

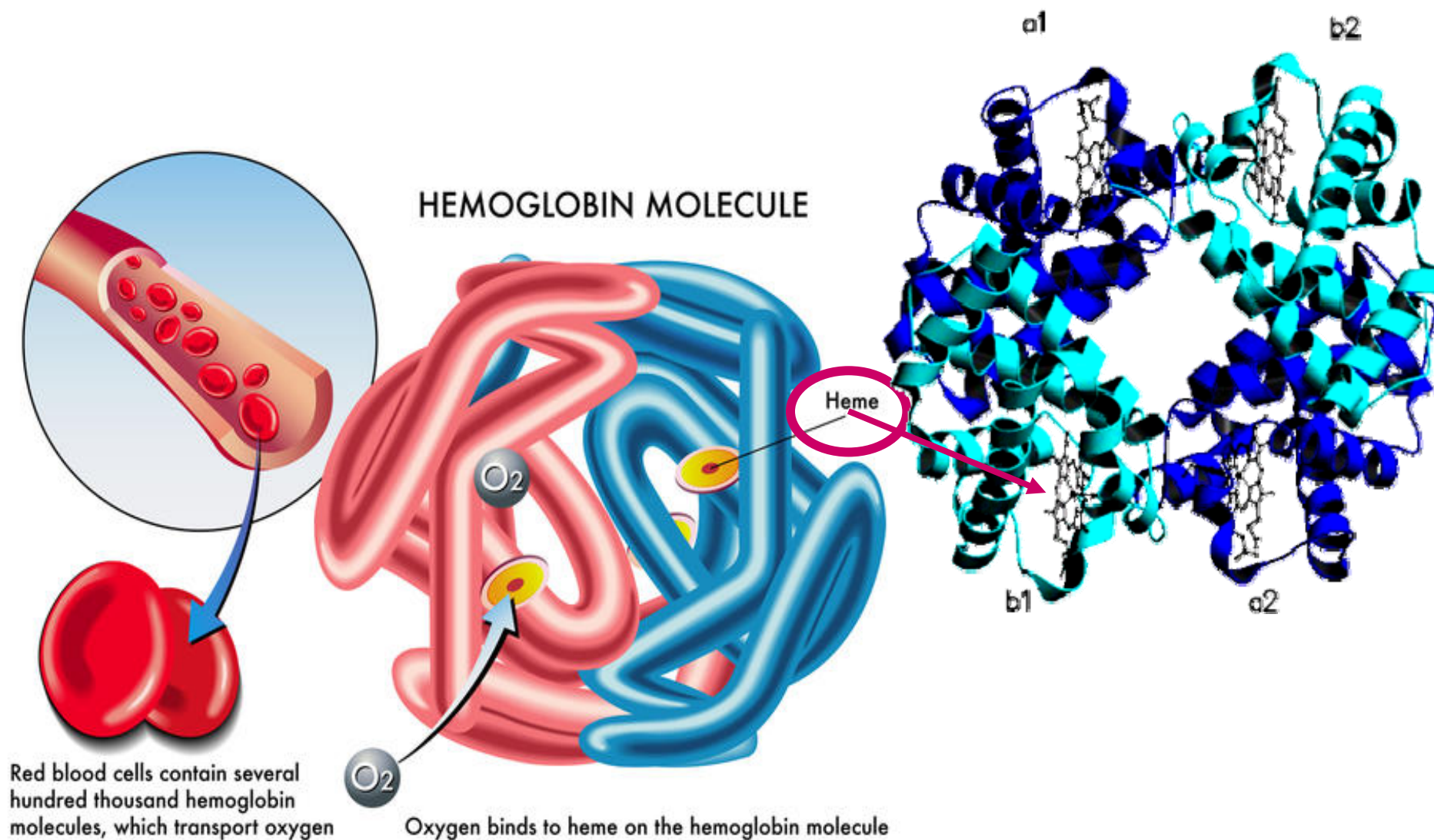
# **ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ: ΔΟΜΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΝΙΚΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ**

## **ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ - ΘΑΛΑΣΑΙΜΙΕΣ**

**Α. ΠΑΠΑΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΥ**

**23 Φεβρουαρίου 2016**

# Δομή της αιμοσφαιρίνης Α του ανθρώπου

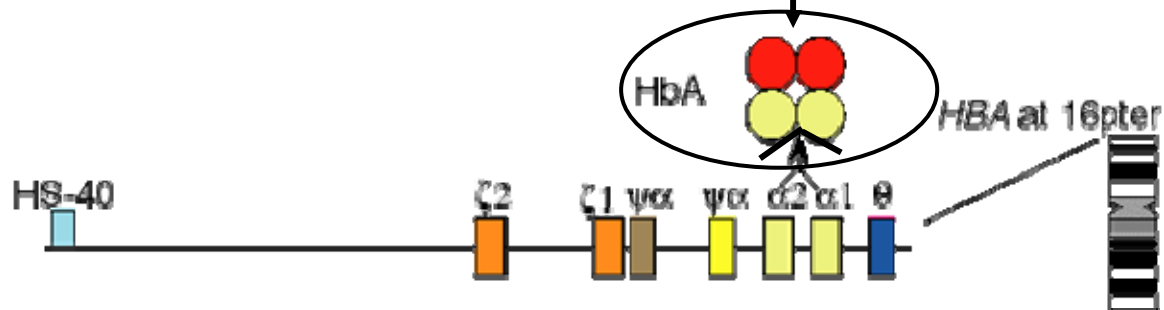


Δύο γονιδιακοί τόποι ευθύνονται για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο:

Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β



Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης α



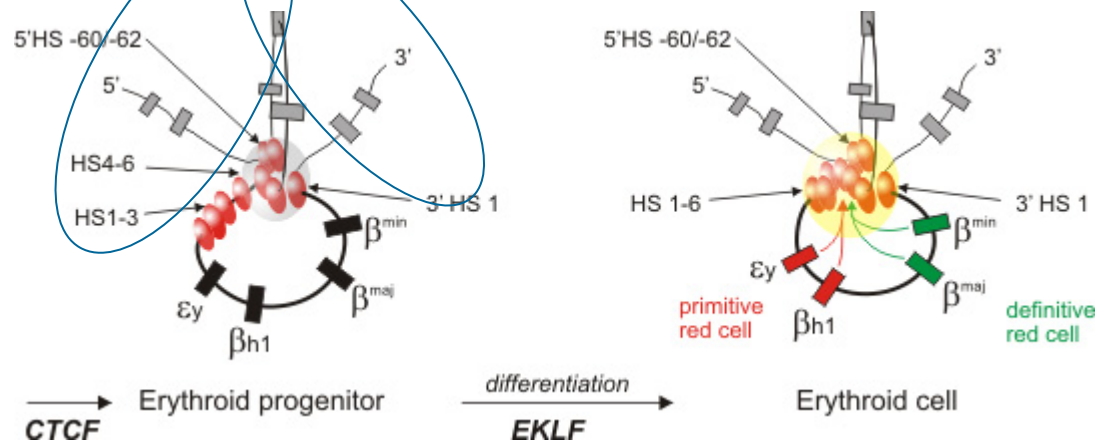
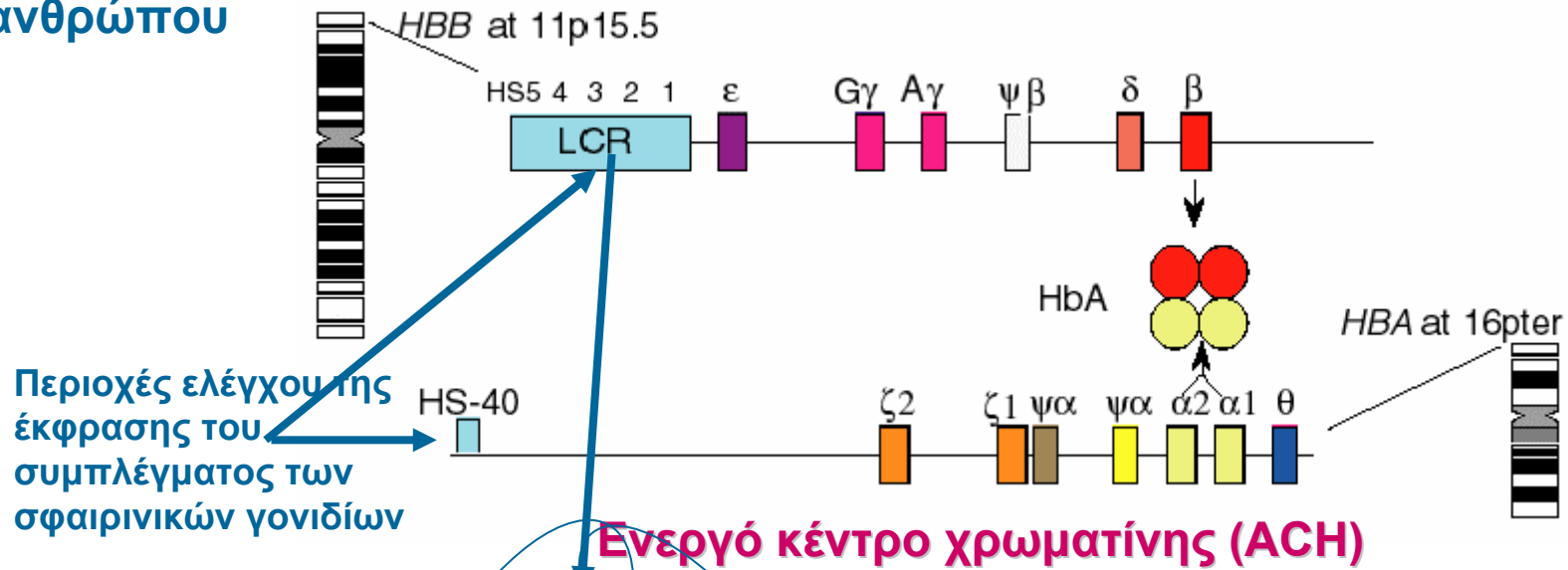
Όλα τα γονίδια των α & β συμπλεγμάτων σφαιρίνης έχουν την ίδια δομή :

