

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

Gabriela Waskow

**Variabilidade Genética dos Grupos
Sanguíneos na População Brasileira**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2018**

Gabriela Waskow

Variabilidade Genética dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Dra. Silvana de Almeida
Coorientadora: Dra. Marilu Fiegenbaum

**Porto Alegre
2018**

Catálogo na Publicação

Waskow, Gabriela

Variabilidade Genética dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira / Gabriela Waskow. -- 2018. 64 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Biociências, 2018.

Orientador(a): Silvana Almeida ; coorientador(a): Marilu Fiegenbaum.

1. Genética. 2. Grupos sanguíneos. I. Título.

INSTITUIÇÃO (ÕES) E FONTE (S) FINANCIADORA (S):

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA);

Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA;

Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);

Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN);

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Agradeço os meus pais,

Anselmo e Giovane pelo suporte, apoio e incentivo incondicional.

Meu pai, pelo equilíbrio e serenidade. A minha mãe, por semear em mim o constante desejo por “um algo a mais”. E meu irmão, Richard, pela cumplicidade, amizade e por me responsabilizar inerentemente em ser exemplo, como primogênita, o que invariavelmente me instigou a isso.

Pelas incontáveis argumentações com meu Engenheiro predileto, e também noivo Ricardo, entre Exatas X Biológicas, as quais me fazem “ver” a Ciência de diversos ângulos, e crescer como profissional.

As minhas avós, que me ensinam sobre valores.

Amigos, em especial a amiga, colega e parceira Mirelen, Obrigada!

A esta Universidade, PPGBio e as minhas orientadoras Silvana e Marilu, por abrirem as portas profissionais e científicas, e também pela confiança dedicada.

Sou grata e admiro as “musas” da Genética e Biologia Molecular, e óbvio, a “musa” da Hematologia e Hemoterapia da UFCSPA!

As Vampiretes!

E por fim, aos meus inspiradores literários: Richard Dawkins e Dan Brown. Seja pela ciência ou ficção, são imprescindíveis aos meus anseios como Pesquisadora.

Dedico este trabalho aos amores da minha vida:

meus pais, meu irmão e ele!

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS	5
2. LISTA DE FIGURAS E TABELAS	6
3. RESUMO.....	7
4. ABSTRACT	8
5. INTRODUÇÃO	10
6. OBJETIVO.....	19
7. MANUSCRITO	20
8. DISCUSSÃO	40
9. CONCLUSÕES	44
10.REFERÊNCIAS.....	45
11.ANEXO I.....	48
12.CURRÍCULO LATTES.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ISBT - *International Society of Blood Transfusion*

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*

RTH - *Reação Transfusional Hemolítica*

DHRN - *Doença Hemolítica do Recém-nascido*

SLC14A1 - Solute Carrier Family 14, Member 1

ACKR1 - Atypical Chemokine Receptor 1

GYPA - Glycophorin A

GYPB - Glycophorin B

GYPE - Glycophorin E

SLC4A1 - Solute Carrier Family 4, Anion Exchanger, Member 1

IBGE - *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*

PNAD - *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios*

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Ilustração da membrana eritrocitária.

Figura 2: Cor ou raça (Brasil – 2015).

Figura 3: Triângulo de proporções genômicas de ancestralidade africana, europeia e ameríndia.

Tabela 1: Cor ou Raça da População Brasileira por Região - IBGE 2010.

RESUMO

O Brasil é um dos países mais miscigenados do mundo e teve sua heterogeneidade formada por três principais ondas migratórias: primeiro a chegada dos portugueses na colonização em 1500; segundo, o tráfico de escravos africanos do século XVI até o XIX; e terceiro, a chegada de mais de 5 milhões de imigrantes europeus e do Oriente Médio; além da influência de nativos ameríndios. Essa diversidade resulta em variações genéticas nas distintas regiões brasileiras, inclusive variantes de antígenos de grupos sanguíneos atingiram diferentes distribuições em cada população, impactando diretamente na hemoterapia. Assim, o presente estudo objetivou avaliar as frequências alélicas dos principais antígenos eritrocitários dos sistemas Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644), avaliar a influência da classificação étnica, região geográfica de origem e ancestralidade genética previamente determinada, em uma amostra do Nordeste, Norte, Sudeste e Sul do Brasil. Um total de 1020 indivíduos brasileiros foram genotipados para os polimorfismos citados acima, por PCR em tempo real, utilizando sondas de hidrólise. Todos os genótipos estudados tiveram mais de 50% de ancestralidade europeia, exceto o homocigoto *FY*02N.01/FY*02N.01* (32%), que resulta no fenótipo nulo do grupo sanguíneo Duffy. Os indivíduos com o alelo *FY*02N.01*, tiveram maior ancestralidade africana ($p < 0.001$). O alelo *DI*01*, do grupo sanguíneo Diego, foi mais frequente no norte (5%) e esta também foi a região com maior proporção de ameríndios. Quando avaliada a variabilidade interpopulacional com os dados do Projeto 1000 Genomas, observamos que a maior diferenciação foi entre cada região brasileira e a população EAS. Além disso, as variantes rs2814778 ($F_{ST}=0.660$) e rs2285644 ($F_{ST}=0.930$) dos grupos sanguíneos Duffy e Diego, respectivamente, foram as que mais contribuíram para determinação da diversidade populacional. Este conjunto de variantes de grupos sanguíneos foi pela primeira vez analisado em 4 regiões brasileiras, e esses dados permitem concluir que em uma população com altos níveis de diversidade genética como a nossa, deve-se ter cautela na generalização de que a cor reflete a ancestralidade, pois essa associação está se dissipando com o tempo, e

entender essa heterogeneidade tem relevantes implicações na busca por hemocomponentes compatíveis na medicina transfusional.

ABSTRACT

Brazil is one of the most miscegenated countries in the world and had its heterogeneity formed by three migratory waves: first the arrival of Portuguese in the colonization in 1500; second, the trafficking of African from the sixteenth to the nineteenth century; and third, the arrival of more than 5 million immigrants from Europe and Middle East; besides the influence of native Amerindians. This diversity results in genetic variations in different Brazilian regions, including variants of antigens blood groups reached different distributions in each population, directly impacting hemotherapy. Thus, present study aimed to evaluate the allelic frequencies of the major erythrocyte antigens of Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644) blood groups, to evaluate the influence of the ethnic classification, geographic region of origin and previously determined genetic ancestry in a sample from the Northeast, North, Southeast and South of Brazil. A total of 1020 Brazilian individuals were genotyped for the above-mentioned polymorphisms by real-time PCR using hydrolysis probes. All genotypes studied had more than 50% of European ancestry, except the homozygote *FY*02N.01/FY*02N.01* (32%), which results in the null phenotype of Duffy blood group. Individuals with the *FY*02N.01* allele had highest African ancestry ($p < 0.001$). The *DI*01* allele, of Diego blood group, was more frequent on North (5%) and this was also the region with the greatest proportion of Amerindians. When interpopulation variability was evaluated with data from 1000 Genomes Project, we observed that the greatest differentiation was between each Brazilian region and the EAS population. In addition, the variants rs2814778 ($F_{ST}=0.660$) and rs2285644 ($F_{ST}=0.930$) of the Duffy and Diego blood groups, respectively, contributed the most to population diversity. This set of blood groups variants was first analyzed in 4 Brazilian regions, and these data allow us conclude that in a population with high levels of genomic diversity such as ours, caution is necessary in the generalization that color reflects ancestry, since this association is dissipating over time, and

understanding this heterogeneity has relevant implications in finding compatible blood units for transfusional medicine.

INTRODUÇÃO

GRUPOS SANGUÍNEOS

Segundo a ISBT, atualmente, estão descritos e reconhecidos 316 antígenos eritrocitários, distribuídos em 36 sistemas de grupos sanguíneos, codificados por 40 genes diferentes (1). Os grupos sanguíneos são caracterizados pela presença de antígenos na membrana eritrocitária (Figura 1), os quais também podem ser expressos em outros tecidos do organismo. Eles têm características funcionais definidas, sendo que um antígeno pode ter mais de uma função, atuando como proteínas estruturais, transportadoras, receptoras, moléculas de adesão, enzimáticas, participação no sistema complemento, entre outras (2).

Figura 1:

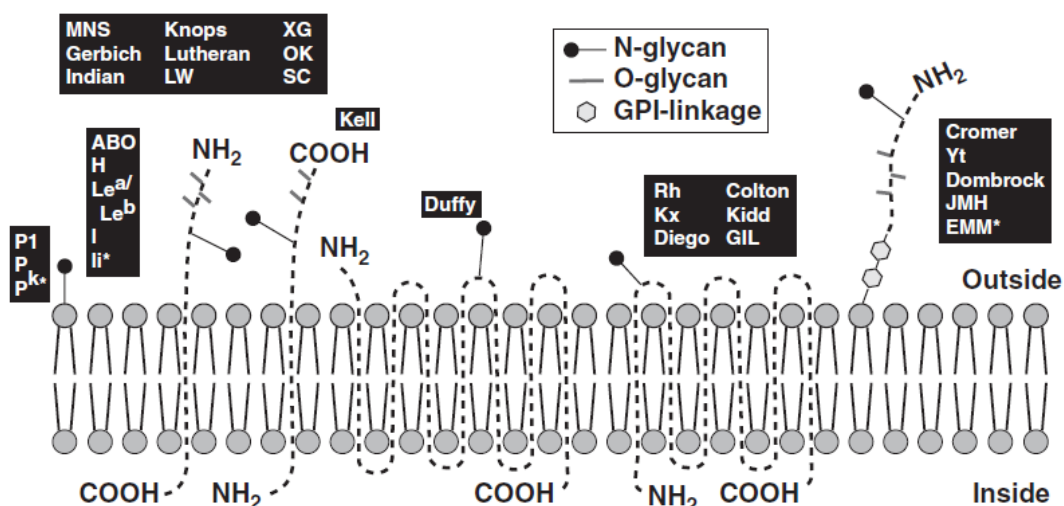


Figura 1: Ilustração da membrana eritrocitária. Reid, 2004 (3).

Os antígenos de grupos sanguíneos são estruturas macromoleculares herdadas geneticamente, e suas variações derivam, normalmente, de mutações de um único nucleotídeo (SNP), podendo também ter origem através de deleções, inserções ou recombinações gênicas (1). Para que eles pertençam ao mesmo grupo sanguíneo devem compartilhar características em comum como a estrutura

química, localização na membrana eritrocitária, funcionalidade e a codificação por um gene ou genes relacionados (4).

O primeiro grupo sanguíneo, ABO, foi descoberto e descrito em 1900 por Landsteiner (5) e somente 40 anos após o sistema Rh foi descoberto (6). Mesmo com esses avanços, as reações transfusionais ainda se mantinham presentes, e com o passar do tempo foram explicadas pela elucidação de outros grupos sanguíneos (6).

Os grupos sanguíneos estão diretamente relacionados com o desenvolvimento de reação transfusional hemolítica (RTH) e doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), além de outras complicações. Assim, têm impacto clínico significativo na prática hemoterápica (1), através do desencadeamento de processos de aloimunização que ocorrem devido a formação de anticorpos irregulares, também chamados de aloanticorpos, contra antígenos altamente imunogênicos como os do sistema ABO, seguido dos sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy e MNS (7, 8). A aloimunização depende fundamentalmente do antígeno, mas também da dose a qual o indivíduo foi exposto, fatores genéticos individuais, grau de imunogenicidade e incidência (que é variável em diferentes populações), aumentando o risco de reações a cada transfusão que um paciente é submetido (9).

Indivíduos politransfundidos como os portadores de anemia falciforme (10-12), anemia autoimune hemolítica, e anemia aplástica, além de pacientes talassêmicos (13), desenvolvem aloimunização com taxa relativamente alta, podendo chegar a 50%, o que compromete a segurança transfusional (14). Já para pacientes ocasionalmente transfundidos, estima-se que 1% é sensibilizado a cada unidade de hemácias transfundida (14). Por isso, para pacientes sabidamente aloimunizados, há a necessidade de transfusões sanguíneas antígeno compatíveis. Porém, os que são cronicamente transfundidos recebem o hemocomponente com maior compatibilidade possível (13, 15), devido a dificuldade em encontrar uma compatibilidade total pela alta variabilidade de antígenos em populações distintas (12, 13, 16). Ainda, a taxa de aloimunização

pode divergir em diferentes regiões ou países, devido a diferenças fenotípicas eritrocitárias entre doadores e receptores (14).

Grupo Sanguíneo Kell

Descoberto em 1946, foi nomeado em menção a Sra. Kelleher, paciente na qual a presença de anticorpos anti-Kell resultou em DHRN de seu filho. Desde esta descoberta, mais de 20 antígenos desse sistema já foram descritos com frequências diferentes em cada população (3). Esse sistema ocupa o terceiro lugar no *ranking* dos sistemas sanguíneos mais importantes transfusionalmente depois do ABO e Rh (3), pois é altamente imunogênico por causar RTH e DHRN, culminando em anemias severas, inclusive levando a morte do indivíduo (3, 17).

Com 19 éxons e mais de 21 Kb, o gene *KEL* está localizado no cromossomo 7 (7q33) e é muito polimórfico (3). Entre os vários alelos do locus, os codominantes *KEL*01* e *KEL*02* produzem os antígenos mais importantes do sistema, Kell (K) e Cellano (k), respectivamente (3), os quais diferem por um aminoácido, metionina por treonina na posição 193, devido a troca T>C na posição 698 do éxon 6 (rs8176058) (18). Sendo que o K é o antígeno que mais desencadeia reação imunológica (3), porém o alelo *KEL*02* é o mais frequente na maioria das populações (99%), presente em 100% dos africanos e 96% dos europeus (19).

Grupo Sanguíneo Kidd

Descoberto em 1951 ao detectar anticorpos maternos da Sra. Kidd produzidos durante a gravidez, direcionados contra hemácias de seu filho e causando DHRN fatal. Esta proteína a qual o anticorpo reagiu, foi chamada Jk^a e posteriormente foi descoberto seu antígeno antitético Jk^b e o Jk³ (3). Os antígenos desse sistema são codificados pelo gene *SLC14A1*, localizado no cromossomo 18q12.3 e organizado em 14 éxons. Os antígenos Jk^a e Jk^b derivam dos alelos *JK*01* e *JK*02*, respectivamente, ocasionados pelo SNP G>A na posição 838 (rs1058396), resultando em uma troca de aminoácido aspartato por

asparagina na posição 280 da proteína (3, 20). Além da DHRN, os antígenos desse sistema (principalmente Jk^a) são importantes causadores de RTH tardia, de forma branda até grave (21), sendo que o alelo *JK*01* está presente em 77% dos africanos e em 50% da população europeia (19).

