et al.* 1995). Nesse trabalho, nós determinamos os haplótipos do agrupamento de globina beta e a frequência de talassemia alfa em 110 pacientes com anemia falciforme de Porto Alegre.

PACIENTES E MÉTODOS

A amostra é composta de 110 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme, encaminhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Rio Grande do Sul (RS) ou por médicos e serviços de saúde para confirmação diagnóstica no Laboratório de Hematologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

O DNA foi extraído a partir de sangue periférico pelo método de *salting out* (Lahiri e Nurmberg 1991). A presença da mutação da Hb S foi confirmada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) seguida por clivagem com a endonuclease *DdeI*. Para determinação dos haplótipos, o DNA foi amplificado e clivado com enzimas de restrição (PCR-RFLP) nos seguintes sítios polimórficos: *HindIII*- γ G , *HindIII*- γ A, *HincII*- $\psi\beta$, *HincII*, 3' $\psi\beta$, *HinfI*- 5' β (Sutton *et al.* 1989). A identificação das deleções que determinam a talassemia alfa ($-\alpha^{3,7}$, $-\alpha^{4,2}$, $-\alpha^{20,5}$, $-\text{SEA}$ e $-\text{MED}$) foi através de uma reação PCR-multiplex (Tan *et al.* 2001).

Os intervalos de confiança para as frequências observadas foram obtidos no programa WINPEPI 9.7 (Abramson, 2004). Foi feito um dendograma (figura 2) no programa POPTREE (Takezaki, 2001), utilizando a distância D_A (Nei *et al.*, 1983) e o algoritmo de agrupamento UPGMA, objetivando visualizar de maneira mais clara os padrões de agrupamento das diferentes populações da América. Os haplótipos com padrões atípicos de clivagem foram retirados da amostra para a elaboração do dendograma, uma vez que não são representativos de nenhuma das rotas de tráfico para essas regiões. Para facilitar a visualização dos dados, foi obtida uma média ponderada das frequências haplotípicas das diversas populações brasileiras, assim como dos 2 trabalhos referentes à Venezuela.

RESULTADOS

Entre os 220 cromossomos analisados, foram identificados os quatro haplótipos africanos e não se observou a presença do haplótipo Árabe-Indiano. Os resultados para as frequências haplotípicas observadas encontram-se na Tabela 1. O haplótipo mais frequente foi o Bantu com 67,3% (IC 95%: 60,9 - 73,2) seguido dos haplótipos Benin

com 25,0% (IC 95%: 19,6- 31,0), Camarões com 0,9% (IC 95%: 0,2- 3,0), Senegal com 0,5% (IC 95%: 0,0- 2,2) e os 6,4% restantes foram considerados atípicos. Quanto às combinações de haplótipos encontradas, temos 47,3% Bantu/Bantu, 30% Bantu/Benin, 9,1% Bantu/Atípico, 8,2% Benin/Benin, 3,6% Benin/Atípico, 0,9% Bantu/Camarões e 0,9% Senegal/Camarões, o que sugere uma origem africana para a mutação β^s no Brasil, através do tráfico de escravos que ocorreu durante o período em que o país era uma colônia de Portugal.

Em relação ao dendograma obtido (figura 2), podemos observar que ocorreu uma divisão das populações em diferentes grupos, sendo esses grupos representativos dos padrões de distribuição haplotípica nessas populações. Conforme era esperado, populações com predominância do haplótipo Bantu tenderam a se agrupar, assim como aquelas em que há predominância do haplótipo Benin, conforme as frequências expressas nas tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

Em concordância com os resultados encontrados em outras cidades brasileiras, o haplótipo mais freqüente foi o Bantu, seguido por Benin, Camarões e Senegal. Esse achado está de acordo com os registros históricos referentes ao tráfico de escravos para o país. Pode-se fazer uma relação entre o período econômico em que o Brasil se encontrava e os locais de origem e desembarque dos africanos que vieram para o país (Figura 1). A primeira rota de tráfico a ser estabelecida, ainda na fase das capitânicas hereditárias, saía do noroeste africano, onde a predominância é do haplótipo Senegal e chegava a Recife. Com as lavouras açucareiras no nordeste brasileiro, a rota de tráfico mudou passando a sair da Baía de Benin e chegando a Salvador. Nessa época muitos

africanos chegaram ao nordeste brasileiro, provenientes dessa região africana onde a predominância é do haplótipo Benin (Fleury 2007).

