

PESQUISA DENTRO DE BANCO DE DADOS DA ASSOCIAÇÃO DE BETA-TALASSEMIA E HEMOGLOBINAS VARIANTES.

SEARCH INSIDE DATABASE OF BETA-TALASSEMIA ASSOCIATION AND VARIANT HEMOGLOBIN.

SABINO, Ana Lara Julia. Pós-graduanda em Hematologia e Banco de Sangue na Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T. e-mail: sabino.analaraj@gmail.com

NAOUM, Paulo César. Doutor em Ciências pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Fundador e Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T. e-mail: a.c.t@terra.com.br

NAOUM, Flávio Augusto. Doutor em Medicina Interna pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Coordenador de Tutorias da Faculdade de Medicina Faceres e Diretor-Clinico da Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T. e-mail: a.c.t@terra.com.br

RESUMO

As hemoglobinopatias são um grupo de patologias relacionadas a molécula de hemoglobina, no qual entram: talassemias, doença falciforme e hemoglobinas variantes. As talassemias são decorrentes ao desequilíbrio entre alguma das globinas, α ou β , que dão suas características clínicas de acordo com a concentração do desequilíbrio. Já as hemoglobinas variantes se devem alguma troca de aminoácido durante a síntese proteica que podem alterar a funcionalidade da molécula. Através de banco de dados, como o UniProt e Ensembl, foi possível verificar as proteínas alteradas bem como estudos realizados para mostrar sua patologia e em sua grande maioria sempre associando a beta-talassemia com alguma hemoglobina variante, sendo assim deixando elucidado a dificuldade neste tipo de diagnóstico.

Palavras-Chaves: Beta talassemia; Hemoglobinas Variantes; Hemoglobinopatias

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are a group of pathologies related to hemoglobin molecule, which include: thalassemia, sickle cell disease and variant hemoglobins. Thalassemia is due to the imbalance between any of the globins, α or β , which give their clinical characteristics according to the concentration of the imbalance. Variant hemoglobins, on the other hand, owe some amino acid exchange during protein synthesis that may alter the functionality of the molecule. Through a database, such as UniProt and Ensembl, it was possible to verify the altered proteins as well as studies carried out to show their pathology and mostly always associating beta-thalassemia with some variant hemoglobin, thus clarifying the difficulty in this type diagnostic.

Keywords: Beta thalassemia; Variant Hemoglobins; Hemoglobinopathies

1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são um grupo de patologias que acometem, principalmente, a molécula de hemoglobina sempre caracterizando um tipo de anemia. Entre esse grupo, entra as seguintes doenças: talassemias, anemia falciforme e hemoglobina instáveis. (NAOUM e BONINI-DOMINGOS, 2007)

As hemoglobinas (Hb) são proteínas globulares na forma de tetrâmero formada por quatro cadeias de globinas e um grupo heme. Estão presentes dentro das células vermelhas do nosso sangue com a função de transporte de oxigênio (O_2). (CORDERO, 2009).

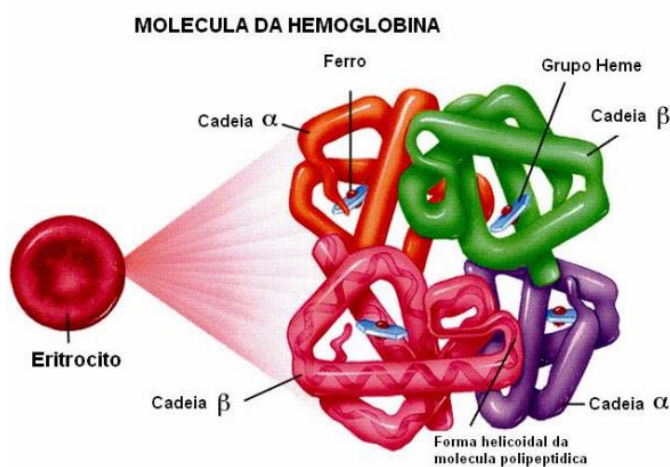


Figura 1. Hemoglobina

Fonte: CORDERO, 2009.

As talassemias são um grupo de anemias de características hereditárias, ou seja, são uma doença de caráter genético no qual a síntese das globinas se torna precária ou isenta. O distúrbio da produção destas proteínas torna a molécula de hemoglobina deficiente, tendo sempre a sobra de uma das globinas, seja a cadeia α ou β . (MELO-REIS *et al*, 2006).