Grupo Sanguíneo Duffy

Descoberto em 1950 com a presença de anticorpos no soro do Sr. Duffy, paciente hemofílico politransfundido, assim surgiu a denominação do primeiro antígeno Fy^a (3). Os antígenos Fy^a e Fy^b desse sistema são codificados pelos alelos codominantes *FY*01* e *FY*02*, respectivamente (22), no gene *ACKR1*, localizado em 1q21-q22 (23). Esses alelos diferem pelo SNP G>A na posição 125 (rs12075) (3, 22), produzindo uma troca de glicina por aspartato na posição 42 (3). Os antígenos deste grupo sanguíneo podem causar DHRN e RTH (3). Ainda, os determinantes antigênicos *FY*01* são frequentes nas populações asiáticas, mas pouco frequentes em afroderivados (3, 19, 24), sendo que 98% dos africanos é *FY*02*, também predominando este alelo em europeus com 60% de frequência (19).

Este grupo sanguíneo pode apresentar uma condição onde nenhum antígeno é expresso, o fenótipo nulo raro, que deriva da homozigose do SNP T>C na posição -67 (rs2814778), originando o alelo *FY*Null* ou *FY*02N.01*, geralmente observado em desequilíbrio de ligação com *FY*02*, impedindo a expressão de Fy^b nas hemácias (25). Essa mutação também foi encontrada para o alelo *FY*01*, mas é muito rara (26). *FY*Null* está presente em 96% dos africanos e em apenas 1% dos europeus (19).

As proteínas Duffy são utilizadas como receptores pelo *Plasmodium vivax*, parasita que invade as hemácias através destas proteínas, causando a malária. Assim, hemácias sem esses antígenos são resistentes à invasão pelo *P. vivax*, o que influencia a variação na frequência dos alelos em populações onde a malária é endêmica (3)

Grupo Sanguíneo MNS

Descoberto em 1927 por Landsteiner e Levine, foi nomeado depois dos três primeiros antígenos identificados: M, N e S (M e N nomeados de acordo com as letras presentes na palavra *immune*; e S por ter sido encontrado em Sydney, Austrália, pela primeira vez em 1947) (3). É um sistema sanguíneo altamente complexo e polimórfico (27) e seus antígenos são produzidos pelos genes *GYP A* e *GYP B*, localizados no cromossomo 4 (4q28.2-q31.1). *GYP A* tem 7 éxons distribuídos em mais de 60 Kb; e *GYP B* tem 5 éxons (1 pseudoexon) ao longo de 58 Kb. Um terceiro gene, *GYP E*, com 4 éxons e 2 pseudoexons, adjacente ao *GYP B*, participa no rearranjo gênico resultando em alelos variantes (28). Os antígenos S e s, codificados pelos alelos *GYP B**S e *GYP B**s, respectivamente, diferem pelo SNP T>C na posição 143 no éxon 4 (rs7683365) do gene *GYP B*, que resulta na troca de aminoácido de metionina por treonina na posição 48 (3, 28). Estes antígenos são clinicamente importantes por já terem sido relacionados com casos de DHRN e RTH (29). Além disso, o alelo *GYP B**s tem alta prevalência em populações de africanos (81%) e europeus (66%) (19).

Grupo Sanguíneo Diego

Assim nomeado em 1955, a partir de uma nova gravidez da mãe de um recém-nascido que desenvolveu DHRN em seu primeiro filho em 1953 (30). Esse sistema é codificado pelo gene *SLC4A1*, com localização cromossômica 17q12-q21 (31). Os principais antígenos, Di^a e Di^b, codificados pelos alelos *DI**01 e *DI**02, respectivamente, diferem por um SNP 2561C>T no éxon 19 (rs2285644), ocasionando a troca de prolina (Di^b) por leucina (Di^a) na posição 854 (3). O antígeno Di^a é o mais imunogênico por causar DHRN e RTH, e é encontrado em populações de índios americanos e asiáticos-mongólicos, podendo ser considerado um marcador antropológico (32). Porém, o alelo *DI**02 está presente em 100% das populações europeias e africanas (19).

FENOTIPAGEM X GENOTIPAGEM

Segundo a Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016 (33), são testes pré-transfusionais obrigatórios: tipagem ABO (direta e reversa) e RhD, pesquisa de anticorpos eritrocitários irregulares, retipagem ABO (direta) e RhD e prova de compatibilidade maior (entre hemácias do doador e soro ou plasma do receptor).

Para essa caracterização e identificação de antígenos eritrocitários, são empregadas técnicas clássicas de fenotipagem eritrocitária, que se baseiam nos princípios de hemaglutinação. Apesar de muito utilizadas por apresentarem eficiência quando bem executadas, apresentam limitações como interpretação subjetiva, procedimentos trabalhosos, demorados e pouco automatizados, além do alto custo dos reagentes, quando disponíveis, em especial para antígenos raros. Também são observadas limitações clínicas quando há necessidade de fenotipagem de pacientes com transfusões recentes, ou hemácias sensibilizadas por autoanticorpos, induzindo aos falsos-negativos ou positivos (34, 35).

O avanço da genética e o surgimento de diferentes técnicas de biologia molecular possibilitaram o entendimento dos grupos sanguíneos, e viabilizaram inúmeras vantagens para aumentar a segurança da medicina transfusional (7, 36). Entre elas, o reconhecimento, a detecção de antígenos de grupos sanguíneos (36, 37) e a identificação de variantes raras (4, 37). A presença ou não de um antígeno em uma determinada população está diretamente relacionada às variabilidades quanto a características étnicas de povoamento, que foram e são até hoje permitidas através de movimentos migratórios (13). Assim, variantes de antígenos de grupos sanguíneos atingiram frequências distintas nos diferentes continentes devido à ação de forças evolutivas. O conhecimento das frequências de variantes raras nas diferentes regiões brasileiras pode impactar em mudanças na rotina de bancos de sangue e hemocentros, visto que cada região pode apresentar um perfil diferente de algumas variantes e isso indicar a necessidade de inclusão de painéis de análises na rotina laboratorial, bem como conhecer o perfil alélico da população de doadores de repetição.

POPULAÇÃO BRASILEIRA

O Brasil é um dos países com maior população do mundo, ultrapassando 200 milhões de habitantes. Com um território de tamanho continental, ocupa uma área de 8.511.960 Km², segundo dados do IBGE (38).

Com a colonização em 1500 até 1808, muitos portugueses vieram ao Brasil, somando à população aqui existente no princípio, que era composta por indivíduos indígenas ameríndios (39). O tráfico de escravos no século XVI até por volta dos anos 1800, trouxe mais de 4 milhões de africanos, caracterizando esse período por intensa miscigenação entre homens europeus e mulheres africanas e ameríndias, segundo um estudo realizado com DNA mitocondrial (40).

Na época, os sistemas sociais levavam em consideração o fenótipo (cor da pele, olhos e cabelo; espessura dos lábios e nariz; e textura do cabelo) para os casamentos preferenciais, então, mesmo que indivíduos com características fenotípicas semelhantes casassem entre si, estes já continham material genético de populações diferentes e assim, a sua prole tornava-se menos homogênea, diversificando ainda mais as gerações futuras (41).

Até o período da primeira metade do século XIX, quando houve a abolição da escravatura em 1822, quase 2 milhões de escravos continuaram chegando no país, porém nesta época o número de ameríndios havia diminuído devido a conflitos e doenças europeias, logo, a contribuição destes tornou-se menor (39). Corroborando a miscigenação ainda mais, o primeiro censo brasileiro realizado em 1872 mostrou que a proporção de negros era de 19,7%, 42,2% de pardos e 38,1% de brancos (42).

A abertura dos portos às nações amigas por D. João em 1808, permitiu que mais de 5 milhões de imigrantes europeus e do Oriente Médio chegassem no Brasil até o século XX. Entre eles, 34% de italianos, 29% de portugueses, 14% de espanhóis, 5% de japoneses, 4% de alemães, 2% de libaneses e sírios e 12% de outros países (43).

A região Nordeste teve uma forte presença de portugueses inicialmente, e de africanos, devido aos fatos históricos de tráfico de escravos. No Sul houve,

predominantemente, a colonização por imigrantes europeus, enquanto que no Norte ocorreu uma grande influência de origem ameríndia (42).

Desta forma, essas três principais ondas migratórias para o Brasil: o processo de colonização com a chegada dos portugueses, o tráfico de escravos africanos, aliados a esse enorme movimento demográfico imigratório durante séculos, proporcionou uma considerável heterogeneidade entre as diferentes regiões brasileiras, caracterizando o Brasil como um dos países mais miscigenados do mundo (40, 44, 45).

Em 2015, a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) do IBGE mostrou que 45,22% dos brasileiros se declaram como brancos, 45,06% como pardos, 8,86% como pretos, 0,47% como amarelos e 0,38% como indígenas (Figura 2).

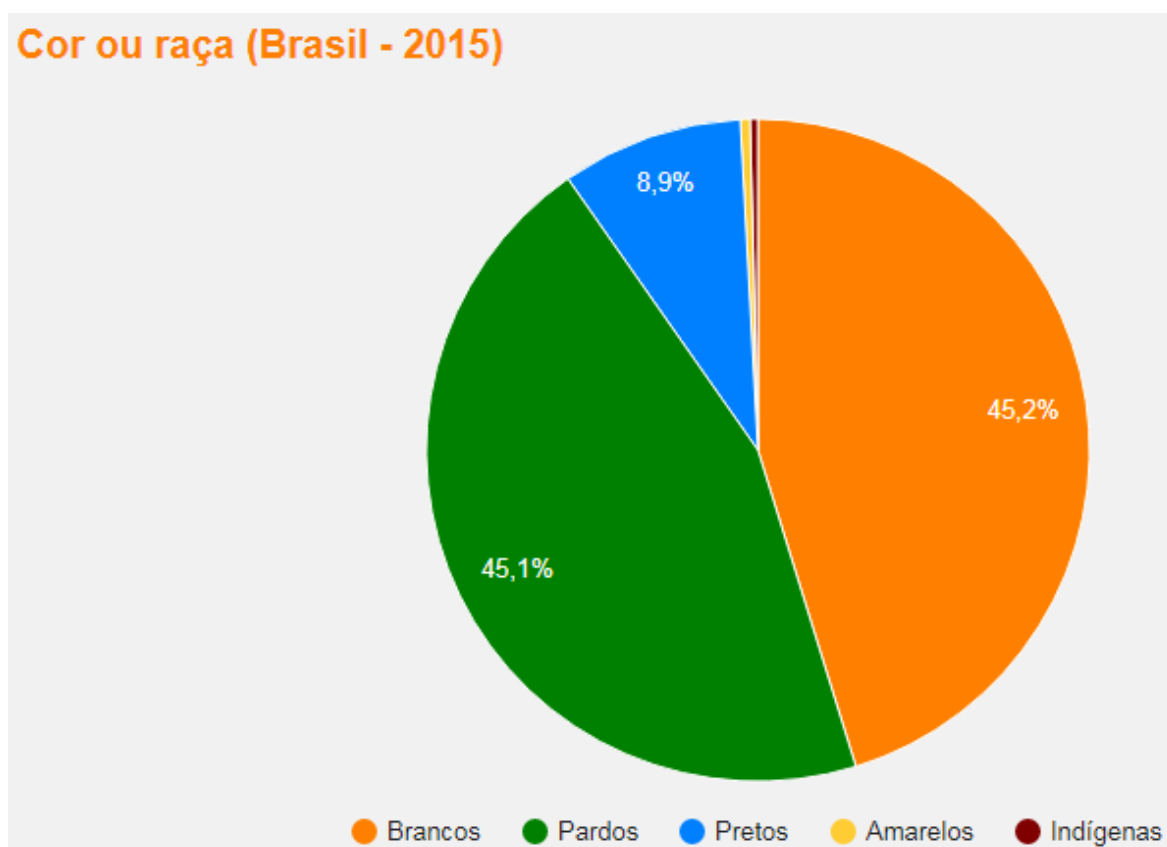


Figura 2: Cor ou raça (Brasil – 2015). IBGE (38). Acesso em 02/12/2017.

Inerentemente à história do Brasil, existem múltiplas implicações sociais e políticas e, além dessas, a ampla diversidade que ao longo dos anos foi sendo constituída na população brasileira, também tem impacto em outras instâncias, estendendo-se inclusive a variações genéticas nas diferentes regiões do país. Esse fato pode ser facilmente notado através de estudos que analisam ancestralidade por marcadores genéticos, mostrando que o Brasil é mais influenciado pela origem europeia (Figura 3) (42). E, portanto, dentro do contexto da medicina genômica, tem influência direta na prática médica de diversas áreas e na interpretação de diversos casos clínicos. Por isso, se faz necessário, cada vez mais o conhecimento da heterogeneidade da nossa população, nas inúmeras áreas de conhecimento.

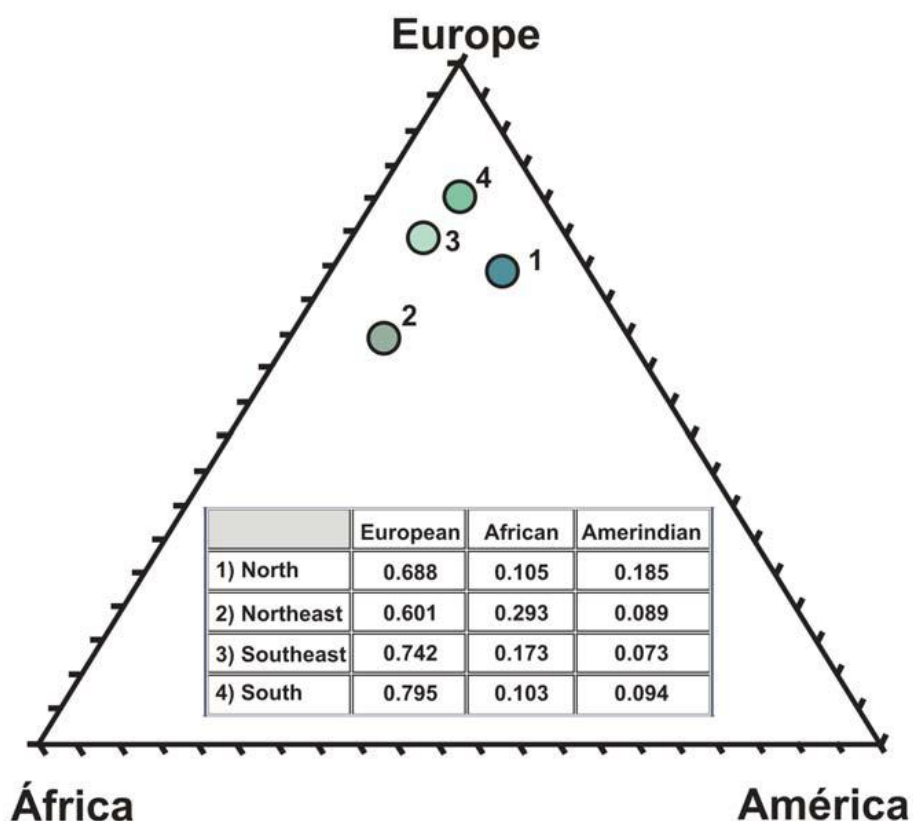


Figura 3: Triângulo de proporções genômicas de ancestralidade africana, europeia e ameríndia. Pena, 2011 (42).