Απαρτίζονται από 3 εξόνια και 2 ιντρόνια

Globin Chain	5' region	Exon I	Intron I	Exon II	Intron II	Exon III	3' region	Bases	Amino acids
ε	53	90	122	222	850	126	118		
		1-30		31-104		105-146			
Αγ	53	90	122	222	866	126	87		
		1-30		31-104		105-146			
Γγ	53	90	122	222	866	126	87		
		1-30		31-104		105-146			
δ	49	90	128	222	866	126	128		
		1-30		31-104		105-146			
β	50	90	122	222	850	126	132		
		1-30		31-104		105-146			
α	37	93	113	204	141	129	112		
		1-31		32-99		100-141			

Η ρύθμιση της έκφρασης στα ευκαρυωτικά γονίδια γίνεται στο επίπεδο της ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ από *in cis* και *in trans* ρυθμιστικά στοιχεία: αλληλουχίες που βρίσκονται πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα που βρίσκεται το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β (*in cis*) , οι οποίες αλληλεπιδρούν με τους υποκινητές των γονιδίων και με *in trans* μεταγραφικούς παράγοντες που τις αναγνωρίζουν.

Η ρύθμιση της έκφρασης των σφαιρινικών γονιδίων γίνεται κυρίως κατά την μεταγραφή τους, δημιουργείται το **ενεργό κέντρο χρωματίνης**, όπου η (*in cis*) LCR περιοχή αλληλεπιδρώντας με το εκάστοτε σφαιρινικό γονίδιο επιτρέποντας την ειδική, ιστική και χρονική έκφραση του κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου



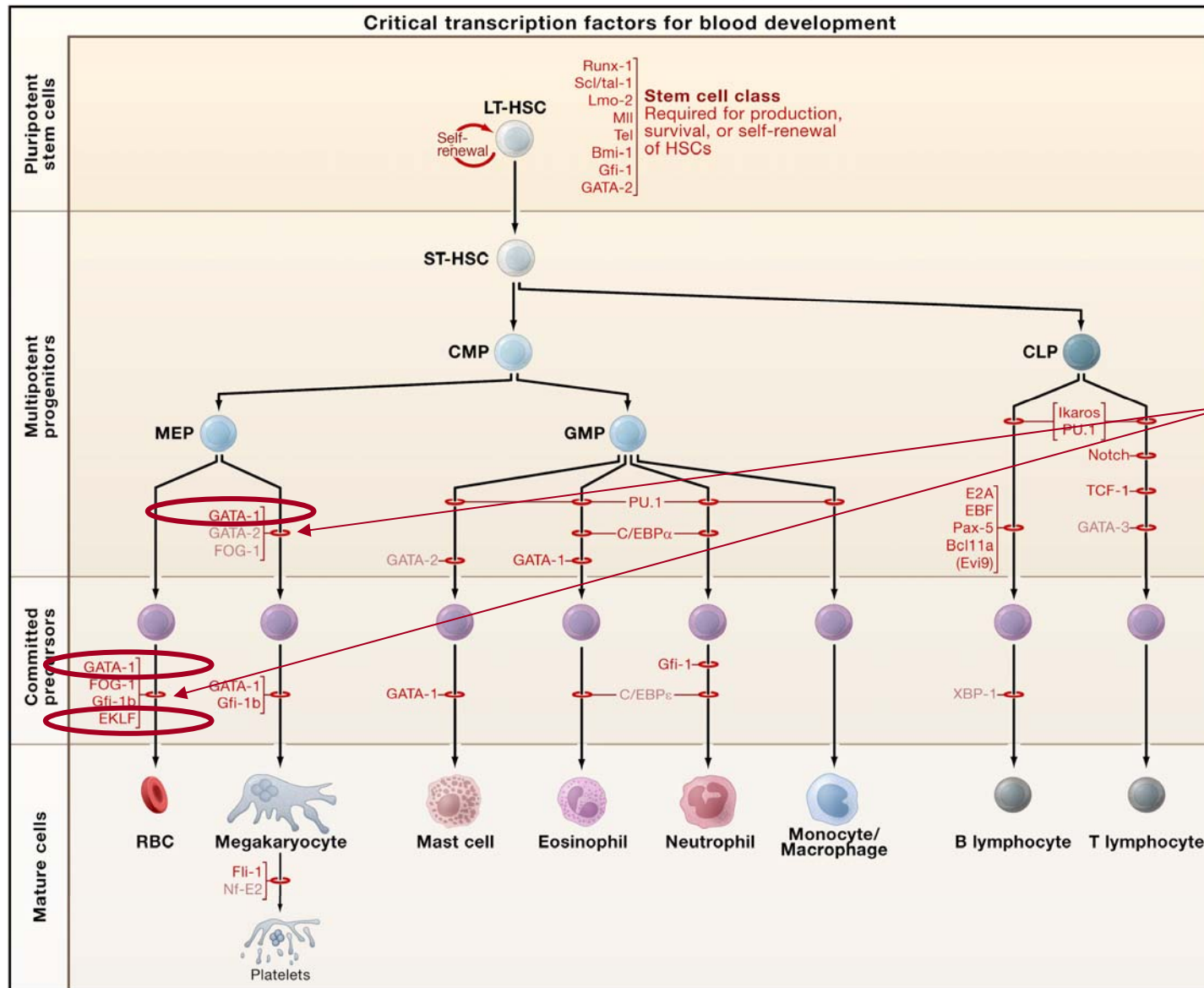
Η LCR **ασκεί** μακράς εμβέλειας **δράση** και σε συνεργασία με τον υποκινητή του εκάστοτε προς μεταγραφή γονιδίου, ρυθμίζει την ειδική και ιστική έκφραση του.