Com a mudança da capital para o Rio de Janeiro, o comércio de escravos passou a ser estabelecido com a região de Angola, onde predomina o haplótipo Bantu em detrimento à Baía de Benin. A partir desse momento, o Rio de Janeiro passou a distribuir escravos para o resto do país, o que inclui o Rio Grande do Sul.

Com base nesses registros podemos observar que a alta prevalência do haplótipo Bantu encontrada em Porto Alegre é esperada, assim como a do haplótipo Benin, devido ao tráfico interno de escravos que ocorreu principalmente após o fim do tráfico pelo Atlântico. A baixa frequência do haplótipo Senegal deve-se ao fato que esse haplótipo chegou ao país por um curto período e para uma determinada região. Mesmo com os processos de migração interna, sua frequência só é alta em Belém (PA) (Cardoso e Guerreiro 2006). Quanto ao haplótipo Camarões, que só foi encontrado anteriormente em Belém (Cardoso e Guerreiro 2006) e em Pernambuco (Bezerra *et al.* 2007), seu aparecimento em Porto Alegre deve-se possivelmente ao tráfico de escravos domésticos e às migrações tardias que ocorreram de regiões supridas por escravos originários de regiões africanas onde esse haplótipo é encontrado. Comparando nossos resultados com os encontrados em outros países do continente americano, vemos uma discordância de frequências, uma vez que o haplótipo Benin é o mais frequente na grande maioria dos países estudados, como mostrado na Tabela 2. Pode-se observar que somente Colômbia e México apresentam o haplótipo Bantu como sendo o mais prevalente, semelhante ao que ocorre no Brasil. Essas discordâncias entre os diversos países da América devem-se às rotas de tráfico adotadas por Portugal, Espanha, França e Inglaterra para suas colônias, buscando escravos em diferentes regiões africanas onde diferentes haplótipos são os mais prevalentes.

Conforme pode ser observado na figura 2, as populações da América realmente agruparam de maneira diferenciada. Isso se deve, sobretudo, às diferenças em relação ao tráfico de escravos para essas regiões. Populações onde a predominância do haplótipo Bantu é visivelmente superior à do haplótipo Benin formaram um grupo (Colômbia, Brasil e México), as populações onde predomina o haplótipo Benin em relação ao Bantu tenderam a formar outro grupo (EUA, Canadá, Trinidad, Guadalupe e Jamaica). O restante das populações apresenta uma frequência de Benin muito próxima de suas frequências de Bantu, e é justamente essa proximidade que justifica a formação de outro grupo (Venezuela, Suriname e Cuba). Esses grupos demonstram uma clara organização geográfica onde a divisão em América do Norte, Central e do Sul pode ser observada, em sua maioria.

No presente estudo foram identificados 14 cromossomos que não correspondem aos padrões de clivagem dos haplótipos principais sendo, portanto, considerados atípicos. Esses padrões polimórficos diferenciados surgem por diversos mecanismos, como recombinação entre os cromossomos β^S típicos ou entre eles e os cromossomos β^A , substituições pontuais, mutações de novo ou conversão gênica de um haplótipo principal pré-existente (Zago *et al.* 2001). Zago e cols (2000) analisaram 40 haplótipos atípicos de diversas regiões brasileiras e concluíram que, em sua grande maioria, eles são o produto de recombinação no *hotspot* 5' do gene da δ -globina. Em nosso trabalho não foi possível determinar, com a metodologia adotada, qual mecanismo genético que atuou para a formação dos haplótipos atípicos encontrados.