OBJETIVO

Geral

Estudar as principais variantes genéticas de grupos sanguíneos em diferentes regiões do Brasil. Além de avaliar a influência da classificação étnica, da região geográfica de origem e ancestralidade genética previamente determinada, para conhecer o perfil dos alelos de grupos sanguíneos mais importantes clinicamente em um país altamente miscigenado, com a intenção de gerar conhecimentos que contribuam futuramente em estratégias para gerenciamento de estoques de hemocomponentes na hemoterapia.

Específicos:

1. Analisar os polimorfismos dos principais alelos dos grupos sanguíneos: Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644) em indivíduos das regiões brasileiras mais populosas (Nordeste, Norte, Sudeste e Sul);
2. Avaliar e comparar a distribuição alélica em diferentes grupos étnicos, de acordo com a cor autodeclarada (branco, pardo e preto, segundo padrões do IBGE) e ancestralidade genética (determinada por um painel de 40 polimorfismos bialélicos, autossômicos, de inserção e deleção curta), buscando elucidar a contribuição destes fatores.

MANUSCRITO

O manuscrito gerado através deste trabalho será submetido ao *American Journal of Hematology*, cujas normas podem ser acessadas em:

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1096-8652](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1096-8652)

Blood groups genotyping of Brazilian population

Gabriela Waskow,¹ Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues,¹ Juliana Dal-Ri Lindenau,² Mara Helena Hutz,³ Guilherme Suarez-Kurtz,⁴ Sergio Danilo Juno Pena,⁵ Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos,⁶ Marilu Fiegenbaum,¹ Silvana Almeida¹

¹Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil;

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil;

³Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴Divisão de Farmacologia, Instituto Nacional do Câncer – INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

⁵Divisão de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

⁶Departamento de Patologia da Universidade Federal do Pará – UFPA.

Corresponding author: Silvana Almeida

Rua: Sarmento Leite, 245 – Prédio 1 – sala 309, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil; Phone: 55 51 3303-8763; e-mail: salmeida@ufcspa.edu.br

This work was supported by the grant PqG2014/FAPERGS 2373-2551/14-4

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest.

ABSTRACT WORD COUNT: 226

TEXT WORD COUNT: 2.029

THE NUMBER OF TABLES: 7

SHORT RUNNING TITLE: Blood groups genotyping of Brazilian

KEY WORDS: Blood group alleles, Blood Group Antigens, Brazilian Population, Human Diversity.

Abstract

Background and Objective: Brazilian population has been formed by genetic admixture of three mainly ancestral roots: Europeans, Africans, and Amerindians, that influence on blood groups allele profiles. Present study aims to evaluate the allele frequencies of Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 and rs2814778), MNS (rs7683365) and Diego (rs2285644) single nucleotide polymorphisms (SNPs), and the influence of ethnic classifications, geographical origins and genetic ancestry in Brazilians on distributions of alleles.

Materials and Methods: Six SNPs mentioned above were genotyped in 1020 Brazilian individuals from Northeast, North, Southeast and South regions, through real time polymerase chain method using allelic discrimination assays.

Results: Individuals that had *FY*02N.01* allele, also had highest African ancestry ($p < 0.001$). Individuals of North region showed the highest proportion of Amerindian ancestry and the *DI*01* allele was more frequent in this region (0.050). The interpopulation variability showed the highest differentiation was between each Brazilian region and EAS population. Two variants (*c.1-67T>C* of *ACKR1* gene and *c.2561C>T* of *SLC4A1* gene) demonstrated highest interpopulation diversity (0.660 and 0.930, respectively).

Conclusion: This was the first study realized on four regions of Brazil using this set of variants of blood groups. Currently Brazilian population displays high levels of genomic diversity due the colonization and immigration processes, and that admixture does not allow generalizing that skin color reflects genetic ancestry, which has important Hemotherapyc implications in finding compatible blood units.

Introduction

The presence of antigens in red blood cells (RBCs) characterizes the 36 blood group systems already described, adding 316 antigens dispersed by these blood groups, which are encoded by 40 different genes.¹ Many of them are directly related to alloimmunization processes, haemolytic transfusion reaction (HTR) and

haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN), due to the high immunogenicity they present to the immune system.²

Multi-transfused patients develop relatively high-rate alloimmunization,^{3, 4} mainly due to the difficulty in finding a complete compatibility caused by the high variability of antigens in diverse populations.⁴⁻⁶ Moreover, the rate of alloimmunization diverges in different regions or countries, as a consequence of phenotypic erythrocyte differences between blood donors and receivers.⁴

Successive migratory waves have formed the Brazilian population, one of the most heterogeneous populations in the world. It is the result of interethnic crosses of peoples from Europe, Africa and native Amerindians. Since the colonization in 1500 by the Portuguese, counting to the native Amerindian people and Africans that were brought to Brazil as slaves in the time of the great navigations between the 16th and 19th centuries, besides another migratory waves, mainly from Italy, Germany and Spain, occurred in the 19th and 20th centuries, from the opening of the ports to the friendly nations by D. João in 1808.⁷ Thus, these three main migratory waves to Brazil for about five centuries provided a considerable heterogeneity between the different Brazilian regions.^{7, 8} Northeast had a strong presence of Portuguese initially, and Africans, due to historical facts of slaves trade. In the South, predominantly, there was colonization by European immigrants, whereas in the North a great influence of Amerindian origin occurred.⁸ In addition, genetic studies that used uniparental or autosomal markers demonstrated a typical tri-ethnic (European, African, and Amerindian) pattern for the Brazilian population, either documenting this interethnic admixture.⁷⁻¹²

This genetic admixture essentially from three ancestral roots: Europeans, Africans, and Amerindians resulted in a huge variability of skin,^{13, 14} hair, eyes pigmentation and facial features such as nose and lip shape of Brazilian people.¹⁴ That fact, causes the disappearance of the association between color (race) and genetic ancestry over time,⁸ hindering to predict erythrocyte phenotypes by ethnicity.

In this way, we observed the importance to study the heterogeneity of our population for transfusional medicine, enabling select appropriate blood units for multi-transfused patients and donors with rare phenotypes. Therefore, the purpose of present study was to evaluate the influence of ethnic classifications, geographical origins and genetic ancestry, beyond of determine the polymorphisms frequency of following clinically important blood groups: Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 and rs2814778), MNS (rs7683365) and Diego (rs2285644) in Brazilians.

Methods

Sample characterization

The sample of present study consisted of 1020 unrelated and healthy Brazilians individuals. These individuals from four most populous of the five different geographical regions of Brazil: Northeast (Ilhéus/BA and Fortaleza/CE, n=261), North (Belém/PA, n=246), Southeast (Rio de Janeiro/RJ, n=258) and South (Joinville/SC and Porto Alegre/RS, n=255). Briefly, each individual was asked to self-identify according to the classification scheme adopted by the official Brazilian Census,¹⁵ which relies on self-perception of skin color. The subjects were distributed into the following three groups: White (“branco”, n=336), Brown (“pardo”, n=349) and Black (“preto”, n=335). All participants have been previously genotyped with a panel of 40 biallelic short insertion-deletion polymorphisms, validated as ancestry informative markers.¹⁶ The individual proportions of Amerindian, European and African ancestry were also estimated.⁸ All agreed to participate through the written informed consent. In July 14, 2016 the Ethics Committee of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre approved this study (1.636.423).

Laboratory procedures

The sample were genotyped for the *KEL* (rs8176058), *SLC14A1* (rs1058396), *ACKR1* (rs12075 and rs2814778), *GYPB* (rs7683365) and *SLC4A1*

(rs2285644), Kell, Kidd, Duffy, MNS and Diego blood groups systems, respectively. SNPs were detected by allelic discrimination with hydrolysis probes TaqMan 5'-nuclease through real-time PCR system (StepOnePlus, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) using the following assays: AH8979I, C_1727582_10, C_2493442_10, C_15769614_10, C_34183121_10 and C_26654865_10 (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA), respectively, according Table 1. The reactions were run with fast thermal cycling conditions and the reagent concentrations were: 1X TaqMan® genotyping master mix, 1X TaqMan® genotyping, 10 ng of DNA and nuclease-free water.

Statistical analyses

Genotype and allele frequencies were estimated by gene counting. Deviation from Hardy-Weinberg equilibrium was assessed through chi-square tests. Comparisons of genotype and allele frequencies between self-reported skin color or geographical region were also performed by chi-square test. To examine the association between the polymorphisms and the genetic ancestry of the population, Kruskal-Wallis one-way ANOVA were performed. Data were analyzed in the program Statistical Package for Social Sciences Version 18.0 (SPSS, Chicago, IL). Interpopulation variability was determined by F_{ST} using the Arlequin v.3.5 program,¹⁷ and their 95% confidence intervals were estimated with the R software using the diveRsity package. The parameter used was 3,000 bootstraps.¹⁸ A p-value < 0.05 was considered significant in all analyses.

Results

Minor allele frequencies (MAF) of six different investigated blood groups polymorphisms are presented in Table 2, according to geographical region. In present study, *KEL*01* and *DI*01* were the rarest alleles on all the four Brazilian geographical regions analyzed, these two genetic variants showed MAF less than 10%. Also, only one homozygous of *KEL*01/KEL*01* has been found on Northeast, however, none *DI*01/DI*01* homozygous was found on all investigated sample of present study. Among analyzed regions, the *DI*01* allele was more

frequent on North (0.050) and less frequent on Southeast (0.011). Moreover, *FY*01* and *FY*02N.01* alleles of Duffy blood group presented significant difference between the regions. *FY*01* was more frequent on North (0.392) and less frequent on South (0.257; $p=0.001$), as opposed to *FY*02N.01* with 0.206 and 0.343, on North and South, respectively ($p<0.0001$). As well as *GYPB*S* was more frequent on South (0.574) and less on Northeast (0.296; $p<0.0001$).

As previously mentioned, the individual proportions of Amerindian, European and African ancestry were estimated by Pena et al. (2011), and in view of the fact that the European contribution is the most predominant (with more than 60% in the four analyzed regions) in Brazilian population, genomic ancestry based on the individual proportions of European ancestry mean proportions were investigated in this study as continuous variable (Table 3). All genotypes revealed more than 50% of European ancestry, except the homozygous *FY*02N.01/FY*02N.01* of Duffy blood group (32%). Kidd, Duffy and MNS blood groups presented significant association with European ancestry.

Duffy's two analyzed SNPs (rs12075 and rs2814778) showed a significant association with different Brazilian regions and self-reported skin color ($p<0.0001$) (data not shown). The *FY*02N.01* allele of rs2814778 SNP is highly frequent in African populations, thus, we presented the African ancestry mean proportions by geographical region (Table 4). On all regions the African ancestry proportions were bigger in individuals that had *FY*02N.01* allele.

No differences were observed in the genotypic frequencies of Diego (rs2285644) SNP with self-reported skin color ($p>0.05$) (data not shown), but there is association with the geographical region ($p=0.001$). Therefore, we have demonstrated the Amerindian ancestry mean proportion in each region studied (Table 5), since this variant is considered an anthropological marker for Amerindian populations. North showed the highest proportion of Amerindian ancestry.

Also, we have determined interpopulation variability, so we obtained pairwise F_{ST} among the present study and 1000 Genomes Database populations,

shown in the Table 6. When the geographical regions were compared to each other, there was low genetic differentiation among them. Only the South and Northeast have proved to be the least resembling regions with F_{ST} value of 0.011. In contrast, the highest differentiation was observed between each Brazilian region and EAS population (F_{ST} =0.198 to Northeast, 0.189 to North, 0.212 to Southeast and 0.231 to South). In addition, as well as for EAS population, there were genetic differentiation between Northeast and North versus AFR (0.193 and 0.203, respectively). Furthermore, the F_{ST} values demonstrated that *c.1-67T>C* of *ACKR1* gene and *c.2561C>T* of *SLC4A1* gene (Duffy and Diego blood groups systems, respectively) presented the higher contribution for differentiation among populations (0.660 and 0.930, respectively), when interpopulation variability for each variant was analyzed (Table 7).

Discussion

We examined the genetic variability of the major blood groups alleles in the Brazilian population, include this is the first time that data are related to genetic ancestry previously studied in the same sample, and also related with self-reported skin color and geographic region of origin. Furthermore, this is comprehensive study about blood groups variability on Brazilian population.

The association of skin color and Brazilian region with rs2814778 SNP of Duffy blood group is consistent with the expected since it is a frequent polymorphism in Africans (1000 Genomes project showed 96%).¹⁹ So we might predict that in a Brazilian region where African slaves arrived we will easier find *FY*02N.01*, proved by a major African ancestry in individuals with the *FY*02N.01* allele and consequently, less European ancestry. Then, why does the South have 34% of this allele and Northeast 27%, if the ships with African slaves arrived mainly in the Northeast? Probably because of miscegenation over years. In addition, our sample has similar proportions of white, brown and black people, which may not demonstrate the minority in the South. The Brazilian census of

2010 shows approximately 47% white, 43% brown and 8% black in the national territory.¹⁵

On the other hand, although the Diego genotypes showed no association with Amerindian ancestry, probably because of the miscegenation, diseases and wars that killed Amerindians, consequently decreased their number in Brazil²⁰ and so had less contribution to the genome of the current generations,⁸ there was a significant association with geographic region. North has the highest proportion of Amerindian ancestry compared to the others regions, besides the *DI*01* allele was more frequent in this region (0.050), as expected since the North suffered the least influence by colonizing immigrants²⁰ and this variant is considered an anthropological marker for Amerindian populations.²¹

When we compared present study with 1000 Genomes Database populations to determine interpopulation variability, each Brazilian geographical region showed higher differentiation in relation to EAS population, which is explained by its lower contribution in the immigration compared to other continents, and consequently, a distinct genetic background of Brazilians. These data reinforce the resemblance of Brazilian people to their ancestral roots, since there were no great differences between them in present study.