As globinas que constituem a hemoglobina variam de acordo com as fases ontogênicas. Na fase embrionária há três tipos de hemoglobinas: Gower-1 ($\zeta^2\varepsilon^2$); Portland ($\zeta^2\gamma$) e por fim a Gower-2 ($\alpha^2\varepsilon^2$). Na fase fetal ocorre o início a síntese de hemoglobina A ($\alpha^2\beta^2$) e a Fetal ($\alpha^2\gamma^2$) e na fase pós-natal são sintetizadas as seguintes hemoglobinas: A ($\alpha^2\beta^2$), A2 ($\alpha^2\delta^2$), além de uma pequena concentração de Fetal (0-1%) (NAOUM, 2010)

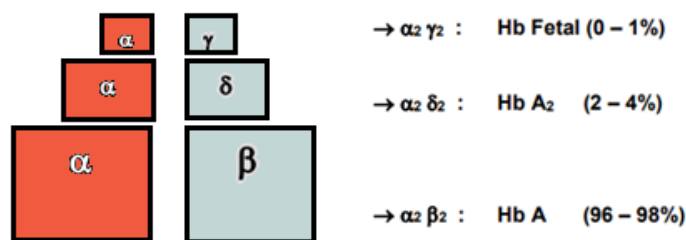


Figura 2. Equilíbrio entre as globinas nas hemoglobinas normais

Fonte: Adaptado de NAOUM, P.C. Eletroforese, pg. 31, 2010

A síntese de hemoglobinas é um sistema extremamente controlado. As globinas do tipo alfa (α e ζ) se localizam no cromossomo 16 em seu braço curto e as do tipo beta ficam no cromossomo 11 (β , δ e ϵ). (NAOUM, 2010)

Nas talassemias não é controlado a síntese de globinas o que limita as hemoglobinas completas dentro das hemácias assim fornecendo uma das principais características da anemia: a microcitose e hipocromia. O restante de uma das globinas que é sintetizada normalmente fica depositada dentro do eritrócito, fazendo com que sua vida celular fique diminuída gerando a característica hemolítica da anemia. A talassemia beta menor é definida pela alteração na síntese das globinas β , sendo caracterizada como β^+ quando há uma pequena taxa de produção e β^0 quando não há síntese da globina. (BACHA, 2012)



Figura 3. Alterações Eritrocitárias na Beta Talassemia Menor

Fonte: AC&T

A β -talassemia apresenta um padrão de herança autossômico recessivo, por mais que há relatos de sua forma dominante. Este tipo de anemia hereditária está mais focado em

mutações pontuais, sejam elas inserções, trocas ou deleções no gene *HBB*. (COMINAL, 2015).

As hemoglobinas variantes são caracterizadas por alterações pontuais na cadeia de proteínas que podem ou não alterar a sua funcionalidade. Essas mutações podem interferir no tetrâmero durante a oxigenação. (NAOUM e BONINI-DOMINGOS, 2007)

Como as hemoglobinas variantes podem estar associadas a beta-talassemia o diagnóstico é difícil já que nem sempre se existem conhecimento técnico-científico sobre as hemoglobinopatias e a falta de entendimento para poder relacionar a clínica com os resultados laboratoriais. (NAOUM e BONINI-DOMINGOS, 2007; CHINELATO-FERNANDES e BONINI-DOMINGOS, 2006)

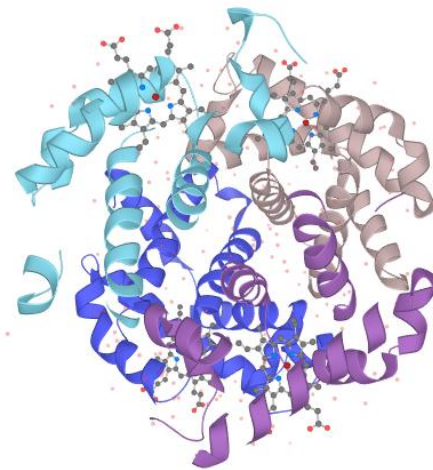


Figura 4. Proteína normal sequenciada pelo gene *HBB*

Fonte: Banco de Dados - UNIPROT, 2019.

A distribuição das talassemias, atualmente, é mundial. No passado, a distribuição ficava concentrada nas áreas tropicais e subtropicais, visto que eram um fator de proteção contra a malária, por conta das alterações eritrocitárias e a exposição do dano oxidativo. Devido a migração, ocorreu a miscigenação e os traços talassêmicos, como os portadores silenciosos, ficaram presentes em novas áreas como: norte da Europa e no continente Americano (WAGNER *et al*, 2005).