**Αυτό γίνεται με την απαραίτητη παρουσία:**

Γενικών και **ειδικών** μεταγραφικών παραγόντων, που αναγνωρίζουν και προσδέονται σε θέσεις της LCR υποβοηθώντας την λειτουργία της και την αναγνώριση του καθενός προς μεταγραφή γονιδίου.

**Παρατηρείστε**, ότι **συγκεκριμένοι ειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες** (GATA - 1, GATA - 2, EKLF, κ.α) είναι **παρόντες** σε **όλα** τα στάδια της αιμοποίησης στον άνθρωπο

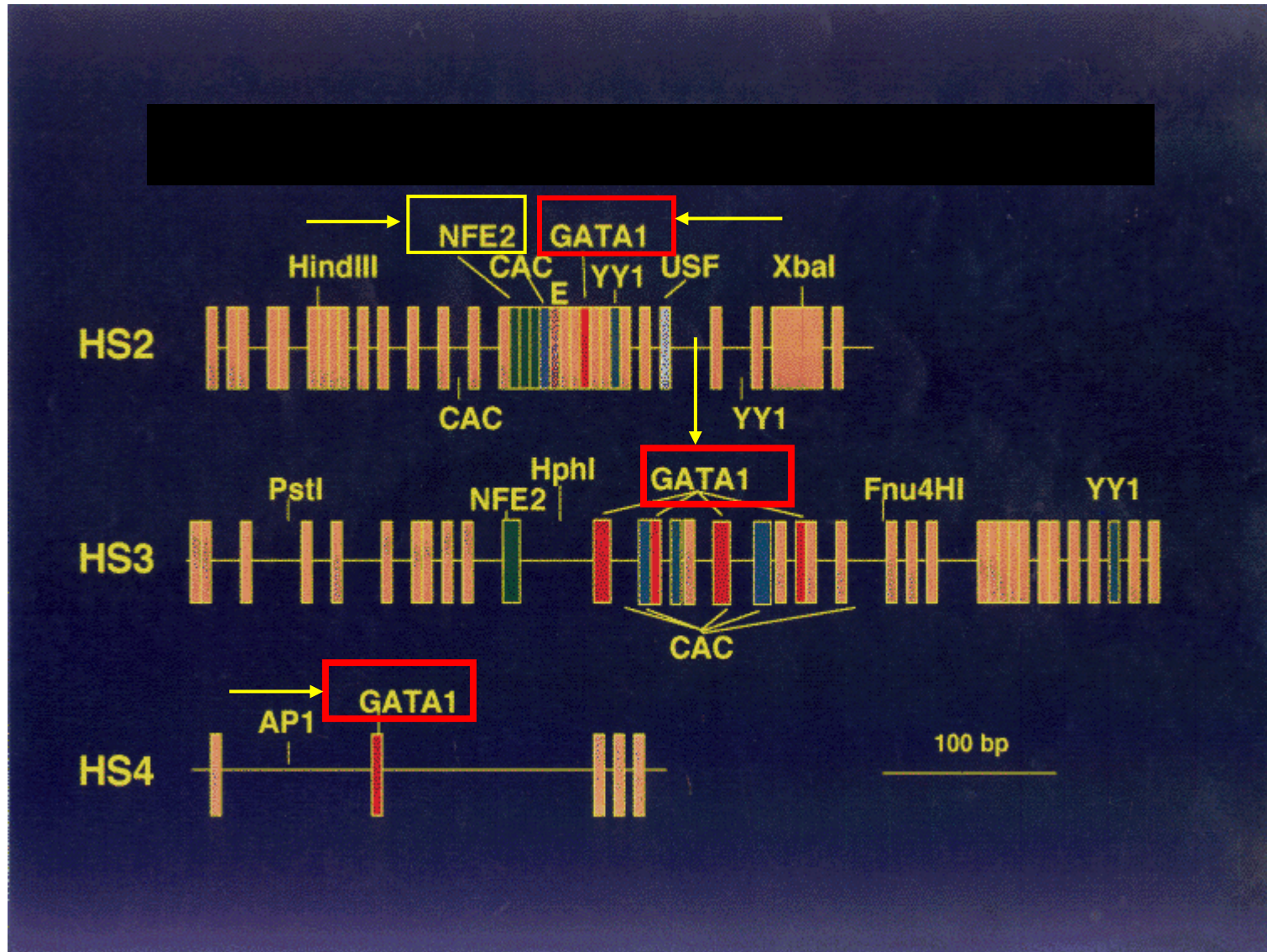
# ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΕΙΔΙΚΟΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗΤΟΙ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ



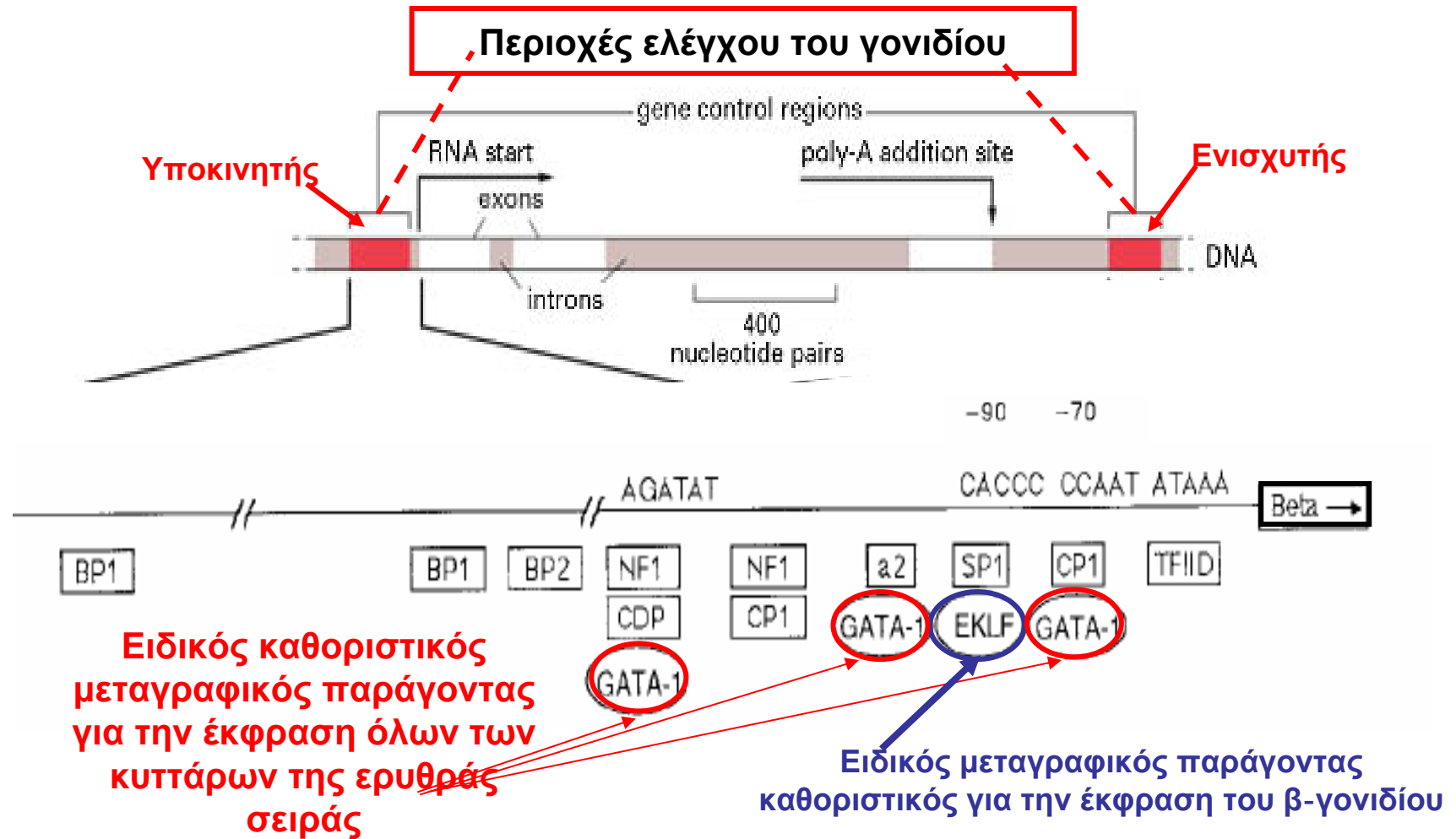
Οι κόκκινες οριζόντιες γραμμές υποδηλώνουν, ότι η απουσία του συγκεκριμένου μεταγραφικού παράγοντα δεν είναι συμβατή με την ζωή



Γενικοί και ειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες αναγνωρίζουν και προσδέονται σε αλληλουχίες της LCR που θα αλληλεπιδράσει με το εκάστοτε σφαιρινικό γονίδιο, προκειμένου αυτό να **εκφραστεί**