Quanto aos resultados encontrados referentes à talassemia alfa, só foi observada a deleção de $-\alpha^{3.7}$, com uma frequência alélica de 0,14. Essa frequência está de acordo com a esperada, levando em consideração a ancestralidade africana e européia da amostra. Baseados nisso, podemos sugerir que essa característica foi introduzida em

Porto Alegre através de migrações provenientes da África subsaariana e de certas regiões do Mediterrâneo.

Os dados obtidos nesse trabalho ajudam a esclarecer a origem de nossa população, assim como reforçam as informações históricas pré-existentes referentes a essa questão.

REFERÊNCIAS

- Abramson, J.H (2004) WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 1: 6
- Antonarakis SE, Boehm CD, Serjeant GR, Theisen CE, Dover GJ and Kazazian HH (1984) Origin of the β S-globin gene in blacks: the contribution of recurrent mutation or gene conversion or both. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:853-856.
- Arends A, Alvarez M, Velazquez D, Bravo M, Salazar R, Guevara JM and Castillo O (2000) Determination of beta-globin gene cluster haplotypes and prevalence of alpha-thalassemia in cell anemia patients in Venezuela. *Am J Hematol* 64:87-90.
- Bezerra MAC, Santos MNN, Araújo AS, Gomes YM, Abath FGC and Bandeira FMGC (2007) Molecular variations linked to the grouping of β - and α -globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the state of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin* 31(1):1-6.
- Cardoso GL and Guerreiro JF (2006) African Gene Flow to North Brazil as Revealed by HBB*S Gene Haplotype Analysis. *Am J Hum Biol* 18:93-98.
- Cuellar-Ambrosi F, Mondragon MC, Figueroa M, Prehu C, Galacteros F and Ruiz-Linares A (2000) Sickle cell anemia and beta-globin gene cluster haplotypes in Colombia. *Hemoglobin* 24:221-225.

- Figueiredo MS, Silva MCBO, Guerreiro JF, Souza GP, Pires ACR and Zago MA (1994) The heterogeneity of the β S cluster haplotypes in Brazil. *Gene Geogr* 8:7-12.
- Fleury MK (2007) Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais. *RBAC* 39(2):89-93.
- Flint J, Harding RM, Boyce AJ and Clegg JB (1993) The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 6:215-262
- Gonçalves MS, Nechtman JF, Figueiredo MS, Kerbaux J, Arruda VR, Sonati MF, Saad SOT, Costa FF and Stoming TA (1994) Sickle Cell Disease in a Brazilian Population from Sao Paulo: A Study of the β^S Haplotypes. *Hum Hered* 44:322-327.
- Gonçalves MS, Bonfim CC, Maciel E, Cerqueira I, Lyra I, Zanette A, Bomfim G, Adorno EV, Albuquerque AL, Pontes A, Dupuit MF, Fernandes GB and dos Reis MG (2003) β S haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 36:1283-1288.
- Higgs DR and Weatherall DJ (2009) The alpha thalassaemias. *Cell Mol Life Sci* 66:1154-1162
- Jones-Lecointe A, Smith E, Romana M, Gilbert MG, Charles WP, Saint-Martin C and Kéclard L (2008) β -Globin Gene Cluster Haplotypes and α -Thalassemia in Sickle Cell Disease Patients from Trinidad. *Am J Hum Biol* 20:342-344.
- Kan YW and Dozy AM (1978) Polymorphism of DNA sequence adjacent to human β -globin structural gene: Relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 75(11):5631-5635.
- Kattamis AC, Camaschella C, Sivera P, Surrey S and Fortina P (1996) Human alpha-thalassemia syndromes: detection of molecular defects. *Am J Hematol* 53:81-91