O diagnóstico das hemoglobinopatias é complexo, pois é necessário seguir uma série de processos para obter um bom resultado: Primeiramente, quando há a suspeita tem a necessidade de olhar todo o histórico do paciente (clinicamente e laboratorialmente). A primeira fase laboratorial deste diagnóstico leva em consideração quatro processos: (AC&T)

1. Eritrograma (dando devida atenção à: hemoglobina, VCM e HCM)
2. Morfologia eritrocitária
3. Eletroforese de Hemoglobina (pH alcalino): Separa as principais genótipos de Hb
4. Teste de resistência osmótica
5. Quando não realizada o número 3, realiza-se a HPLC (Cromatografia de Camada Líquida de Alta Performance) (AC&T)

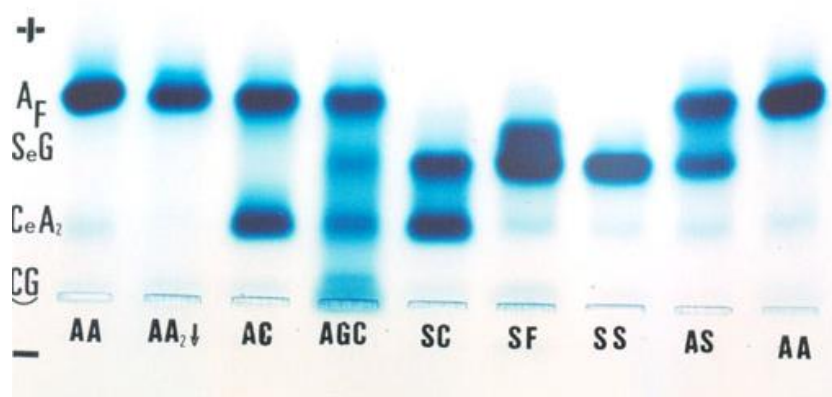


Figura 5. Fracionamento de vários genótipos de hemoglobinas em eletroforese feita em agarose alcalina pH 9,0.

Fonte: AC&T

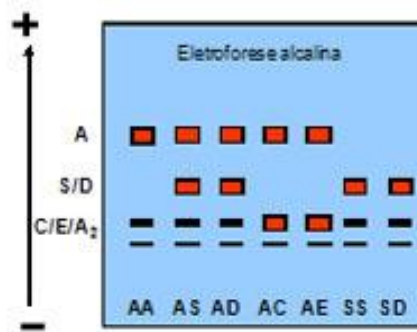


Figura 6. Ilustração da Eletroforese de Hemoglobina em pH alcalino

Fonte: AC&T

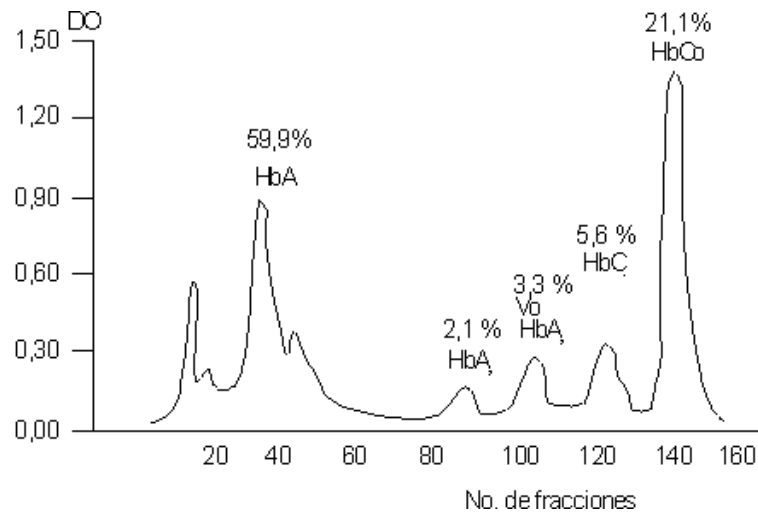


Figura 7. Cromatograma de um hemolisado de HbAC e uma variante de HbA2. Absorção inicial de choque: imidazol-HCl 0,02 mol / L-KCN 0,01% (p / v) pH 6,7. Absorção de choque limitante: 0,02 mol de imidazol-HCl / L-KCN 0,01% (p / v) -NaCl 0,08 mol / L pH 6,7.