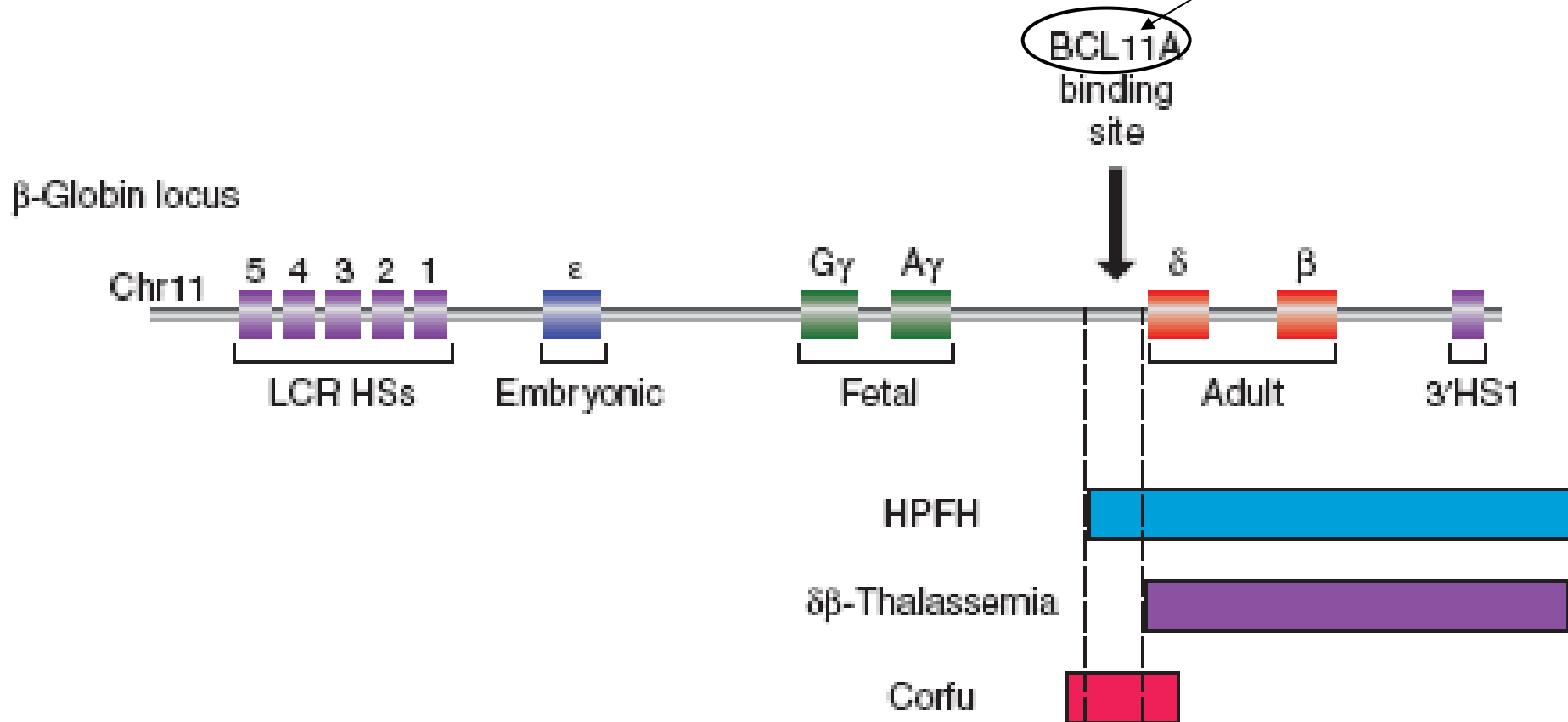


**Αντίστοιχοι γενικοί και ειδικό μεταγραφικοί παράγοντες προσδένονται και στον υποκινητή του γονιδίου της σφαιρίνης β, που αλληλεπιδρά με την LCR προκειμένου να εκφραστεί**