- Kéclard L, Ollendorf V, Berchel C, Loret H and Mérault G (1996) Beta S haplotypes, alfa globin gene status, and hematological data of sickle cell disease patients in Guadeloupe (FWI). *Hemoglobin* 20(1):75-78.
- Kéclard L, Romana M, Lavocat E, Saint-Martin C, Berchel C and Mérault G (1997) Sickle Cell Disorder, β -Globin Gene Cluster Haplotypes and α -Thalassemia in Neonates and Adults from Guadeloupe. *Am J Hematol* 55:24-27.
- Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJF, Falusi AG, Haque SK, Hilali AM, Kate S, Ranasinghe WAEP and Weatherall DJ (1986) Geographical Survey of β^S -Globin Gene Haplotypes: Evidence for an Independent Asian Origin of the Sickle-Cell Mutation. *Am J Hum Genet* 39:239-244.
- Lahiri DK and Nurnberger JI (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444.
- Lapouméroulie C, Dunda O, Ducrocq R, Trabuchet G, Mony-Lobé M, Bodo JM, Carnevale P, Labie D, Elion J and Krishnamoorthy R (1992) A novel sickle cell mutation of yet another origin in Africa: the Cameroon type. *Hum Genet* 89:333-337.
- Magana MT, Ongay Z, Tagle J, Bentura G, Cobian JG, Perea FJ, Casas-Castaneda M, Sanchez-Lopez YJ and Ibarra B (2002) Analysis of beta S and beta A genes in a Mexican population with African roots. *Blood Cells Mol Dis* 28:121-126.
- Moreno N, Martínez JA, Blanco Z, Osorio L and Hackshaw P (2002) Beta-globin gene cluster haplotypes in Venezuela sickle cell patients from the state of Aragua. *Genet Mol Biol* 25:21-24.
- Muniz A, Corral L, Alaez C, Svarch E, Espinosa E, Carbonell N, di Leo R, Felicetti L, Nagel RL and Martinez G (1995) Sickle Cell Anemia and β -Gene Cluster Haplotypes in Cuba. *Am J Hematol* 49:163-164.

- Nagel R (1984) The Origin of the Hemoglobin S Gene: Clinical, Genetic and Anthropological Consequences. *Einstein Q. J. Med.* 2:53-62.
- Nei M, Tajima F and Tateno Y (1983) Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *J. Mol. Evol.* 19:153-170.
- Öner PD, Dimovski AJ, Olivieri NF, Schiliro G, Codrington JF, Fattoum S, Adekile AD, Öner R, Yuregir GT, Altay C, Gurgey A, Gupta RB, Jogessar VB, Kitundu MN, Loukopoulos D, Tamagnini GP, Ribeiro MLS, Kutlar F, Gu L-H, Lanclos KD and Huisman THJ (1992) β S haplotypes in various world populations. *Hum Genet* 89:99-104.
- Pagnier J, Mears G, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL and Labie D (1984) Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1771-1773.
- Pante-de-Sousa G, Mousinho-Ribeiro RC, Santos EJM, Zago MA and Guerreiro JF (1998) Origin of the hemoglobin S gene in a northern Brazilian population: the combined effects of slave and internal migrations. *Genet Mol Biol* 21:427-430.
- Romero WER, Renauld GFS and Villalobos MAC (1998) Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica. *Rev Panam Salud Publica* 3(1):1-8.
- Sutton M, Bouhassira EE and Nagel RL (1989) Polymerase chain reaction amplification applied to the determination of β -like globin gene cluster haplotypes. *Am. J. Hematol.* 32:66-69.
- Tan AS, Quah TC, Low PS and Chong SS (2001) A rapid and reliable 7-deletion multiplex polymerase chain reaction assay for alpha-thalassemia. *Blood* 98:250-251