The Duffy and Diego blood groups SNPs (rs2814778 and rs2285644, respectively) were those that more contributed to evaluate population diversity. Possibly the rs2814778 SNP due to impact on natural selection,^{22, 23} since Fy^a and Fy^b antigens acts as receptors for malarial parasite into human RBCs.²⁴ Then, in Africa, an endemic region of malaria, the *FY*02N.01* allele predominates and, RBCs become refractory to the parasitic infection because the allele prevents the antigens expression in the erythrocyte membrane.²⁵ While *DI*01* allele of rs2285644 polymorphism is found in populations of American Indians and Asian-Mongolians, so can be considered an anthropological marker.²¹

Our data allow notice that the ethnic classification that uses the phenotype as a criterion for finding compatible blood units should be used with caution, because association between ancestry and color are dissipating over time for

some alleles. It reflects the “racial” social categorization in Brazil, depends not only on the physical appearance of the individual, but also on the genetic ancestry and geographical region of origin.

In a country of continental dimensions like Brazil, with distinct immigration patterns and admixture processes a certain heterogeneous distribution of blood groups polymorphisms across geographical regions, as well as within the color categories adopted was expected. Understanding this heterogeneity has important clinical implications for medicine and particularly, hemotherapy, since the main complication directly associated with blood transfusion is the HTR, occasioned for the presence of antibodies to blood groups antigens on patients.⁵ These antigens have frequencies highly variable among populations,⁴ essentially in racially mixed populations, impacting directly the transfusional practice.

To the best of our knowledge, no other studies have demonstrated RBC genetic variability in a representative sample of Brazil as the present research, emphasizing the intense process of admixture that made the Brazilian population unique in its ethnic background.

Acknowledgments

The authors are very grateful to Grasiela Agnes for her support in this work. The contribution of each author to the manuscript was as follows. SA and MF: designed research and conceived the project. GW and MMOR: performed the data collection. GW, MMOR, MHH, GSK, SDJP, AKCRS, MF and SA: carried out the research. GW, MMOR, JDL, MF and SA: performed literature search and analyzed data. GW and SA: performed data interpretation and wrote the manuscript. SA had the primary responsibility for final content. All authors: were involved in writing the paper and had final approval of the submitted and published versions.

References

1. ISBT. International Society of Blood Transfusion. Available from: <<http://www.isbtweb.org>>.
2. Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009;114:248-56.
3. Bordin JO. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):339-43.
4. Pellegrino Jr. J, Castilho L, Rios M, De Souza C. Blood Group Genotyping in a Population of Highly Diverse Ancestry. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2001;15:8-13.
5. Moreira Jr. G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red Blood Cell Alloimmunization in Sickle Cell Disease: The Influence of Racial and Antigenic Pattern Differences Between Donors and Recipients in Brazil. *American Journal of Hematology*. 1996;52:197-200.
6. Santos FWR, Magalhães SMM, Mota RMS, Pitombeira MH. Post-transfusion red cell alloimmunisation in patients with acute disorders and medical emergencies. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):369-72.
7. Salzano FM, Sans M. Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. *Genetics and Molecular Biology*. 2014;37(1):151-70.
8. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro GP, Hutz MH, al. e. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. *PLOS ONE*. 2011;6(2):e17063.
9. Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Crossetti SG, al. e. Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2003;15:824–34.
10. Zembruski VM, Callegari-Jacques SM, Hutz MH. Application of an African Ancestry Index as a genomic control approach in a Brazilian population. *Ann Hum Genet*. 2006;70:822–8.
11. Leite FP, Callegari-Jacques SM, Carvalho BA, Kommers T, Matte CH, al. e. Y-STR analysis in Brazilian and South Amerindian populations. *Am J Hum Biol*. 2008;20:359–63.
12. Leite FP, Santos SE, Rodríguez EM, Callegari-Jacques SM, Demarchi DA, al. e. Linkage disequilibrium patterns and genetic structure of Amerindian and non-Amerindian Brazilian populations revealed by long-range X-STR markers. *Am J Phys Anthropol*. 2009;139:404–12.
13. Harris M, Kotak C. The structural significance of Brazilian categories. *Sociologia*. 1963;25:203-8.
14. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(1):177-82.
15. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available from: <<http://www.ibge.gov.br/>>.
16. Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Pena SDJ. The genetic structure of human populations studied through short insertion-deletion polymorphisms. *Annals of Human Genetics*. 2006;70:658–65.

17. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(3):564-7.
18. Keenan K, McGinnity P, Cross TF, Crozier WW, Prodöhl PA. *diversity*: An R package for the estimation and exploration of population genetics parameters and their associated errors. *Methods Ecol Evol.* 2013;4:782–8.
19. IGSR. The International Genome Sample Resource: 1000 Genomes Project. Available from: <<http://www.1000genomes.org/>>.
20. IBGE. Brasil: 500 anos de povoamento Rio de Janeiro: IBGE; 2000. Available from: <<http://www.ibge.gov.br/>>.
21. Baleotti WJ, Ruiz MO, Fabron AJ, Castilho L, Giuliatti S, Donadi EA. HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population. *Transfusion.* 2014:1-9.
22. Hamblin MT, Di Rienzo A. Detection of the signature of natural selection in humans: evidence from the Duffy blood group locus. *Am J Hum Genet* 2002;70:284.
23. Hamblin MT, Thompson EE, Di Rienzo A. Complex signatures of natural selection at the Duffy blood group locus. *Am J Hum Genet* 2002;70:369-83.
24. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, al. e. The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *New England.* 1976;295:302–4.
25. Cavasini CE, de Mattos LC, Couto AA, al. e. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malar J.* 2007;6:167.

Table Legends:**Table 1**

Data obtained from ISBT;
BGS = Blood group system.

Table 2

Data are presented as relative frequency.

Table 3

European ancestry is expressed as mean (CI 95%).
P-value for the Kruskal-Wallis One-Way ANOVA.

Table 4

African ancestry is expressed as mean (CI 95%).
P-value for the Kruskal-Wallis One-Way ANOVA.

Table 5

Amerindian ancestry is expressed as mean (CI 95%).
P-value for the One-Way ANOVA.

Table 6

Data are presented as F_{ST} (95% confidence interval).
AFR: African (YRI, Yoruba in Ibadan, Nigeria; LWK, Luhya in Webuye, Kenya;
GWD, Gambian in Western Divisions in the Gambia; MSL, Mende in Sierra Leone;

ESN, Esan in Nigeria; ASW, Americans of African Ancestry in the SW USA; ACB, African Caribbeans in Barbados). EUR: European (CEU, Utah Residents (CEPH) with Northern and Western Ancestry; TSI, Toscani in Italia; FIN, Finnish in Finland; GBR, British in England and Scotland; IBS, Iberian Population in Spain). EAS: East Asian (CHB, Han Chinese in Beijing, China; JPT, Japanese in Tokyo, Japan; CHS, Southern Han Chinese; CDX, Chinese Dai in Xishuangbanna, China; KHV, Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam). SAS: South Asian (IH, Gujarati Indians from Houston, Texas; PJI, Punjabi from Lahore, Pakistan; BEB, Bengali from Bangladesh; STU, Sri Lankan Tamils from the UK; ITU, Indian Telugu from the UK). AMR: Ad Mixed American (MXL, Mexican Ancestry from Los Angeles USA; PUR, Puerto Ricans from Puerto Rico; CLM, Colombians from Medellin, Colombia; PEL, Peruvians from Lima, Peru).

Table 7

Data are presented as F_{ST} (95% confidence interval) by SNP.

Table 1 Identification of blood groups alleles evaluated in present study.

BGS	Gene	Allele	Antigen	dbSNP	Nucleotide	Amino acid	Assay
Kell	KEL	KEL*01	K+	rs8176058	c.578C>T	p.Thr193Met	AH8979I
		KEL*02	k+				
Kidd	SLC14A1	JK*01	JK(a+)	rs1058396	c.838A>G	p.Asn280Asp	C_1727582_10
		JK*02	JK(b+)				
Duffy	ACKR1	FY*01	Fy(a+)	rs12075	c.125A>G	p.Asp42Gly	C_2493442_10
		FY*02	Fy(b+)				
Duffy	ACKR1	FY*02N.01	Fy(b null)	rs2814778	c.1-67T>C	p.0	C_15769614_10
MNS	GYPB	GYPB*S	S+	rs7683365	c.143T>C	p.Met48Thr	C_34183121_10
		GYPB*s	s+				
Diego	SLC4A1	DI*01	Di(a+)	rs2285644	c.2561C>T	p.Pro854Leu	C_26654865_10
		DI*02	Di(b+)				

Table 2 Blood groups minor allele frequencies of different geographical regions.

Gene - SNP	Allele	Northeast n=261	North n=246	Southeast n=258	South n=255	<i>p</i>
<i>KEL</i> - rs8176058	<i>KEL</i> *01	0.032	0.016	0.021	0.037	0.235
<i>SLC14A1</i> - rs1058396	<i>JK</i> *02	0.440	0.400	0.375	0.381	0.282
<i>ACKR1</i> - rs12075	<i>FY</i> *01	0.335	0.392	0.289	0.257	0.001
<i>ACKR1</i> - rs2814778	<i>FY</i> *02N.01	0.273	0.206	0.342	0.343	<0.0001
<i>GYPB</i> - rs7683365	<i>GYPB</i> *S	0.296	0.360	0.314	0.574	<0.0001
<i>SLC4A1</i> - rs2285644	<i>DI</i> *01	0.023	0.050	0.011	0.024	0.001

Table 3 European ancestry (mean \pm standard deviation) proportions according to Blood Groups genotypes.

Kell rs8176058	%	Kidd rs1058396	%	Duffy rs12075	%	Duffy rs2814778	%	MNS rs7683365	%	Diego rs2285644	%
(n)	(SD)	(n)	(SD)	(n)	(SD)	(n)	(SD)	(n)	(SD)	(n)	(SD)
<i>KEL*01/KEL*01</i>	0.91	<i>JK*01/JK*01</i>	0.59	<i>FY*01/FY*01</i>	0.72	<i>FY*02N.01/FY*02N.01</i>	0.32	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	0.59	-	-
(1)	(-)	(341)	(0.31)	(102)	(0.25)	(121)	(0.26)	(161)	(0.33)		
<i>KEL*01/KEL*02</i>	0.70	<i>JK*01/JK*02</i>	0.63	<i>FY*01/FY*02</i>	0.65	<i>FY*02N.01/Fy*02</i>	0.57	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	0.65	<i>Di*01/Di*02</i>	0.61
(51)	(0.26)	(430)	(0.30)	(368)	(0.28)	(298)	(0.30)	(370)	(0.29)	(45)	(0.28)
<i>KEL*02/KEL*02</i>	0.62	<i>JK*02/JK*02</i>	0.67	<i>FY*02/FY*02</i>	0.58	<i>Fy*02/Fy*02</i>	0.73	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	0.60	<i>Di*02/Di*02</i>	0.62
(865)	(0.30)	(147)	(0.28)	(441)	(0.32)	(492)	(0.25)	(371)	(0.30)	(860)	(0.30)
<i>P</i>	0.098		0.006		<0.001		<0.001		0.026		0.819

Table 4 African ancestry (mean \pm standard deviation) proportions according to Duffy genotypes (rs2814778) by geographical region.

	Northeast	North	Southeast	South
	% (SD)	% (SD)	% (SD)	% (SD)
<i>FY*02N.01/FY*02N.01</i>	0.54 (0.29)	0.40 (0.19)	0.58 (0.29)	0.62 (0.22)
	n=27	n=10	n=44	n=40
<i>FY*02N.01/Fy*02</i>	0.30 (0.25)	0.18 (0.20)	0.28 (0.26)	0.44 (0.29)
	n=66	n=64	n=90	n=78
<i>Fy*02/Fy*02</i>	0.15 (0.16)	0.12 (0.14)	0.13 (0.19)	0.17 (0.24)
	n=135	n=122	n=123	n=112
<i>P</i>		<0.001		

Table 5 Amerindian ancestry (mean \pm standard deviation) proportions according to Diego genotypes (rs2285644) by geographical region.

	Northeast	North	Southeast	South
	% (SD)	% (SD)	% (SD)	% (SD)
<i>Di*01/Di*02</i>	0.16 (0.12)	0.19 (0.13)	0.11 (0.13)	0.09 (0.09)
	n=11	n=19	n=6	n=9
<i>Di*02/Di*02</i>	0.10 (0.10)	0.18 (0.21)	0.07 (0.08)	0.10 (0.13)
	n=217	n=175	n=249	n=219
<i>P</i>	0.61	0.977	0.300	0.813

Table 6 Pairwise F_{ST} among Brazilian different geographical regions population and populations evaluated in 1000 Genome Project.

	Northeast	North	Southeast	South	AFR	EUR	EAS	SAS
Northeast	-							
North	0.002 (-0.001 - 0.004)	-						
Southeast	0.001 (-0.001 - 0.004)	0.004 (0.001 - 0.008)	-					
South	0.011 (0.006 - 0.017)	0.011 (0.006 - 0.017)	0.009 (0.005 - 0.013)	-				
AFR	0.193 (0.185 - 0.203)	0.203 (0.195 - 0.212)	0.183 (0.175 - 0.191)	0.191 (0.182 - 0.199)	-			
EUR	0.157 (0.152 - 0.162)	0.150 (0.144 - 0.156)	0.163 (0.158 - 0.168)	0.165 (0.159 - 0.172)	0.155 (0.150 - 0.160)	-		
EAS	0.198 (0.190 - 0.207)	0.189 (0.180 - 0.198)	0.212 (0.203 - 0.220)	0.231 (0.221 - 0.241)	0.237 (0.232 - 0.242)	0.068 (0.063 - 0.073)	-	
SAS	0.178 (0.172 - 0.184)	0.166 (0.159 - 0.173)	0.183 (0.176 - 0.189)	0.189 (0.182 - 0.196)	0.186 (0.180 - 0.192)	0.017 (0.014 - 0.021)	0.132 (0.116 - 0.150)	-
AMR	0.150 (0.143 - 0.157)	0.141 (0.134 - 0.149)	0.154 (0.147 - 0.162)	0.158 (0.150 - 0.166)	0.158 (0.149 - 0.167)	0.009 (0.007 - 0.013)	0.174 (0.154 - 0.195)	0.009 (0.006 - 0.012)

Table 7 SNPs interpopulation variability.