Fonte: Llano *et al*, 1998

A segunda fase é feita para o confirmamento de algumas hemoglobinas variantes, então realiza-se:

1. Eletroforese em agarose ácida: Já que é específica para alguns tipos de Hb variantes mais lentas do que a Hb A
2. Eletroforese alcalina quantitativa: Usada mais para a quantificação de Hb A2
3. Pesquisa intraeritrocitária de Hb H;
4. Contagem de reticulócitos. (Hemoglobinopatias - Site desenvolvido pela AC&T)

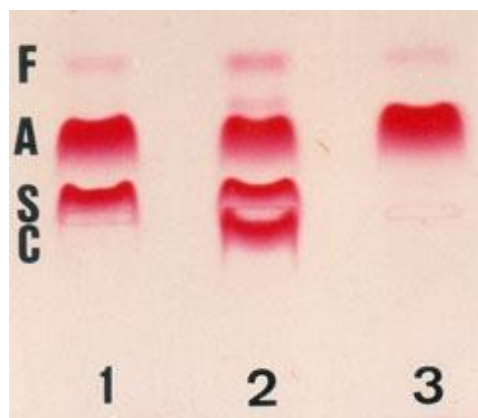


Figura 7. Eletroforese em agarose ácida: (1) Hb AS; (2) Hb ASC e (3) Hb AA.

Fonte: AC&T

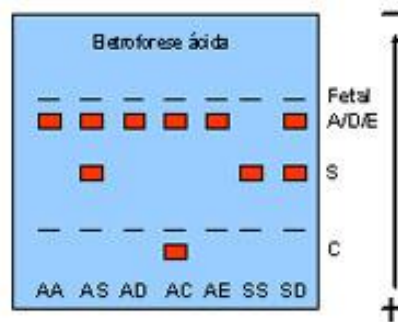


Figura 8. Ilustração da Eletroforese de Hemoglobina em pH ácido

Fonte: AC&T

A terceira fase do diagnóstico é reservada para as hemoglobinas raras:

1. Pesquisa de corpos de Heinz;
2. Testes de precipitação de Hb Instáveis;
3. Dosagem de metaemoglobina;
4. Eletroforese de Focalização Isoelétrica: É uma análise muito sensível, onde até as variações próximas ficam nítidas
5. Biologia Molecular. (AC&T)

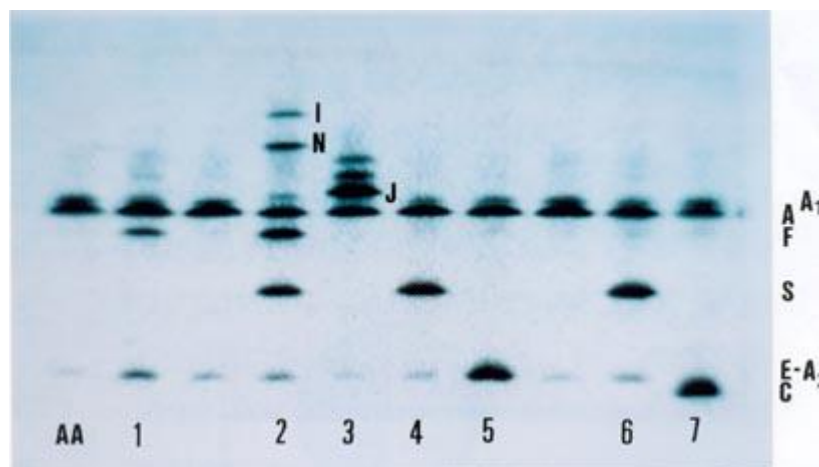


Figura 9. IEF de hemoglobinas variantes raras.

Fonte: AC&T

2. OBJETIVOS

Reunir o maior número de dados para melhor esclarecer à relação entre beta-talassemia intermédia e menor com as hemoglobinas instáveis. Verificar se há ou não maior prejuízos para os portadores, bem como um bom diagnóstico laboratorial.

3. METODOLOGIA

Primeiramente, verificou-se a presença do gene *HBB* no banco de dados NCBI. Após pesquisas conseguiu-se localizar as variantes naturais das proteínas pelo banco de dados UNIPROT. Continuou-se a utilizar o UNIPROT para entrar no banco de dados ExPasy para saber mais sobre cada variação, como a localização na proteína onde ocorreu a mutação. No Ensembl conseguimos localizar sobre os fenótipos 3D das variante naturais e por fim conseguimos reunir dados importantes sobre as citações de cada variante ligando com o fenótipo.