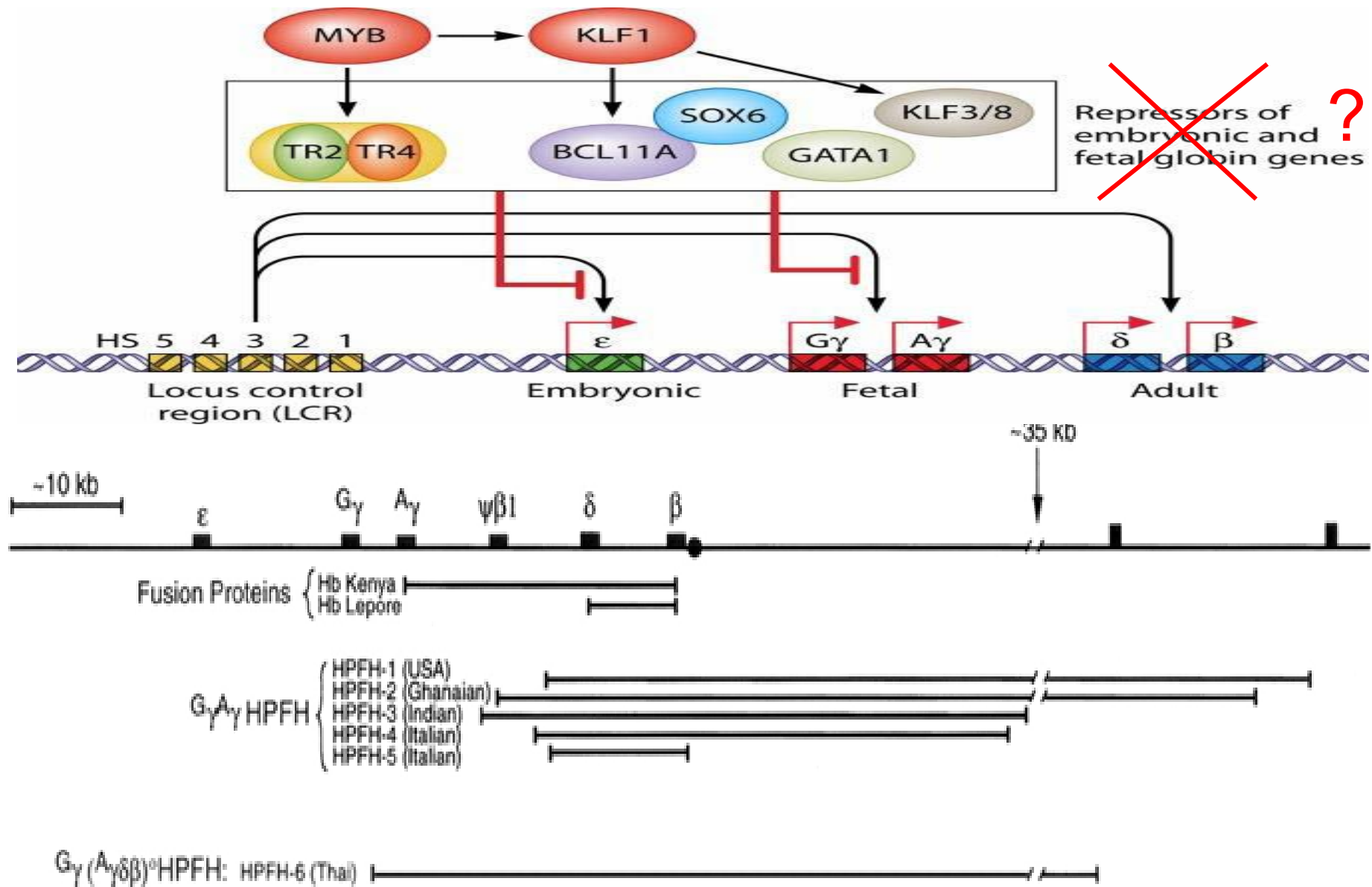


Υπάρχει και η αρνητική ρύθμιση όπου Trans- μεταγραφικοί παράγοντες αποσιωπούν την μεταγραφή των γονιδίων π.χ. Trans- μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται αποδεικνύεται στην σιώπηση των γ- σφαιρινικών γονιδίων του ανθρώπου

---

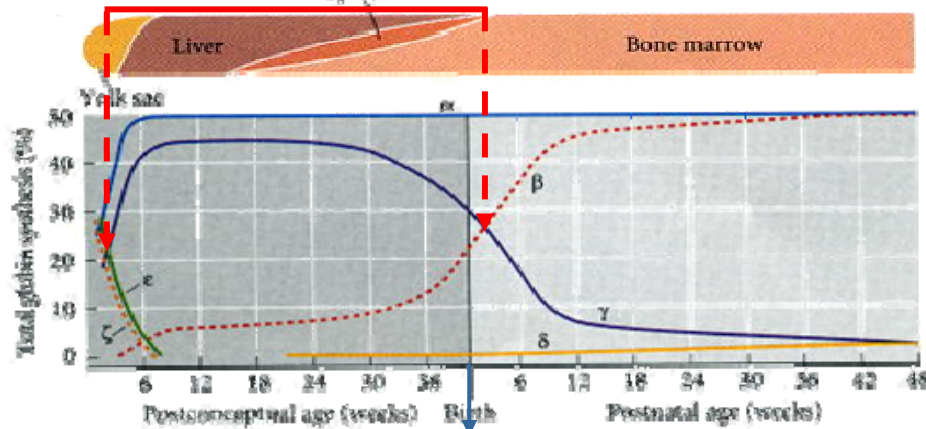


# Παραμονή της έκφρασης των γονιδίων της σφαιρίνης γ στους ενήλικες HPFH σύνδρομα (Hereditary Persistence of Hemoglobin F)



# ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΡΟΦΕΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Ολική σύνθεση σφαιρινών %



:Θέσεις ερυθροποίησης

Ηλικία μετά την σύλληψη (εβδομάδες)

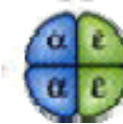
ΓΕΝΝΗΣΗ

Ηλικία μετά την γέννηση (εβδομάδες)