Gene	dbSNP	F_{ST} (95% CI)
<i>KEL</i>	rs8176058	0.015 (0.010 - 0.021)
<i>SLC14A1</i>	rs1058396	0.051 (0.041 - 0.062)
<i>ACKR1</i>	rs12075	0.346 (0.331 - 0.361)
<i>ACKR1</i>	rs2814778	0.660 (0.646 - 0.674)
<i>GYPB</i>	rs7683365	0.103 (0.091 - 0.117)
<i>SLC4A1</i>	rs2285644	0.930 (0.918 - 0.942)

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi analisada a variabilidade genética dos principais alelos de grupos sanguíneos que tem importância transfusional, na população brasileira. Além disso, essa é a primeira vez que os dados estão relacionados com a ancestralidade genética, determinada previamente na mesma amostra por um painel de 40 polimorfismos bialélicos de deleção e inserção curta (42), e também relacionados com a cor da pele autodeclarada (branca, parda e preta), conforme padrão do IBGE, e com a região geográfica brasileira de origem.

Entre os SNPs analisados, os únicos que apresentaram associação significativa com a cor da pele foram o rs12075 e o rs2814778 do grupo sanguíneo Duffy ($p < 0.0001$). O que é consistente com o esperado já que *FY*01* é um alelo frequente em europeus e *FY*02N.01* em africanos (40% e 96%, respectivamente, segundo dados do projeto 1000 Genomas). Além disso, esses SNPs também mostraram associação significativa com a região geográfica ($p < 0.05$). Então, podemos prever que os fatos históricos das regiões brasileiras ainda se mostram presentes nesta variante genética, uma vez que escravos africanos chegaram principalmente no Nordeste (39), sendo, portanto esta, uma região onde podemos encontrar com mais facilidade o alelo *FY*02N.01*, inclusive se utilizarmos o critério cor da pele. Esse dado também foi comprovado por uma maior média de ancestralidade africana em indivíduos com o alelo *FY*02N.01*, e conseqüentemente, menor média de ancestralidade europeia, de forma gradativa como pode ser observado nas tabelas 3 e 4 do manuscrito acima.

Tendo em vista o processo de escravidão no Brasil, surge o questionamento: por que a região Sul tem 34% do alelo *FY*02N.01* e a região Nordeste 27%, no presente estudo? Muito provavelmente devido à miscigenação ao longo dos anos, com a contribuição de variadas etnias. Além disso, a nossa amostra tem proporções similares de indivíduos brancos, pardos e pretos, o que provavelmente não demonstra a real minoria no Sul. O Censo Brasileiro de 2010 do IBGE mostrou que aproximadamente 47,51% dos indivíduos se autodeclararam brancos, 43,42% pardos e apenas 7,52% pretos, no território nacional (38), como visto na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Cor ou Raça da População Brasileira por Região - IBGE 2010

SUL					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
78,34%	4,00%	0,68%	16,70%	0,27%	0,00%
SUDESTE					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
54,94%	7,82%	1,12%	35,97%	0,13%	0,03%
CENTRO OESTE					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
41,53%	6,59%	1,48%	49,45%	0,93%	0,02%
NORDESTE					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
29,18%	9,45%	1,19%	59,78%	0,39%	0,01%
NORTE					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
23,24%	6,51%	1,11%	67,19%	1,92%	0,02%
TOTAL					
Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Sem declaração
47,51%	7,52%	1,10%	43,42%	0,43%	0,02%

Fonte: IBGE. Acesso por <http://www.ibge.gov.br/> em dezembro de 2017

Por outro lado, o SNP rs2285644 do grupo sanguíneo Diego, que é considerado um marcador antropológico para populações ameríndias e asiáticos-mongólicos (32), não demonstrou associação positiva com a ancestralidade ameríndia, possivelmente devido ao menor número de nativos ameríndios presentes no Brasil enquanto colônia, como resultado das doenças trazidas pelos navios imigrantes, às quais eles eram suscetíveis e acabavam morrendo, além das mortes ocasionadas por guerras nas tentativas de escravidão de índios resistentes (39). Ainda, as misturas interétnicas ao longo dos anos podem ter contribuído para que essa etnia tenha menor contribuição no genoma das gerações atuais (42). Embora esse SNP não tenha demonstrado associação significativa com a cor da pele, houve associação com a região geográfica ($p=0.001$), e interessante, o Norte teve a maior frequência do alelo *DI*01* (0.050) e também a maior proporção de ancestralidade ameríndia, comparada

com as outras 3 regiões analisadas. A este contexto, os fatos históricos podem ser remetidos novamente, já que a região Norte foi a menos colonizada e explorada inicialmente por imigrantes, tendo suas terras, portanto, com uma maior prevalência de nativos ameríndios, comparada as demais regiões (39).

Para determinar a variabilidade interpopulacional, nós comparamos o presente estudo com dados do projeto 1000 Genomas (onde indivíduos da África- AFR, Europa-EUR, Leste Asiático-EAS, Sul Asiático-SAS e América-AMR participaram), através de emparelhamentos por F_{ST} . A maior diferenciação que pode ser observada nessa análise foi entre cada região brasileira com a população EAS ($F_{ST}=0.198$ para Nordeste, 0.189 para Norte, 0.212 para Sudeste e 0.231 para Sul). Tendo em vista que esta foi uma das populações que menos imigraram para o Brasil (43), comparada a outros continentes, diferenças no seu *background* genético em relação ao dos brasileiros pode ser esperado, reforçando a semelhança da população brasileira com suas origens ancestrais. Ainda, apenas Nordeste e Norte mostraram diferença quando comparados com AFR (0.193 e 0.203, respectivamente). Este dado pode ser devido, provavelmente, a maior influência europeia no genoma brasileiro (42) e também à miscigenação ao longo dos anos.

Dois SNPs, rs2814778 e rs2285644 dos grupos sanguíneos Duffy e Diego, respectivamente, apresentaram a maior contribuição para a diferenciação entre as populações quando foi analisada a variabilidade interpopulacional para cada variante genética ($F_{ST}=0.660$ e 0.930, respectivamente). Os antígenos Fy^a e Fy^b do grupo sanguíneo Duffy atuam como receptores para o parasita da malária em eritrócitos (46). Assim, em regiões endêmicas da malária, como na África, há predominância do alelo *FY*02N.01*, pois ele inibe a expressão desses antígenos na membrana das hemácias, e portanto, homocigotos para esse alelo são resistentes à infecção pelo *Plasmodium* sp. (47). Desta forma, o polimorfismo rs2814778 tem impacto na seleção natural (48, 49) e possivelmente sua contribuição seja devido a isso. Já o alelo *DI*01* do SNP rs2285644 pode ser considerado um marcador antropológico, pois é encontrado em populações de

índios americanos e asiáticos-mongólicos (32), enquanto que o alelo *DI*02* está presente em 100% das populações europeias e africanas (19).

Nossos dados permitem notar que a classificação étnica que utiliza o fenótipo “cor da pele” como um critério para busca de hemocomponentes compatíveis, através de presunções da presença ou ausência de determinados antígenos, deve ser usado com cautela, pois a associação entre ancestralidade e cor está se dissipando com o tempo. Exemplo disso inicia-se na primeira geração de brasileiros, formada principalmente por homens europeus e mulheres africanas e ameríndias, que tinha metade da contribuição genética de cada etnia (40). Na época, os casamentos preferenciais levavam em consideração os fenótipos semelhantes. Então, mesmo que um filho de um europeu com uma ameríndia fosse classificado como branco, e casasse com uma europeia, já diversificava a próxima geração, tornando a população cada vez mais miscigenada (41). Refletindo assim, que a categorização social “racial” no Brasil, não depende apenas da aparência do indivíduo, mas também das raízes ancestrais e região geográfica de origem.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu observar o quanto variantes de grupos sanguíneos diferem entre as populações, e em um país de dimensões continentais como o Brasil, com diferentes padrões de imigração e por consequência, intensos processos de mistura, certa distribuição heterogênea de polimorfismos de antígenos eritrocitários nas diferentes regiões geográficas brasileiras foi esperada, bem como dentro das categorias de cores adotadas.

Tendo em vista que a principal complicação diretamente associada à transfusão sanguínea é a RTH, ocasionada por aloimunização devido à presença de anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos específicos, compreender a heterogeneidade da nossa população tem implicações clínicas relevantes para a medicina, em particular, a prática transfusional. Prevenir a aloimunização é uma preocupação constante nos serviços de hemoterapia, especialmente para pacientes politransfundidos. Desta forma, este estudo pode servir como base para a implantação de um banco de dados que permita um gerenciamento diferenciado dos estoques de hemocomponentes, através de cadastramentos de doadores sanguíneos com fenótipos raros previamente identificados, facilitando a captura e recrutamento destes, e conseqüentemente, aumentando a segurança transfusional devido a maior compatibilidade entre doador e receptor.

REFERÊNCIAS

1. ISBT. International Society of Blood Transfusion. Available from: <http://www.isbtweb.org>.
2. Bonifácio SL, Novaretti MCZ. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;104-11.
3. Reid ME, Christine L-F. *The Blood Group Antigen Facts Book*. 2 ed. San Diego, CA: Academic Press: London; 2004.
4. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Human genetics*. 2009;126:729-42.
5. Figl M, Pelinka LE. Karl Landsteiner, the discoverer of blood groups. *Resuscitation*. 2004;63:251-4.
6. Batisteti CB, Caluzi JJ, Araújo ESN, Lima SG. O sistema de grupo sanguíneo Rh. *Filosofia e História da Biologia*. 2007;2:85-101.
7. Westhoff CM, Sloan SR. Molecular Genotyping in Transfusion Medicine. *Clinical Chemistry*. 2008;54(12):1948-50.
8. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine* 10 ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1997.
9. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev*. 2007;21:93-117.
10. Giblett E. Blood group alloantibodies: an assessment of some laboratory practices. *Transfusion*. 1977;17(4):299-308.
11. Winters JL, Pineda AA, Gorden LD, Bryant SC, Melton III LJ, Vamvakas EC, et al. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. *Transfusion*. 2001;41:1413-20.
12. Moreira Jr. G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red Blood Cell Alloimmunization in Sickle Cell Disease: The Influence of Racial and Antigenic Pattern Differences Between Donors and Recipients in Brazil. *American Journal of Hematology*. 1996;52:197-200.
13. Pellegrino Jr. J, Castilho L, Rios M, De Souza C. Blood Group Genotyping in a Population of Highly Diverse Ancestry. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2001;15:8-13.
14. Bordin JO. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):339-43.
15. Kutner JM, Mota M, Conti F, Castilho L. Blood genotyping for improved outcomes in chronic transfusion patients: current and future perspectives. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 2014;2:65-72.
16. Santos FWR, Magalhães SMM, Mota RMS, Pitombeira MH. Post-transfusion red cell alloimmunisation in patients with acute disorders and medical emergencies. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):369-72.
17. Wagner T, Resch B, Reiterer F, Gassner C, Lanzer G. Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in a case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2004;26(1):13-5.

18. Arnoni CP, Muniz JG, Paula TA, Person RD, Gazito D, Baleotti WJ, et al. An easy and efficient strategy to KEL genotyping in a multiethnic population. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2013;99-102.
19. IGSR. The International Genome Sample Resource: 1000 Genomes Project. Available from: <http://www.1000genomes.org/>.
20. Olives B, Merriman M, Bailly P, Bain S, Barnett A, Todd J, et al. The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with type 1 diabetes susceptibility. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(7):1017-20.
21. Ness PM, et al. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion*. 1990;30(8):688-93.
22. Iwamoto S, Li J, Omi T, Ikemoto S, Kajii E. Identification of a novel exon and spliced form of Duffy mRNA that is the predominant transcript in both erythroid and postcapillary venule endothelium. *Blood*. 1996;87(1):378-85.
23. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
24. Shimizu Y, Ao H, Soemantri A, Tiwawech D, Settheetham-Ishida W, Kayame OW, et al. Sero- and molecular typing of Duffy blood group in Southeast Asians and Oceanians. *Human biology*. 2000;72(3):511-8.
25. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature genetics*. 1995;10(2):224-8.
26. Kempinska-Podhorodecka A, Knap O, Drozd A, Kaczmarczyk M, Parafiniuk M, Parczewski M, et al. Analysis for genotyping Duffy blood group in inhabitants of Sudan, the fourth cataract of the Nile. *Malaria journal*. 2012;11:115.
27. Palacajornsuk P. Review: molecular basis of MNS blood group variants. *Immunohematology*. 2006;22:171-82.
28. Willemetz A, Nataf J, Thonier V, Peyrard T, Arnaud L. Gene conversion events between GYPB and GYPE abolish expression of the S and s blood group antigens. *The International Journal of Transfusion Medicine*. 2015;108:410-6.
29. McBean RS, Hyland CA, Hendry JL, Shabani-Rad M-T, Flower RL. SARA: a "new" low-frequency MNS antigen (MNS47) provides further evidence of the extreme diversity of the MNS blood group system. *Transfusion*. 2015;55:1451-6.
30. Junqueira PC, Castilho L. The history of the Diego blood group. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2002;24:15-23.
31. Novaretti MC, Ruiz AS, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA. Application of real-time PCR and melting curve analysis in rapid Diego blood group genotyping. *Immunohematology*. 2010;26(2):66-70.
32. Baleotti WJ, Ruiz MO, Fabron AJ, Castilho L, Giuliatti S, Donadi EA. HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population. *Transfusion*. 2014:1-9.
33. Ministério da Saúde. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Sect. 1 (2016).
34. Reid ME, Lomas-Francis C. Molecular approaches to blood group identification. *Hematology*. 2002:152-9.
35. Reid ME. Overview of molecular methods in immunohematology. *Transfusion*. 2007;47(1).