4. RESULTADOS

4.1 Gene *HBB*

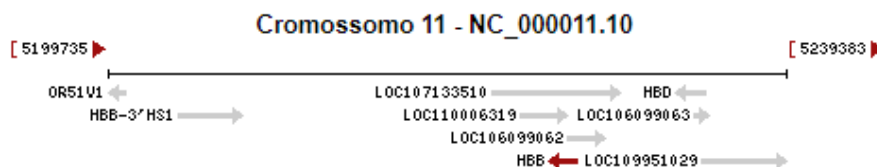


Figura 5. Cromossomo 11 e localização do gene *HBB*

Fonte: NCBI, 2019.

A seguir, a sequência de nucleotídeos do *HBB* achada no NCBI

>NC_000011.10:c5227071-5225466 Homo sapiens chromosome 11, GRCh38.p12
Primary Assembly

ACATTTGCTTCTGACACAACACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGGT
GCATCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAAC
GTGGATGAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGTTGGTATCAAGGTTACAAGAC
AGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCATGTGGAGACAGAGAAGACTCTTGG
GTTTCTGATAGGCACTGACTCTCTCTGCCTATTGGTCTATTTTCCCACCCTTAGGCT
GCTGGTGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCA

CTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAGGCTCATGGCAAGAAAGTGCT
 CGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCC
 AACTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGG
 TGAGTCTATGGGACGCTTGATGTTTTCTTTCCCCTTCTTTTCTATGGTTAAGTTCAT
 GTCATAGGAAGGGGATAAGTAACAGGGTACAGTTTAGAATGGGAAACAGACGAA
 TGATTGCATCAGTGTGGAAGTCTCAGGATCGTTTTAGTTTCTTTTATTTGCTGTTC
 ATAACAATTGTTTTCTTTGTTTAATTCTTGCTTTCTTTTTTTTTCTTCTCCGCAATT
 TTTACTATTATACTTAATGCCTTAACATTGTGTATAACAAAAGGAAATATCTCTGA
 GATACATTAAGTAACTTAAAAAAAACCTTACACAGTCTGCCTAGTACACTACTA
 TTTGGAATATATGTGTGCTTATTTGCATATTCATAATCTCCCTACTTTATTTTCTTT
 TATTTTTAATTGATACATAATCATTATACATATTTATGGGTAAAGTGTAATGTTT
 TAATATGTGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAATTTTAAA
 AAATGCTTTCTTCTTTTAATACTTTTTTGTATCTTATTTCTAATACTTTCCCTA
 ATCTCTTTCTTTCAGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTTGCACCATTC
 TAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCAATATCTCTGCATAT
 AAATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTACTGATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGC
 AGCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATT
 ATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTTCATACCTCTTATCTTCCTC
 CCACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAG
 AATTCACCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAA
 TGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAA
 AGGTTCCCTTTGTTCCCTAAGTCCAATACTAACTGGGGGATATTATGAAGGGCC
 TTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGC

Fonte: NCBI, 2019.

4.2 Variantes Naturais do gene *HBB*

Dentro do banco de dados UNIPROT.org foi possível localizar quatro variantes naturais dentro da proteína normal do gene *HBB* que são por trocas pontuais de um determinado aminoácido.

Tabela 1. Alterações da proteína produzida pelo *HBB*

Alterações da proteína produzida pelo gene <i>HBB</i>		
Nome da Variante	Posição Proteica	Troca de Aminoácidos
VAR_002907	27	Glutamato → Lisina

VAR_010145	115	Leucina → Prolina
VAR_003037	116	Alanina → Aspartato
VAR_003056	127	Valina → Glicina

Com base na tabela acima, destacamos na sequência proteica normal onde acontece as mutações supracitadas.

> NP_000509.1 beta da subunidade da hemoglobina [Homo sapiens]

MVHLTPEEKSAVTALWGKVNVDVGG**E**ALGRLLVVYPWTQRFFESFGDLST
PDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLAHDNLKGTAFATLSELHCDKLHVDPENFRLL
GNVLVCV**L**AHHFGKEFTPP**V**QAAYQKVVAGVANALAHKYH

*Em amarelo: Local onde ocorre a primeira variação;

*Em verde: Local onde ocorre a segunda mutação;

*Em azul: Local onde ocorre a terceira variação;

*Em rosa: Local onde ocorre a quarta mutação;

Tabela 2. Fenótipos produzidos pelas variantes naturais do *HBB*

Fenótipos das variantes naturais da proteína do <i>HBB</i>	
Varição Natural	Fenótipo Adquirido
VAR_002907	β-Talassemia / HbE / Doença da HbE / Resistência à malária / HbT
VAR_010145	β-Talassemia / Hb Brécia / Hb Durham
VAR_003037	Hemoglobinopatias
VAR_003056	β-Talassemia / Hb Beirut / Hb Hofu / Hemoglobinopatias

Fonte: Uniprot, 2019.