- Takezaki, N. 2001. Poptree. Max-Planck Institut fuer Biologie, Alemanha.
- Wainscoat JS, Bell JI, Thein SL, Higgs DR, Sarjeant GR, Preto TE and Weatherall DJ (1983) Multiple origins of the sickle cell mutation: evidence from beta S globin gene cluster polymorphisms. *Mol Biol Med* 1:191-197.
- Zago MA, Figueiredo MS and Ogo SH (1992) Bantu β^S Cluster Haplotype Predominates Among Brazilian Blacks. *Am J Phys Anthropol* 88:295-298.
- Zago MA, Melo Santos EJ, Clegg JB, Guerreiro JF, Martinson JJ, Norwich J and Figueiredo MS (1995) Alpha-globin gene haplotypes in South American Indians. *Hum Biol* 67:535-546
- Zago MA, Silva Jr. WA, Dalle B, Gualandro S, Hutz MH, Lapoumeroulie C, Tavella MH, Araujo AG, Krieger JE, Elion J and Krishnamoorthy R (2000) Atypical β^S Haplotypes Are Generated by Diverse Genetic Mechanisms. *Am J Hematol* 63:79-84.
- Zago MA, Silva Jr.WA, Gualandro S, Yokomizu IK, Araujo AG, Tavela MH, Gerard N, Krishnamoorthy R and Elion J (2001) Rearrangements of the β -globin gene cluster in apparently typical β^S haplotypes. *Haematologica* 86:142-145.

TABELA 1: Frequência dos haplótipos ligados a Hb S em diversas populações
brasileiras

População	N	Bantu	Benin	Senegal	Camarões	Atípicos
Porto Alegre (RS) ¹	220	67,3	25,0	0,5	0,9	6,4
Rio de Janeiro (RJ) ²	148	54,0	44,6	1,4	-	-
Salvador (BA) ³	160	48,2	45,6	0,6	-	5,6
Salvador (BA) ⁴	42	54,8	45,2	-	-	-
Belém (PA) ^{4,5}	60	66,7	30,0	3,3	-	-
Belém (PA) ⁶	260	66,0	21,8	10,9	1,3	-
Campinas (SP) ⁷	142	64,8	35,2	-	-	-
Ribeirão Preto (SP) ^{4, 8}	67	73,1	25,4	1,5	-	-
Pernambuco (PE) ⁹	127	81,1	14,2	-	0,8	3,9

N= número de cromossomos; 1, presente estudo; 2, Fleury (2007); 3, Gonçalves et al. (2003); 4, Figueiredo et al. (1994); 5, Pante-de-Souza et al. (1998); 6, Cardoso et al (2006); 7, Gonçalves et al. (1994); 8, Zago et al. (1992); 9, Bezerra et al. (2007)

TABELA 2: Frequência dos haplótipos Hb S em diferentes populações das Américas

População	N	Bantu	Benin	Senegal	Camarões	Árabe-indiano	Atípicos
Canadá ¹	61	11,5	49,2	13,1	13,1	-	13,1
EUA ¹	371	19,1	55,3	15,1	3,5	-	7,0
Suriname ¹	77	29,9	53,2	2,6	2,6	-	11,7
Cuba ²	198	40,9	51,0	8,1	-	-	-
Guadalupe ³	832	11,0	74,7	6,1	2,3	0,7	5,0
Jamaica ^{4,5}	244	9,8	75,4	2,9	2,0	0,8	9,0
Trinidad ⁶	283	17,3	61,8	8,5	3,5	3,2	5,6
Colômbia ⁷	92	55,5	34,8	4,3	5,4	-	-
México ⁸	37	78,8	18,2	-	-	-	3,0
Venezuela ⁹	176	32,4	51,1	14,2	2,3	-	-
Venezuela ¹⁰	90	43,4	51,1	3,3	-	-	2,2
Venezuela ¹¹	359	36,4	51,5	10,6	1,5	-	-
Brasil ¹²	1176	65,0	31,5	3,0	0,5	-	-

N= número de cromossomos; 1, Oner et al (1992); 2, Muniz et al (1995); 3, Kíclard et al (1997); 4, Antonarakis et al (1984); 5, Wainscoat et al (1983); 6, Jones-Lecointe et al (2008); 7, Cuellar-Ambrosi et al (2000); 8, Magana et al (2002); 9, Arends, et al (2000); 10, Moreno et al (2002); 11, média ponderada dos dois trabalhos referentes à Venezuela; 12, média ponderada das diferentes populações do Brasil. Ambas as médias ponderadas foram feitas sem os haplótipos atípicos.