36. Reid ME. Transfusion in the age of molecular diagnostics. *Hematology*. 2009;171-7.
37. Castilho L, Pellegrino Jr. J. Blood group genotyping. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2004;26(2):135-40.
38. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available from: <http://www.ibge.gov.br/>.
39. IBGE. Brasil: 500 anos de povoamento Rio de Janeiro: IBGE; 2000.
40. Pena SD, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2009;42(10):870-6.
41. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(1):177-82.
42. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro GP, Hutz MH, al. e. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. *PLOS ONE*. 2011;6(2):e17063.
43. Santos AS. Historical roots of the “Whitening” of Brazil. *Lat Am Perspect*. 2002;28:61-82.
44. Durso DF, Bydlowski SP, Hutz MH, Suarez-Kurtz G, Magalhães TR, Pena SDJ. Association of Genetic Variants with Self-Assessed Color Categories in Brazilians. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e83926.
45. Salzano FM, Sans M. Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. *Genetics and Molecular Biology*. 2014;37(1):151-70.
46. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, al. e. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *New England*. 1976;295:302-4.
47. Cavasini CE, de Mattos LC, Couto AA, al. e. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malar J*. 2007;6:167.
48. Hamblin MT, Di Rienzo A. Detection of the signature of natural selection in humans: evidence from the Duffy blood group locus. *Am J Hum Genet* 2002;70:284.
49. Hamblin MT, Thompson EE, Di Rienzo A. Complex signatures of natural selection at the Duffy blood group locus. *Am J Hum Genet* 2002;70:369-83.

ANEXO I - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) UFCSPA:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Variabilidade Genética dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira

Pesquisador: Silvana de Almeida

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 57392616.7.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.836.423

Apresentação do Projeto:

As características das misturas interméticas entre ameríndios, europeus e africanos, desde a colonização e imigração do Brasil, o tornaram altamente diversificado e conseqüentemente, um dos países mais miscigenados do mundo. Esse fato influencia na distribuição das frequências de alelos de antígenos eritrocitários que são importantes na medicina transfusional, devido a capacidade de aloimunização. Assim, este estudo objetiva conhecer o perfil de variantes genéticas de grupos sanguíneos em diferentes regiões brasileiras e comparar entre grupos étnicos caracterizados previamente por marcadores genéticos de ancestralidade. Serão analisados os seguintes grupos sanguíneos e seus respectivos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs): Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644) em 1200 indivíduos que compoem a amostra da Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN). A análise molecular será realizada através da técnica de PCR em tempo real, com sondas de hidrólise para discriminação alelica. Os dados serão compilados no programa SPSS v.20.0. As comparações das frequências genotípicas e alélicas entre as diferentes etnias serão realizadas por qui-quadrado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.636.423

- Determinar a frequência de variantes genéticas de grupos sanguíneos em diferentes regiões do Brasil.

Objetivos específicos:

- Analisar os polimorfismos dos principais alelos dos grupos sanguíneos Kell (rs8176058), Kidd (rs1058306), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644) em indivíduos das diferentes regiões brasileiras;
- Avaliar e comparar a distribuição das frequências alélicas em diferentes grupos étnicos, de acordo com a cor autodeclarada e ancestralidade genética previamente determinadas;
- Criar um banco de dados de grupos sanguíneos da população brasileira, visando contribuir com a busca de variantes raras para um suprimento eficiente de unidades sanguíneas em bancos de sangue

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de uma pesquisa que utilizara análise de variantes genéticas em uma amostra já coletada com esta finalidade e por não envolver a correlação destas variantes com informações clínicas ou pessoais, este estudo não apresenta risco aos participantes.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo podem ser obtidos a médio longo prazo na otimização dos estoques de bolsa de sangue nos bancos de sangue do País e na identificação da necessidade de novos testes moleculares para os bancos de sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem potencial para contribuir para otimização de estoque de sangue no país, a partir da identificação da necessidade de novos testes moleculares para os bancos de sangue.

Os dados são secundários e referem-se a um banco de amostras já coletadas para estudos genéticos, para os quais os participantes assinaram TCLE inserido em projeto aprovado por Comitê de Ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram incluídos.

A justificativa para dispensa do TCLE está coerente com os objetivos da pesquisa.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 1.636.423

Recomendações:

Recomenda-se seguir as orientações de fluxo de submissão de projeto ao CEP, que solicita o projeto de pesquisa gravado em formato .doc/.docx.

Algumas informações constam no documento com informações básicas do projeto, mas não no projeto detalhado (ex.: riscos e benefícios).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Recomenda-se aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_736468.pdf	16/06/2016 16:07:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoFinalCEP.pdf	16/06/2016 16:06:32	Silvana de Almeida	Aceito
Outros	Termodecompromissoentregarelatorio.pdf	16/06/2016 16:06:08	Silvana de Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeanuencialaboratorio.pdf	16/06/2016 16:05:20	Silvana de Almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	16/06/2016 16:04:55	Silvana de Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 14 de Julho de 2016

Assinado por:
Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Garmento Leite ,245

Bairro: Garmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

CURRÍCULO LATTES

Janeiro/2018

Gabriela Waskow

Curriculum Vitae

Dados pessoais

Nome Gabriela Waskow
Filiação Anselmo Waskow e Giovane Piske Waskow
Nascimento 15/08/1992 - São Lourenço do Sul/RS - Brasil
Carteira de Identidade 1098569881 sjs - RS - 10/05/2004
CPF 030.384.110-94

Endereço residencial Avenida João Pessoa - n° 535, ap 42
Centro Histórico - Porto Alegre
90040000, RS - Brasil
Telefone: 053 35032650
Celular 051 84246445

Endereço eletrônico

E-mail para contato : gwaskow@hotmail.com
E-mail alternativo gwaskow@ufcspa.edu.br

Formação acadêmica/titulação

- 2016** Mestrado em BIOCÊNCIAS.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,
UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Orientador: Silvana Almeida
- 2012 - 2015** Graduação em Biomedicina.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,
UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: Sistema Sanguíneo Kell: Avaliação do polimorfismo 1910C>T no gene
KEL em doadores de sangue
Orientador: Silvana de Almeida

Formação complementar

- 2015 - 2015** Curso de curta duração em Laboratórios e unidades biocontidas NB3.
Associação Nacional de Biossegurança, ANBIO, Rio De Janeiro, Brasil
- 2012 - 2012** Curso de curta duração em Aplicações Clínicas da Bioquímica - 4ª Edição.
(Carga horária: 16h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,
UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2012 - 2012** Curso de curta duração em II Ciclo de Palestras em Análises Clínicas do Cours.
(Carga horária: 12h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,
UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

2012 - 2012	Curso de curta duração em Tópicos Especiais em Memória. (Carga horária: 3h). Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, Sao Paulo, Brasil
2012 - 2012	Curso de curta duração em Módulo de Primeiros Socorros da UFCSPA. (Carga horária: 8h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
2012 - 2012	Curso de curta duração em VIII Curso de Extensão VIVAVOZ - As Bases para Abo. (Carga horária: 30h). AMTEPA/SENAD/UFCSPA, AMTEPA/SENAD/UFC, Brasil
2011 - 2011	Curso de curta duração em Técnicas de Primeiros Socorros. (Carga horária: 3h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil
2011 - 2011	Curso de curta duração em Modelos Experimentais para Estudo da Memória. (Carga horária: 3h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil
2011 - 2011	Curso de curta duração em PCR em tempo real. (Carga horária: 5h). Universidade Feevale, FEEVALE, Novo Hamburgo, Brasil
2010 - 2011	Extensão universitária em Biomedicina em Ação. (Carga horária: 26h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Bioestatística Descritiva e Inferencial. (Carga horária: 6h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Oficina de Coleta Seletiva. (Carga horária: 2h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Oficina de Bioética Aplicada à Pesquisa em Saúde. (Carga horária: 2h). Universidade de Cruz Alta, UNICRUZ, Cruz Alta, Brasil

Atuação profissional

1. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Vínculo institucional

2015 - 2015 Vínculo: Estágio Obrigatório , Enquadramento funcional: Estagiária , Carga horária: 30, Regime: Parcial
Outras informações:
Realização de Estágio final Obrigatório em Análises Clínicas no Laboratório Central. Nos setores de Imunologia, Bioquímica, Hematologia, Uroanálise, Parasitologia e Microbiologia. Desenvolvendo funções pertinentes a cada setor. Supervisionado pela professora Dr^a Liane Rotta e pelo preceptor local Dr Carlos Voegeli.

2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Vínculo institucional

2015 - 2015 Vínculo: Estágio Obrigatório , Enquadramento funcional: Estagiária , Carga horária: 20, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Realização de Estágio final Obrigatório em Banco de Sangue - Hemoterapia no Banco de Sangue. Nos setores de Triagem, Coleta, Aférese, Processamento, Sorologia, Imuno-hematologia e Controle de Qualidade. Desenvolvendo atividades pertinentes a cada setor. Supervisionado pela professora Dr^a Sandrine Wagner e pelo preceptor local Dr Tor Onsten.

3. Laboratório Dr. Thofehr - LDT

Vínculo institucional

2016 - Atual Enquadramento funcional: Biomédica , Carga horária: 34, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Biomédica no setor de Bioquímica e Microbiologia deste Laboratório.

4. Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Vínculo institucional

2016 - 2016 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Colaborador, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Participação no desenvolvimento da disciplina de Banco de Sangue do curso de Biomedicina, na qualidade de Colaboradora, durante o segundo semestre de 2016. A referida disciplina apresentou carga horária de 60h, incluindo aulas práticas, teóricas e teórico-práticas.

2015 - 2015 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Colaboradora , Carga horária: 6, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Participação colaborativa em ministrar o módulo de Imunohematologia, na disciplina de Banco de Sangue para o curso de Biomedicina.

2015 - 2015 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Colaboradora , Carga horária: 12, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Participação colaborativa em ministrar aula prática: Análise Laboratorial da Urina, na disciplina de Citologia e Líquidos Corporais para o curso de Biomedicina.

2015 - 2015 Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Iniciação Científica, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Desenvolvimento do Projeto de Pesquisa "Sistema Sanguíneo Kell: Avaliação do polimorfismo 1910C>T no gene KEL em doadores de sangue" como Trabalho de Conclusão de Curso. Orientado pela Professora Dr^a. Silvana de Almeida.

2015 - 2015 Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Iniciação Científica , Carga horária: 20, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq) no Projeto de Pesquisa "Variabilidade genética dos antígenos de grupos sanguíneos e a prática transfusional". Orientado pela Professora Dr^a. Silvana de Almeida.

2014 - 2014 Vínculo: Estagiário/Monitor , Enquadramento funcional: Monitor, Regime: Parcial

- Outras informações:
Realizando monitoria na disciplina de Metodologias Bioanalíticas para o curso de Biomedicina, auxiliando professor e alunos durante as aulas que contemplam atividades práticas, teóricas e estudos extra-classe.
- 2013 - 2013** Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Iniciação Científica, Regime: Parcial
Outras informações:
Iniciação Científica vinculada ao Grupo de Pesquisas: "Neurociências Clínica e Experimental". Atuação no projeto: "Injeção intraestriatal de 6OH-DA em ratos a fim de avaliar e estabelecer um modelo experimental da Doença de Parkinson", orientado pela Professora Dr. Arlete Hilbig e pela Professora Dr. Mônica Fernandes Rosa de Lima.
- 2013 - 2013** Vínculo: Estagiário/Monitor , Enquadramento funcional: Monitor, Regime: Parcial
Outras informações:
Realizando monitoria na disciplina de Biofísica Celular para o curso de Biomedicina, auxiliando professor e alunos durante as aulas que contemplam atividades práticas, teóricas e estudos extra-classe.
- 2013 - 2015** Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Iniciação Científica, Regime: Parcial
Outras informações:
Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq) no Projeto de Pesquisa "Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre o Gerenciamento de Doadores com Fenótipos Raros". Orientado pela Professora Dr^a. Silvana de Almeida.
- 2012 - Atual** Vínculo: Discente , Enquadramento funcional: Participante, Regime: Parcial
Outras informações:
Participação no Projeto de Pesquisa "Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre a prática Transfusional", orientado pela Professora Dr. Silvana Almeida e co-orientado pela Professora Dr. Marilu Fiegenbaum.

Atividades

- 08/2012 - Atual** Pesquisa e Desenvolvimento, Ciências da Saúde
Linhas de pesquisa:
Hemoterapia , Biologia Molecular , Genética

5. Müller Laboratório - ML

Vínculo institucional

- 2011 - 2011** Vínculo: Estagiário Observatório , Enquadramento funcional: Estagiário , Carga horária: 40, Regime: Integral
Outras informações:
Realizou estágio observatório em todos os setores deste laboratório de Análises Clínicas. Totalizando uma carga horária de 40 horas.

6. Universidade de Cruz Alta - UNICRUZ

Vínculo institucional

- 2011 - 2011** Vínculo: Estagiário/Monitor , Enquadramento funcional: Monitor , Carga horária: 21, Regime: Parcial
Outras informações:
Realizando monitoria na disciplina de Histologia, auxiliando o professor durante as aulas e supervisionando os alunos nas atividades práticas, teóricas e estudos extra-classe.

7. Santa Casa de Misericórdia de São Lourenço do Sul - STCASLS

Vínculo institucional

2011 - 2011 Vínculo: Estágio Observatório , Enquadramento funcional: Estagiário , Carga horária: 40, Regime: Integral
 Outras informações:
 Realizou estágio observatório no setor do Pronto Socorro e no setor de Agência Transfusional desta instituição, totalizando 40 horas.