5. DISCUSSÃO

5.1 VAR_002907

Esta variação foi descrita, por algum dos seus fenótipos, em 36 artigos, desde 1961 até 2017 e foram utilizados os mais recentes para a discussão, e possui 2505 genótipos isolados. Grande maioria destes projetos são focados na resistência à malária visto que alguns autores discutem que esta parasitose moldou parte do genoma humano e o polimorfismo é um ponto alto de grande parte destes projetos. Também tem alguns artigos com foco nas hemoglobinas instáveis, no caso a HbE e HbT. A maioria dos trabalhos que tem ligação com a talassemia do tipo β foram focados com a relação da HbE, grande parte fala sobre pesquisas realizada no ocidente e com o comparativo do local da variação (codón 27) já que o mesmo da hemoglobina instável. (OHASI *et al*, 2004; FLATZ *et al*, 2004; MANJURANO *et al*, 2015; LELLIOT *et al*, 2015; GELABERT *et al*, 2017; ENSEMBL)

5.2 VAR_010145

A variação 010145 possui apenas um genótipo isolado e aparece em 6 citações onde todos falam sobre a mutação no codón 115 onde temos as alterações que nos levam para as hemoglobinas instáveis, Hb Durham e Hb Brescia, todos os estudos são na parte ocidental do mundo com poucas relações com o continente americano. Em suma, os artigos falam sobre as características clínicas destas mutações: Anemia hemolítica moderada, com esplenomegalia e formações de corpos de Heinz sendo caracterizadas como uma heterozigose de beta-talassemia. A Hb Brescia foi analisada e a mutação interfere na molécula de hemoglobina nos contatos das globinas que dificulta a formação do dímero alfa, levando a instabilidade da molécula. (KIM *et al*, 2001; WEINSTEIN *et al*, 2000; CÜRÜK *et al*, 1994; CASTRO *et al*, 1994; MURRUS *et al*, 1991; ENSEMBL)

5.3 VAR_003037

Esta variação possui dois genótipos isolados e só é mencionada em dois artigos, onde ambos falam sobre duas hemoglobinas instáveis diferentes, a Hb Roma e Hb HK. A Hb Roma possui uma maior afinidade com o oxigênio, mas os exames laboratoriais apresentam apenas discreta hipocromia e microcitose. Já a Hb HK foi estudada em uma família Tcheca, onde a mãe e filha possuíam esta variante que foi localizada através de mapeamento genético, a presença dessa hemoglobina HK resulta em um tipo dominante de beta-talassemia onde temos a anemia moderada, reticulocitose, células em alvo, corpos de Heinz e esplenomegalia, as pacientes tiveram um aumento na síntese de hemoglobina fetal. (DIVOKY *et al*, 1993; MANCONI *et al*, 2009; ENSEMBL)

5.4 VAR_003056 127

A variação 003056 possui apenas um genótipo isolado e foi citada em 14 artigos distintos, publicados desde 1968 até 2003 e os mais recentes foram utilizados e vários falam sobre a Hb Neapolis onde foi feito estudos para analisar a sua afinidade com o oxigênio, que é normal, mas mostra clínicas associadas a beta-talassemia. Os estudos voltados para a Hb Beirut foram para mostrar a importância da HPLC reversa para conseguir localizar substituições de caráter neutro para o melhor entendimento das mutações genéticas humanas. Já os estudo com a Hb Hofu mostram que seu aumento de concentração e a diminuição da Hb A fazem com que o paciente desenvolva uma associação com a beta-talassemia, mas de maneira leve. (MOGHIMI *et al*, 2003; PEGANO *et al*, 1996; PANDE *et al*, 1995; DIVOKY *et al*, 1992; ENSEMBL)

6. CONCLUSÃO

Todas as variações têm a presença de algum tipo de hemoglobina instável que está ligado ao fator beta-talassemia, onde pacientes do mundo todo sempre tiveram sintomas mas de formas leves à moderadas. Mostrando o quanto o diagnóstico é difícil, pois são hemoglobinas instáveis pouco descritas, a não ser a Hb E que já bem caracterizada. Então, sendo assim, concluí-se que existe certa dificuldade em diagnosticar beta-talassêmicos associados com hemoglobinas instáveis e se torna indispensável um bom conhecimento técnico-científico sobre técnicas específicas para um bom diagnóstico, como: cromatografias, eletroforese de hemoglobinas e mapeamentos genéticos se necessários.