FIGURA 1: Mapa mostrando os padrões de distribuição dos haplótipos na África e no Brasil. As setas representam os locais de origem e destino. Os gráficos em forma de pizza representados sobre os Estados brasileiros representam as frequências observadas de cada haplótipo na região, conforme mostrado na Tabela 1.

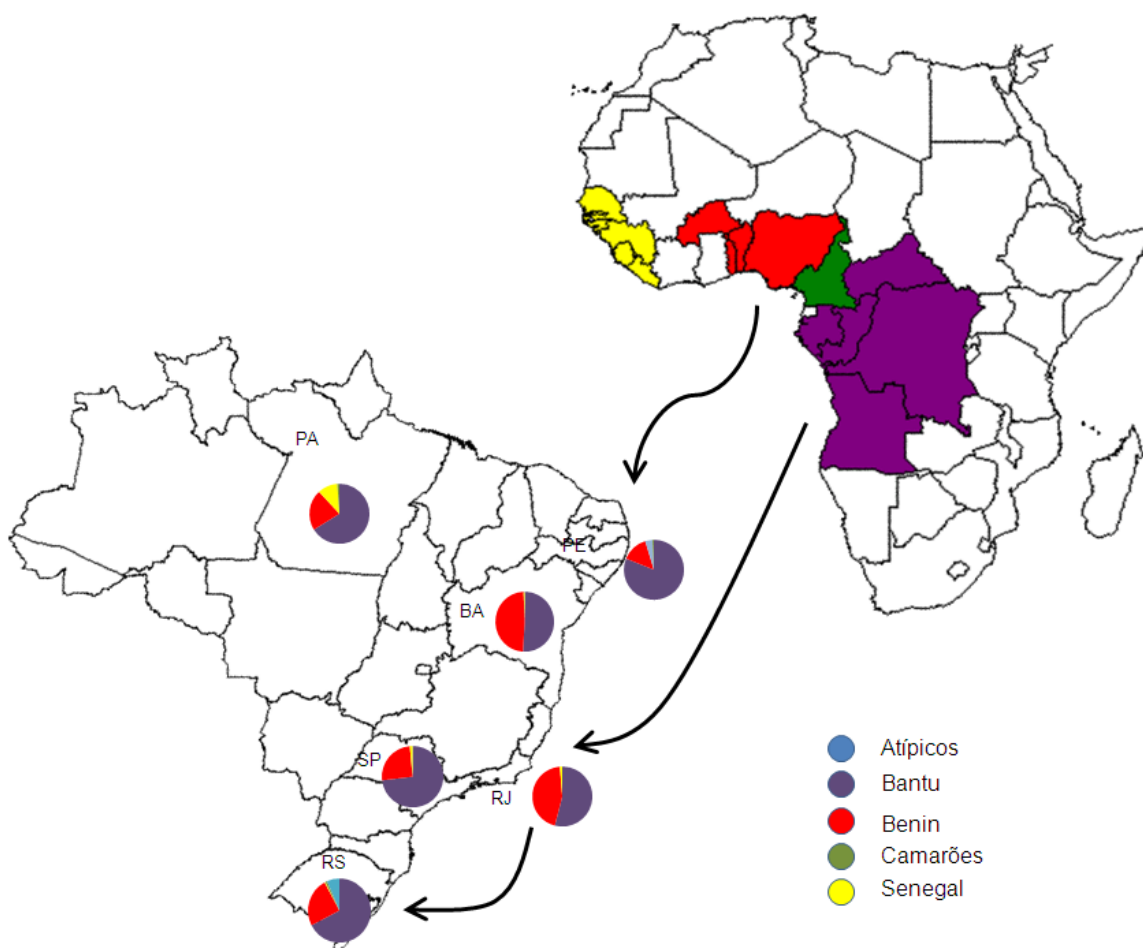


Figura 2: Dendograma mostrando os padrões de agrupamento das diferentes populações da América. O número 1 representa predominância de haplótipo Benin; número 2 representa predominância de haplótipo Bantu. Os países indicados com 1 e 2 são aqueles onde a frequência desses dois haplótipos é muito semelhante.