Linhas de pesquisa

1. Biologia Molecular
2. Genética
3. Hemoterapia

Projetos

Projetos de pesquisa

2016 - Atual Análise molecular de variantes de grupos sanguíneos em populações indígenas

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Silvana de Almeida; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Marilu Fiegenbaum (Responsável); Gabriela Hoer; Francisco Mauro Salzano

2016 - Atual Variabilidade Genética dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira

Descrição: As características das misturas interétnicas entre ameríndios, europeus e africanos, desde a colonização e imigração do Brasil, o tornaram altamente diversificado e conseqüentemente, um dos países mais miscigenados do mundo. Esse fato influencia na distribuição das frequências de alelos de antígenos eritrocitários que são importantes na medicina transfusional, devido a capacidade de aloimunização. Assim, este estudo objetiva conhecer o perfil de variantes genéticas de grupos sanguíneos em diferentes regiões brasileiras e comparar entre grupos étnicos caracterizados previamente por marcadores genéticos de ancestralidade. Serão analisados os seguintes grupos sanguíneos e seus respectivos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs): Kell (rs8176058), Kidd (rs1058396), Duffy (rs12075 e rs2814778), MNS (rs7683365) e Diego (rs2285644) em 1200 indivíduos que compõem a amostra da Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN). A análise molecular será realizada através da técnica de PCR em tempo real, com sondas de hidrólise para discriminação alélica. Os dados serão compilados no programa SPSS v.20.0. As comparações das frequências genotípicas e alélicas entre as diferentes etnias serão realizadas por qui-quadrado.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Silvana de Almeida (Responsável); Marilu Fiegenbaum; Mara Helena Hutz; Guilherme Suarez-Kurtz

2016 - 2017 Determinação da frequência das variantes Jsa (K6) e Jsb (K7) do gene Kel nas regiões Norte, Nordeste e Sul do Brasil

Descrição: Aloimunização é uma reação que ocorre em situações onde existe a exposição de um indivíduo a antígenos não próprios. Nessa situação, há formação de anticorpos pelo receptor contra um ou mais antígenos eritrocitários, sendo o resultado das disparidades genéticas entre doador e receptor. Os anticorpos desenvolvidos nessa resposta imunológica após a exposição do paciente são conhecidos como aloanticorpos. Os aloanticorpos são produzidos nas transfusões sanguíneas, por incompatibilidade sanguínea, ou ainda em casos de doença

hemolítica perinatal. O sistema de grupo sanguíneo Kell, possui grande relevância clínica, devido a sua alta capacidade de desencadear reações imunológicas nos indivíduos transfundidos e, além disso, é considerado o terceiro grupo mais polimórfico conhecido até hoje. Os antígenos deste sistema sanguíneo são derivados de SNPs (polimorfismos de nucleotídeos únicos), no gene KEL. Os quais podem ser de alta incidência populacional, ocorrem em mais de 90% das pessoas, ou baixa, que exibem especificidade étnica, respectivamente Jsb e Jsa (rs8176038). Sendo assim, populações de diferentes origens étnicas possuem diferentes frequências de antígenos. A avaliação da frequência destas variantes genéticas em diferentes regiões brasileiras pode no futuro auxiliar em práticas de captação de doadores com fenótipos raros. O objetivo deste trabalho é determinar a frequência da variante genética rs8176038 do gene KEL, determinante dos antígenos Jsa (K6) e Jsb (K7) do grupo sanguíneo Kell nas regiões Norte, Nordeste e Sul do Brasil. Serão analisados 150 indivíduos saudáveis provenientes das regiões Norte, Nordeste e Sul do país. Amostras de sangue destes indivíduos foram coletadas pela Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN) e o DNA já foi extraído e uma alíquota está estocada no Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA. A detecção deste polimorfismo será realizada pela técnica de PCR Real Time, com a utilização de sondas de hidrólise para a discriminação alélica pelo sistema de Taqman®. A frequência genotípica do polimorfismo obtida por meio de contagem simples, e as frequências alélicas obtidas a partir das frequências genotípicas. Fazendo-se avaliação de se a distribuição das frequências genotípicas está de acordo com o preconizado para populações em equilíbrio de Hardy-Weinberg e as comparações das frequências genotípicas e alélicas entre as diferentes etnias e regiões estudadas por qui-quadrado.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Silvana de Almeida (Responsável); Monique Alves Bastos

2015 - 2015 Sistema Sanguíneo Kell: Avaliação do polimorfismo 1910C>T no gene KEL em doadores de sangue

Descrição: Antígenos de grupos sanguíneos são glicoproteínas expressas, principalmente, na superfície das hemácias. Os genes que codificam esses antígenos apresentam polimorfismos derivados de mutações de ponto (SNPs). Alguns dos antígenos que mais provocam reações transfusionais devido ao desenvolvimento de anticorpos contra eles são o do sistema sanguíneo Kell. Esse processo conhecido como aloimunização é importante na prática transfusional, pois pode levar a quadros hemolíticos graves, principalmente em pacientes politransfundidos e a doença hemolítica do recém-nascido. Por isso, é importante o conhecimento da distribuição, nas diferentes populações, dos antígenos do sistema Kell que geram essas significativas reações. Entre os antígenos do sistema Kell, alguns possuem distribuição bem peculiar relatada em outras populações. A utilização de métodos moleculares permite realizar a determinação destas variantes, demonstrando cada vez mais a aplicabilidade da biologia molecular na medicina transfusional. Este trabalho tem como objetivo determinar o perfil genotípico do sistema sanguíneo Kell (alelos Jsa e Jsb) em uma amostra de doadores de sangue do Rio Grande do Sul e comparar as frequências genotípicas e alélicas desta variante entre os diferentes grupos étnicos. Serão avaliados 390 doadores voluntários de sangue, de ambos os sexos e de todas as etnias, que frequentam o Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DNA será extraído de amostra de sangue pelo método de extração com alta concentração de sal, o polimorfismo 1910C>T (Jsa/Jsb) do grupo sanguíneo Kell será analisado pela técnica da PCR em tempo real, com sondas de hidrólise para discriminação de alelos. A comparação das frequências genotípicas e alélicas entre indivíduos de diferentes etnias será realizada por qui-quadrado.

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Alunos envolvidos: Graduação (2); Doutorado (1);

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Marilu Fiegenbaum

2015 - 2017 Investigação da Variabilidade do Gene ACKR1 em Doadores de Sangue de Porto Alegre/RS

Descrição: ACKR1 é o gene que codifica a glicoproteína que expressa os antígenos do grupo sanguíneo Duffy, localizado no cromossomo 1q21-22. Os principais antígenos do sistema, Fya e Fyb, são codificados por alelos codominantes, definindo os fenótipos Fy(a+b-), Fy(a-b+) e Fy(a+b+). No entanto, algumas variantes já identificadas causam a expressão fraca (+w ou *W) ou

nula (0 ou *N) desses antígenos. De acordo com a International Society for Blood Transfusion (ISBT) existem duas mutações associadas com a expressão fraca do Fya e cinco mutações associadas com a expressão fraca do Fyb. Adicionalmente, sete mutações foram observadas ocasionando a expressão nula do Fya e três para o Fyb. Tendo em vista que o conhecimento das bases genéticas destes antígenos é importante para aumentar a segurança e eficácia dos procedimentos transfusionais, o objetivo deste estudo é investigar a presença de variações no gene ACKR1. Para isso, 382 doadores voluntários de sangue foram analisados para os antígenos Fya e Fyb por fenotipagem e para os polimorfismos rs12075, rs34599082, rs2814778 por PCR em tempo real, utilizando sondas de hidrólise. Após a correlação entre os resultados da análise fenotípica e da análise dos polimorfismos, 17 amostras apresentaram discrepância entre fenótipo e genótipo e terão o gene ACKR1 sequenciado com a finalidade de identificar possíveis novas mutações e polimorfismos que possam estar relacionados com expressão fraca ou nula dos antígenos Fya e Fyb. O conhecimento de variantes genéticas relacionadas à expressão diferencial dos principais antígenos desse sistema, pode no futuro propiciar a melhor seleção de unidades de sangue a serem utilizadas baseadas em análises moleculares.

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Marilu Fiegenbaum; Gabriela Höher

2015 - 2015 Variabilidade genética dos antígenos de grupos sanguíneos e a prática transfusional

Descrição: Os sistemas de grupos sanguíneos são caracterizados por antígenos na membrana eritrocitária, com características funcionais e polimórficas definidas. A utilização de técnicas moleculares na determinação das variantes genéticas poderia contribuir para aumentar a segurança e eficácia dos procedimentos transfusionais de pacientes politransfundidos. Alguns protocolos de avaliação da variabilidade genética de grupos sanguíneos já foram estabelecidos na região Sudeste do Brasil, contudo, torna-se necessária a realização de estudos em diferentes regiões do Brasil, como o Rio Grande do Sul, a qual possui um pool genético ancestral diferente do encontrado nas demais regiões Brasileiras. Os objetivos desse estudo são investigar polimorfismos em genes de grupos sanguíneos em doadores de sangue e pacientes politransfundidos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, descrevendo a frequência destas variantes nesta amostra, bem como, correlacionar os achados genotípicos com os fenotípicos visando otimizar a prática transfusional. A amostra será composta por 422 sujeitos (322 doadores de sangue e 100 pacientes), a fenotipagem dos grupos sanguíneos será realizada pela técnica de hemaglutinação em tubo e em gel, no Setor de Imunohematologia do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DNA destes pacientes será extraído de sangue total e os polimorfismos serão analisados pela metodologia de PCR em tempo real, utilizando sondas de hidrólise. A determinação das frequências genotípicas será realizada por contagem simples, a verificação da adequação da distribuição das frequências genotípicas ao esperado pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg será feita pelo teste de qui-quadrado. Os resultados deste estudo poderão auxiliar na análise de viabilidade da implantação da metodologia molecular como técnica auxiliar na elucidação de casos inconclusivos de pacientes e doadores no Banco de Sangue do HCPA.

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Alunos envolvidos: Graduação (2); Doutorado (1);

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Marilu Fiegenbaum

2015 - 2015 Análise do polimorfismo 2561C>T no gene SLC4A1 em doadores de sangue

Descrição: Antígenos de grupos sanguíneos são glicoproteínas expressas, principalmente, na superfície das hemácias. A genotipagem de grupos sanguíneos permite conhecer qual alteração molecular ocasiona a formação de diferentes grupos sanguíneos, sendo que a maioria das alterações moleculares ocorre pela substituição de um único nucleotídeo (SNP). Dentro os antígenos de grupos sanguíneos que são de importância para a medicina transfusional estão os do sistema Diego (Dia e Dib), uma vez que estão envolvidos em DHRN e reações transfusionais hemolíticas. O conhecimento da distribuição populacional desses antígenos é importante, uma vez que, existe uma variação entre as populações. O antígeno Dia (Di*01) é considerado um marcador antropológico por apresentar uma maior frequência em populações de ameríndios e asiáticos.

Este trabalho teve como objetivo determinar o perfil genotípico do sistema sanguíneo Diego (alelos Dia e Dib) em uma amostra de doadores de sangue do Rio Grande do Sul e comparar as frequências genotípicas e alélicas entre os diferentes grupos étnicos. Foram avaliados 390 doadores voluntários de sangue, de ambos os sexos e de todas as etnias, que frequentam o Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DNA foi extraído de amostra de sangue pelo método de extração com alta concentração de sal, o polimorfismo 2561 C>T (Dib/Dia) do grupo sanguíneo Diego foi analisado pela técnica da PCR em tempo real, com sondas de hidrólise para discriminação de alelos. A comparação das frequências genotípicas e alélicas entre indivíduos de diferentes etnias foi realizada por qui-quadrado.

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues

2015 - 2015 Perfil de Fenótipo Eritrocitário em Doadores de Sangue de acordo com a Classificação de Fitzpatrick

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Samatha Brum Leite; Sandrine Wagner

2013 - 2015 Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre o Gerenciamento de Doadores com Fenótipos Raros.

Descrição: Antígenos de grupos sanguíneos são proteínas que estão ligadas a carboidratos ou a lipídeos e são expressas, principalmente, na superfície de hemácias. Os genes que codificam esses antígenos apresentam polimorfismos que são originados predominantemente por mutações de ponto, principalmente os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs). O conhecimento da variabilidade dos antígenos de grupos sanguíneos é essencial na prática transfusional, uma vez que o desenvolvimento de anticorpos contra esses antígenos pode levar a quadros hemolíticos graves, principalmente em casos de pacientes politransfundidos, portadores de doenças que requerem transfusões sanguíneas periódicas. A hemaglutinação convencional é a principal técnica utilizada na detecção dos diferentes antígenos eritrocitários que determinam os grupos sanguíneos, no entanto, esta técnica apresenta limitações, tornando necessária a implementação de novos métodos para auxiliar na detecção desses grupos. A biologia molecular pode ser uma alternativa importante na determinação do perfil antigênico e auxiliar no esclarecimento dos mecanismos moleculares envolvidos com as diversas variantes de grupos sanguíneos. Alguns protocolos de genotipagem de grupos sanguíneos já estão bem estabelecidos e validados na população brasileira, contudo, torna-se ainda necessário a realização de estudos em diferentes regiões do Brasil. A proposta desse estudo é utilizar a técnica de biologia molecular para investigar o polimorfismo de alguns genes de grupos sanguíneos em doadores voluntários de sangue da cidade de Porto Alegre, região Sul do Brasil e avaliar o polimorfismo desses genes nessa população.

Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa

Alunos envolvidos: Graduação (2); Doutorado (1);

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues

2012 - Atual Biologia Molecular de Grupos Sanguíneos: Impacto sobre a prática transfusional

Descrição: O conhecimento da variabilidade dos antígenos de grupos sanguíneos é essencial na prática transfusional, uma vez que o desenvolvimento de anticorpos contra esses antígenos pode levar a quadros hemolíticos graves, principalmente em casos de pacientes politransfundidos. A hemaglutinação convencional é a principal técnica utilizada na detecção dos diferentes antígenos eritrocitários que determinam os grupos sanguíneos, no entanto, esta técnica apresenta limitações técnicas e clínicas. Tendo em vista o grande número de pacientes e também alguns doadores (em média 60 indivíduos/mês com dúvidas quanto à fenotipagem sanguínea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA) em que não é possível traçar o perfil sanguíneo, se faz necessário a utilização de métodos mais modernos como os moleculares que nos permitam resolver este tipo de situação. A proposta desse estudo é utilizar técnicas de biologia molecular

(reação em cadeia da polimerase em tempo real) para investigar polimorfismos de genes de grupos sanguíneos: a) RHD e RHCE: Polimorfismos - 676G>C (RhE/e); 203A>T (RhC/c); RhD exon 7 (+/-); b) DUFFY: Polimorfismos - 125G>A (FYA/FYB); 265C>T (FYB/FYX); -33T>C  -67T>C (FYB/FYBES); c) KIDD: Polimorfismo 838G>A (JKA/JKB) e d) KELL: Polimorfismos - 698T>C (K/k); 1790T>C (Jsa/Jsb) em 422 doadores de sangue e pacientes politransfundidos do HCPA, na cidade de Porto Alegre, região Sul do Brasil e avaliar a frequência destes polimorfismos nessa população. A fenotipagem eritrocitária será realizada por Técnica de aglutinação em tubo (para os sistemas Rh e Kell) e Técnica da antiglobulina indireta em gel IAT (para os sistemas Duffy e Kid. Assim como, avaliar a viabilidade da implantação desta metodologia como técnica auxiliar na elucidação de casos inconclusivos de pacientes e doadores no Banco de Sangue do HCPA..