REFERÊNCIAS

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, Casos clínicos de citologia (imagens) Acesso em 13 de Julho de 2019. Disponível em <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/casos_clinicos/citologia/citopra tica3.pdf>

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, Hemoglobinopatias. Acesso em 15 de Julho de 2019. Disponível em <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/>>

BACHA, F.C.L. Atlas citológico de conclusão do curso de citologia clínica e laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP, 2012. Acesso em 13 de Julho de 2019. Disponível em <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/he mato24.pdf>

CASTRO, C.M; DEVLIN, B; FLEENOR, D.E; LEE, M.E; KAUFMAN, R.E. A novel beta-globin mutation, beta Durham-NC [beta 114 Leu --> Pro], produces a dominant thalassemia-like phenotype. *Blood*, v. 83, n. 4, p. 1109-1116, 1994.

CHINELATO-FERNANDES, Ana R .; DOMINGOS, Claudia RB. Metodologias laboratoriais para o diagnóstico de variantes de hemoglobinas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, p. 65-67, março de 2006.

COMINAL, Mutações causadoras de beta-talassemia em Ribeirão Preto – SP: Identificação e correlação com o fenótipo da doença.. 2015. Dissertação para título de Mestrado - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

CORDERO, E.A.A. Avaliação imunogenética de pacientes com anemia falciforme. Tese de Doutorado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2009.

CÜRÜK, M.A; MOLCHANOVA, T.P; POSTNIKOV, Y.U.V; POBEDIMSKAYA, D.D; LIANG, R; BAYSAL, E; KOLODEY, S; SMETANINA, NS; TOKAREV, Y.U.N; RUMYANTSEV, A.G. Beta-thalassemia alleles and unstable hemoglobin types among Russian pediatric patients. *American Journal of Hematology*, v. 46, n.4, p. 329-332, 1994.

DIVOKY, V; BISSÉ, E; WILSON, J.B; GU, L.H; WIELAND, H; HEIRICH, I; PRIOR, J.F; HUISMAN, T.H. Heterozygosity for the IVS-I-5 (G --> C) mutation with G --> A change at codon 18 (Val --> Met; Hb Baden) in cis and T --> G mutation at codon 126 (Val --> Gly; Hb Dhonburi) in trans result in a thalassemia intermedia. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1180, n. 2, p.172-179, 1992.

DIVOKY, V; SVOBODOVA, M; INDRAK, K; CHROBAK, L; MOLCHANOVA, T.P; HUISMAN, T.H. Hb Hradec Kralove (HK) or alpha 2 beta 2 115(G17) Ala --> Asp, a severely unstable hemoglobin variant resulting in a dominant beta-thalassemia trait in a Czech family. *Hemoglobin*, v.17, n.4, p.314-328, 1993.

FLATS, G; SANGUANSEMSRI, T; SENGCHANH, S; HORST, D; HORST, J. The "hot-spot" of Hb E [beta 26 (B8) Glu --> Lys] in Southeast Asia: beta-globin anomalies in the Lao Theung population of southern Laos. *Hemoglobin*, v.28, n.3, p.197-294, 2004.

GELABERT, P; OLALDE, I; DE-DIOS, T; CIVIT, S; LALUEZA-FOX, C. Malaria as weak selective force in ancient Europeans. *Scientific Reports*, v.7, n.1, p.1377, 2017.

KIM, J.Y; YANG, S.H; JOO, S.I; LEE, Y.J; RA, E.K; KIM, E.C; CHO, H.I. A Korean family with dominantly inherited beta-thalassemia due to Hb Durham-N.C/Brescia. Hemoglobin, v. 25, n.1, p.79-89, 2001

LELLIOTT, P.M; MCMORRAN, B.J; FOOTE, S.J; BURGIO, G. The influence of host genetics on erythrocytes and malaria infection: is there therapeutic potential?. Malaria Journal, 14:289, 2015.

LLANO, J.C; GONZÁLEZ, M.C; CALCINES, P.C.H. Separación de hemoglobina A² y hemoglobina C por cromatografía en carboximetilelulosa (CM-52) con amortiguador imidazol-HCl-KCN-NaCl. Rev. Cubana Invest Biomed; v. 17 n. 3, p. 234, 1998.

MANCONI, B; DE ROSA, M.C; CAPPABIANCA, M.P; OLIANAS, A; CARELLI ALINOVI, C; MASTROPIERO, F; PONZINI, D; AMATO, A; PELLEGRINI, M. A new beta-chain haemoglobin variant with oxygen affinity: Hb Roma [beta 115(G17) Ala --> Val]. Biochimica et Biophysica Acta, v.1800, n.3, p.327-335, 2009.

MANJURANO, A; SEPULVEDA, N; NADJM, B; MTOV, G; WANGAI, H; MAXWELL, C; OLOMI, R; REYBURN, H; RILLEY, E.M; DRAKELEY, C.J; CLARK, T.G. African glucose-6-phosphate dehydrogenase alleles associated with protection from severe malaria in heterozygous females in Tanzania. Plos Genetics, v. 11, n. 2, 2015.

MELO-REIS, Paulo R. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção de anemias hereditárias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. , São José do Rio Preto, v. 28, n. 2, p. 149-152, junho de 2006.

MOGHIMI, B; YAVARIAN, M; OBERKANINS, C; AMINI, S.S; KHATAMI, S; ROUHI, S; KAHRIZI, K; NAJMBADI, H. Hb Dhonburi (Neapoplis) [beta126(H4)Val --> Gly] identified in a family from northern Iran. Hemoglobin, v.28, n.4, p.353-356, 2003.

MURRUS, S; PODDIE, D; SCIARRATA, G.V; AGOSTI, S; BAFFICO, M; MELEVENDI, C; PIRASTU, M; CAO, A. A novel beta-globin structural mutant, Hb Brescia (beta 114 Leu-Pro), causing a severe beta-thalassemia intermedia phenotype. Human Mutations, v.1, n.2, p.124-128, 1991.

NAOUM, P.C. ELETROFORESE. Ed.1: Santos ,2010.

NAOUM, P.C; BONINI-DOMINGOS, Claudia R.. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 226-228, Sept. 2007

NCBI: Banco de Dados. Acesso em 16 de Julho de 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000011.10?report=fasta&from=5222166&to=5229620>

OHASHI, J; NAKA, I; PATARAPOTIKUL, K; HANANANATACHAI, H; BRITTERNHAM, G; LOOAREESUWAN, S; CLARK, A.G; TOLUNAGA, K. Extended linkage disequilibrium surrounding the hemoglobin E variant due to malarial selection. American Journal of Human Genetics, v. 74, n.6, p. 1198-1208, 2004.

PAGANO, L; CARBONE, V; FIORETTI, G; VIOLA, A; BUFFARDI, S; RAMETTA, V; DESICATO, S; PUCCI, P; DE ROSA, C. Compound heterozygosity for Hb Lepore-Boston and Hb Neapolis (Dhomburi) [beta 126 (H4) Val --> Gly in a patient from Naples, Italy. Hemoglobin, v.21, n.1, p. 1-15, 1996.

PANDE, P.L; PRAKASH, S; TIWARY, R.S; KAZANETZ, E.G; LEONOVA, J.Ye; HUIIMAN, T.H. Beta-thalassemia intermedia in an Indian female with the Hb Hofu [beta126 (H4) Val --> Glu]-beta zero-thalassemia [codons 8/9 (+G)] combination. Hemoglobin, v.19, n.5, p.301-326, 1995.

ROCHA, L.B.S; MARTINS, M.F; GONÇALVES, R.P. Distribuição das mutações da beta-talassemia em Fortaleza, Ceará.. J. BRAS. PATOL. MED. LAB. v. 46. n. 6, p. 437 - 441, 2010.

UNIPROT.ORG: Banco dados, 2018. Acesso em 16 de Julho de 2019. Disponível em <<https://www.uniprot.org/locations/>>

WAGNER, S.C. *et al* . Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 27, n. 1, p. 37-42, Mar. 2005

WEB EXPASY BIOINFORMATICS RESOURCE PORTAL: Banco de dados. Acesso em 16 de Julho de 2019. Disponível em <https://web.expasy.org/variant_pages/VAR_002907.html>

WEINSTEIN, B.I; PLASESKA-KARANFILSKA, D; EFREMOV, G.D. Hb Saint Etienne or Hb Istanbul [β 92(F8)His-->Gln] found in an Argentinean family. Hemoglobin, v.24, n.2, p.142-152, 2000.