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa

Integrantes: Gabriela Waskow; Ananda Cristine Santos Galvão; Silvana de Almeida (Responsável); Samantha Brum Leite ; Tor Gunnar Hugo Onsten; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Marilu Fiegenbaum; Gabriela Höher

Projeto de extensão

2015 - 2015 Liga do Sangue

Descrição: A Liga do Sangue é um órgão acadêmico com autonomia no que concerne a aspectos econômico-financeiros, didáticos, gerencial-administrativos, comunitários e científicos. A Liga do Sangue tem por finalidades: I - Congregar acadêmicos e professores dos cursos da UFCSPA interessados no aprendizado e no desenvolvimento de conhecimentos básicos e técnico-científicos, dos mais variados aspectos, relacionados à doação de sangue e à hemoterapia; II - Promover cursos, seminários, discussões de casos e palestras sobre o tema e afins; III – Construir um cadastro dos participantes interessados na doação de sangue, para que periodicamente, pequenos grupos sejam convidados a realizar a doação de sangue no hemocentro/ banco de sangue mais próximo; IV – Formar doadores de repetição voluntários e conscientes, que possam também ser disseminadores destas informações fora da universidade; V – Permitir o engajamento nas atividades da Liga de pessoas que sejam inaptos temporários ou definitivos para a doação, mas que se interessem no assunto, promovendo outros multiplicadores da ideia; VI - Congregar acadêmicos dos cursos da saúde, como Medicina, Enfermagem, Farmácia, Biomedicina, Psicologia, mostrando possibilidades de atuação na área de medicina transfusional junto aos hemocentros/ bancos de sangue; VII - Promoção de cursos, simpósios e congressos com enfoque no âmbito laboratorial da hematologia e da hemoterapia (que inclui todo o ciclo do sangue em bancos de sangue/hemocentros, desde a captação de doadores, processamento e análises laboratoriais, até a transfusão) com o objetivo de divulgá-las.

Situação: Concluído Natureza: Projeto de extensão

Alunos envolvidos: Graduação (5);

Integrantes: Gabriela Waskow; Samantha Brum Leite ; Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues; Sandrine Wagner (Responsável); Érika Leotério

Áreas de atuação

1. Genética Humana e Médica
2. Biologia Molecular
3. Genética
4. Hemoterapia

Idiomas

Inglês	Compreende Bem , Fala Razoavelmente , Escreve Bem , Lê Bem
Italiano	Compreende Pouco , Fala Pouco , Escreve Pouco , Lê Pouco
Português	Compreende Bem , Fala Bem , Escreve Bem , Lê Bem

Prêmios e títulos

- 2016** Aprovação no concurso público do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em 2016, para Biomédico do Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Criobiologia., Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
- 2016** Destaque de Sessão, II Mostra de Trabalhos UFCSPA (GENOTIPAGEM DOS ALELOS KELL*6 E KELL*7 EM DOADORES DE SANGUE DO HCPA)
- 2014** Aprovação no concurso público do Conselho Regional de Biomedicina - 5ª Região (CRBM-5) em 2014, para Fiscal Biomédico., Conselho Regional de Biomedicina - 5ª Região (CRBM-5)
- 2014** Menção de Empreendedorismo: "Certificado de Melhor Trabalho de Gerenciamento Laboratorial", Disciplina de Gerenciamento de Laboratório UFCSPA

Produção

Produção bibliográfica

Capítulos de livros publicados

1. **WASKOW, G.**; BICA, C. G.

Nota sobre o filme Amor e outras drogas In: Cinema, ética e saúde.1 ed.Porto Alegre : Bestiário, 2014, v.2, p. 53-55.

2. **WASKOW, G.**; BICA, C. G.

Nota sobre o filme Amor e outras drogas In: Cinema, ética e saúde.1 ed.Porto Alegre : Bestiário, 2014, v.2, p. 53-55.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. RODRIGUES, M. M. O.; **WASKOW, G.**; HOER, G.; BURG, P. V. V.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; ALMEIDA, S.; FIEGENBAUM, M.

Genotyping of Blood Groups Alleles in South American Indians In: Brazilian-International Congress of Genetics, 2017, Águas de Lindoia/SP.

Genética Humana. , 2017.

2. HOER, G.; RODRIGUES, M. M. O.; **WASKOW, G.**; AGNES, G.; BURG, P. V. V.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

Identificação de variantes do gene ACKR1 associadas com expressão alterada do fenótipo Duffy em Sul-Brasileiros In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2017, Curitiba/PR.

Hemoterapia. , 2017.

3. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; HOER, G.; BURG, P. V. V.; HUTZ, M. H.; KURTZ, G. S.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

PERFIL ALÉLICO DE VARIANTES DO GRUPO SANGUÍNEO DUFFY NA POPULAÇÃO BRASILEIRA In: II Encontro do PPG Bociências da UFCSPA, 2017, Porto Alegre.

Genética Humana. , 2017.

4. RODRIGUES, M. M. O.; **WASKOW, G.**; HOER, G.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

Análise de Antígenos Raros de Grupo Sanguíneos em Doadores de Sangue do HCPA In: I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Biociências, XIX Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de Genética Médica, 2016, Porto Alegre.

Genética Humana. , 2016.

5. HOER, G.; **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

Investigação da Variabilidade do Gene ACKR1 em Doadores de Sangue de Porto Alegre/RS In: I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Biociências, XIX Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de Genética Médica, 2016, Porto Alegre.

Genética Humana. , 2016.

6. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; HOER, G.; WAGNER, S.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

PERFIL DE ALELOS RAROS DE GRUPOS SANGUÍNEOS EM DOADORES DE SANGUE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/RS In: XV Congresso Brasileiro de Biomedicina & III Congresso Internacional de Biomedicina, 2016, Bento Gonçalves, RS.

Banco de Sangue / Hemoterapia. , 2016.

7. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; HOER, G.; HUTZ, M. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S.

Variabilidade Genética Dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira In: I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Biociências, XIX Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de Genética Médica, 2016, Porto Alegre.

Genética Humana. , 2016.

8. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; ONSTEN, T. G. H.; GALVÃO, A. C. S.; ALMEIDA, S. FREQUÊNCIA DOS ALELOS KELL*1, KELL*2, KELL*6 E KELL*7 EM DOADORES DE SANGUE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE In: I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFCSPA, 2015, Porto Alegre.

Trabalhos relacionados à pesquisa. , 2015.

9. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; GALVÃO, A. C. S.; LEITE, S. B.; ONSTEN, T. G. H.; ALMEIDA, S.

Genotipagem de antígenos eritrocitários raros em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2015, São Paulo/SP.

Antígenos das Células do Sangue. , 2015.

10. RODRIGUES, M. M. O.; **WASKOW, G.**; ONSTEN, T. G. H.; GALVÃO, A. C. S.; ALMEIDA, S. GENOTIPAGEM DOS ALELOS DI*01 E DI*02 EM DOADORES DE SANGUE DE PORTO ALEGRE In: I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFCSPA, 2015, Porto Alegre.

Trabalhos relacionados à pesquisa. , 2015.

11. LEITE, S. B.; GALVÃO, A. C. S.; WAGNER, S.; RODRIGUES, M. M. O.; **WASKOW, G.**; ALMEIDA, S.; ONSTEN, T. G. H.

PERFIL DE FENÓTIPO ERITROCITÁRIO EM DOADORES DE SANGUE DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2015, São Paulo/SP.

Doação e Captação de Sangue. , 2015.

12. **WASKOW, G.**; GALVÃO, A. C. S.; ALMEIDA, S.; ONSTEN, T. G. H.

Frequência fenotípica eritrocitária de doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(HCPA) In: III Semana Acadêmica da UFCSPA, 2014, Porto Alegre.

Frequência fenotípica eritrocitária de doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). , 2014.

13. GALVÃO, A. C. S.; **WASKOW, G.**; VARGAS, L. M.; ALMEIDA, S.; ONSTEN, T. G. H. VALIDAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE GENOTIPAGEM DE GRUPOS SANGUÍNEOS COMO MÉTODO DE TRIAGEM DE DOADORES DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS. In: Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO), 2014, Florianópolis.

VALIDAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE GENOTIPAGEM DE GRUPOS SANGUÍNEOS COMO MÉTODO DE TRIAGEM DE DOADORES DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS. , 2014.

14. **WASKOW, G.**; BICA, C. G.

Meditação como Meio Promotor de Qualidade de Vida para Grupo de Idosos pertencentes a uma Unidade de saúde de Porto Alegre In: I Semana Acadêmica da UFCSPA, 2012, Porto Alegre.

Meditação como Meio Promotor de Qualidade de Vida para Grupo de Idosos pertencentes a uma Unidade de saúde de Porto Alegre. , 2012.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo expandido)

1. **WASKOW, G.**; CRESPI, T. D.; CORREA, F. A.; DA SILVA, A.; HORST, C. L.; VIEIRA, A.; DA ROSA, C.; SCHEUER, T.

A abordagem da Bioética na formação do profissional de Biomedicina, Farmácia e Ciências Biológicas In: Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão: 15 anos construindo sentidos na diversidade. XIII Mostra de Iniciação Científica e VIII Mostra de Extensão, 2010, Cruz Alta.

Forma de apresentação: Pôster. , 2010.

2. SCHIMITT, B. A. M.; ROSS, M.; **WASKOW, G.**; VIEIRA, A.; KORP, J. R.; POZZATO, R.; DAHLEM, R.; COSER, J.

FREQUÊNCIA FENOTÍPICA DOS SISTEMAS: ABO E RH NA POPULAÇÃO DA CIDADE DE XV DE NOVEMBRO – RS In: Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão: 15 anos construindo sentidos na diversidade. XIII Mostra de Iniciação Científica e VIII Mostra de Extensão, 2010, Cruz Alta.

Comunicação Oral. , 2010.

Apresentação de trabalho e palestra

1. **WASKOW, G.**; RODRIGUES, M. M. O.; ONSTEN, T. G. H.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S. **GENOTIPAGEM DOS ALELOS KELL*6 E KELL*7 EM DOADORES DE SANGUE DO HCPA,** 2016. (Outra, Apresentação de Trabalho)

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Biociências, XIX Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de Genética Médica,** 2016. (Encontro)

Variabilidade Genética Dos Grupos Sanguíneos na População Brasileira.

2. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO),** 2015. (Congresso)

Genotipagem de antígenos eritrocitários raros em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3. **I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFCSPA**, 2015. (Outra)
Frequência dos alelos Kell*1, Kell*2, Kell*6 e Kell*7 em doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
4. **III Jornada do Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, 2015. (Outra)
.
5. **IX Congresso Brasileiro de Biossegurança**, 2015. (Congresso)
.
6. **X Jornada em Patologia**, 2015. (Outra)
.
7. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HEMO)**, 2014. (Congresso)
Validação de um protocolo de genotipagem de grupos sanguíneos como método de triagem de doadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.
8. **III Semana Acadêmica da UFCSPA**, 2014. (Outra)
Frequência fenotípica eritrocitária de doadores de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
9. **Terapia Gênica, Medicina Regenerativa e Biotecnologia: O Futuro da Ciência ao alcance de uma Cooperação Multidisciplinar**, 2014. (Outra)
.
10. **I Congresso Nacional do Projeto RONDON**, 2013. (Congresso)
.
11. **Federação das Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE**, 2012. (Congresso)
.
12. Apresentação Oral no(a) **I Semana Acadêmica da UFCSPA**, 2012. (Outra)
Meditação como Meio Promotor de Qualidade de Vida para Grupo de Idosos pertencentes a uma Unidade de saúde de Porto Alegre.
13. **II Ciclo de Palestras em Análises Clínicas do Curso de Biomedicina da UFCSPA**, 2012. (Outra)
.
14. **III Simpósio de Infecções em Pacientes Transplantados**, 2012. (Simpósio)
.
15. **Aula Inaugural 2011 do Curso de Biomedicina**, 2011. (Encontro)
.
16. **IV Congresso Internacional de Bioanálises, VII Congresso Sul-brasileiro de Biomedicina, XI Semana Gaúcha de Biomedicina**, 2011. (Congresso)
.
17. **VII Semana Acadêmica do Curso de Biomedicina**, 2011. (Encontro)
.
18. **XVI Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2011. (Seminário)
.

19. Apresentação Oral no(a) **Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão: 15 anos construindo sentidos na diversidade. XIII Mostra de Iniciação Científica e VIII Mostra de Extensão**, 2010. (Seminário)

FREQUÊNCIA FENOTÍPICA DOS SISTEMAS: ABO E RH NA POPULAÇÃO DA CIDADE DE XV DE NOVENBRO – RS.

20. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão: 15 anos construindo sentidos na diversidade. XIII Mostra de Iniciação Científica e VIII Mostra de Extensão**, 2010. (Seminário)

A ABORDAGEM DA BIOÉTICA NA FORMAÇÃO DO PROFISSIONAL DE BIOMEDICINA, FARMÁCIA E CIÊNCIAS BIOLÓGICAS.

21. **VI Semana Acadêmica do Curso de Biomedicina e I Ciclo de Mini-cursos da Área Diagnóstica**, 2010. (Encontro)

Organização de evento

1. **WASKOW, G.**

I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Biociências, XIX Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul e I Encontro Regional Sul da Sociedade Brasileira de Genética Médica, 2016. (Outro, Organização de evento)

2. **WASKOW, G.**

I Mostra de Trabalhos de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2015. (Outro, Organização de evento)

3. **WASKOW, G.**

V Feira das Profissões, 2011. (Feira, Organização de evento)

4. **WASKOW, G.**

XVI Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão XIV Mostra de Iniciação Científica e IX Mostra de Extensão "Universidade no Desenvolvimento Regional", 2011. (Outro, Organização de evento)

Totais de produção

Produção bibliográfica

Capítulos de livros publicados.....	2
Trabalhos publicados em anais de eventos.....	16
Apresentações de trabalhos (Outra).....	1

Eventos

Participações em eventos (congresso).....	6
Participações em eventos (seminário).....	3
Participações em eventos (simpósio).....	1
Participações em eventos (encontro).....	4
Participações em eventos (outra).....	7
Organização de evento (outro).....	3