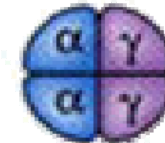
Μέχρι την 6η εβδομάδα μετά την σύλληψη συντίθενται οι εμβρυονικές αιμοσφαιρίνες



Gower 1



Gower 2



Fetal: HbF

Κατά την 10η εβδομάδα και μέχρι το τέλος της κύησης συντίθεται η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F

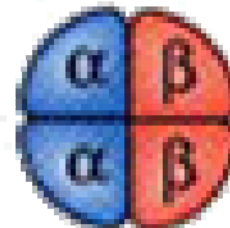


Fetal: HbF



Hb A

Μετά την 12η εβδομάδα μετά την γέννηση συντίθενται οι αιμοσφαιρίνες των ενηλίκων A και A2



Adult: Hb A



Hb A2



HbF

***Ρύθμιση του ρυθμού της μεταγραφής & της μετάφρασης***

ΑΡΑ, στον ενήλικα (σε κάθε διπλοειδές κύτταρο) υπάρχουν:

- **4 ενεργά** γονίδια σφαιρίνης α
- **2 ενεργά** γονίδια σφαιρίνης β

Πως ρυθμίζεται η τελική αναλογία:

*mRNA σφαιρίνης α: mRNA σφαιρίνης β*      **1,4:1**

**αλυσίδες σφαιρίνης - α: αλυσίδες σφαιρίνης - β**      **1:1**

Η ρύθμιση γίνεται:

α) σε επίπεδο **μεταγραφής**: το mRNA της σφαιρίνης β έχει **ταχύτερο ρυθμό μεταγραφής**

β) σε επίπεδο **μετάφρασης**: το mRNA της σφαιρίνης β **ανταγωνίζεται** καλύτερα , για την **δέσμευση** των παραγόντων έναρξης της μετάφρασης.

Μικρή ανισορροπία αλυσίδων  $\alpha > \beta$ , εξισορροπείται με πρωτεόλυση της περίσσειας των αλυσίδων α.

Άλλο **ρυθμιστικό στοιχείο** της αναλογίας των σφαιρινικών αλυσίδων είναι:

το επίπεδο της **αίμης**, που **ρυθμίζει** την σύνθεση των.

Προκειμένου να **συντεθεί** ένα μόριο αιμοσφαιρίνης A  
χρειάζονται:

2 αλυσίδες α : 2 αλυσίδες β : **4** μόρια **αίμης**

Η **περίσσεια αίμης** **αναστέλλει** την περαιτέρω **σύνθεση** της

Η **περίσσεια αίμης** **υποκινεί** την **σύνθεση** των **σφαιρινικών αλυσίδων**.



Σημειακές κυρίως μεταλλάξεις επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων των σφαιρινικών αλυσίδων τότε:

ή δεν παράγουν φυσιολογικές πρωτεϊνικές αλυσίδες (**δομικές – ποιοτικές αλλαγές**) ή/και φυσιολογικό **ποσό** αλυσίδων ή/και **καθόλου** αλυσίδες (**ποσοτικές αλλαγές**),

τότε

εμφανίζονται παθολογικοί φαινότυποι: ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ  
(σε μοριακό επίπεδο οφείλονται σε ετερογένεια αλληλομόρφου)

Π.χ β- Μεσογειακή Αναιμία ή β-θαλασσαιμία

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

Μεσογειακή αναιμία / Θαλασσαιμία : **ανισορροπία** της σύνθεσης των σφαιρινικών αλυσίδων

α-θαλασσαιμία: έλλειψη αλυσίδων α

**Επηρεάζει** την προ - και μετα -γεννητική περίοδο

Οφείλεται κυρίως σε **ελλείψεις** των α – γονιδίων

β-θαλασσαιμία: έλλειψη αλυσίδων β

$\beta^+$  : ελάττωση β αλυσίδων

$\beta^0$ : πλήρης έλλειψη β αλυσίδων

**Επηρεάζει** την μετα- γεννητική περίοδο

Οφείλεται κυρίως σε **σημιακές μεταλλάξεις**, που **επηρεάζουν**:

είτε την **δομή** της παραγόμενης πρωτεΐνη – **δομικές παραλλαγές**

είτε το **ποσό** της παραγόμενης πρωτεΐνης **επηρεάζοντας** σχεδόν **όλα**

τα στάδια **ρύθμισης της έκφρασης** των σφαιρινικών γονιδίων

(μεταγραφικές, μετα – μεταγραφικές ή μεταφραστικές διαδικασίες)

Οι παθολογικοί φαινότυποι που προέρχονται από φυσικές μεταλλάξεις & προκαλούν  $\alpha$  ή  $\beta$  θαλασσαιμία μας έδωσαν και μας δίδουν πολύτιμες πληροφορίες για την ρύθμιση της έκφρασης των σφαιρινικών και γενικώς των ευκαρυωτικών γονιδίων του ανθρώπου

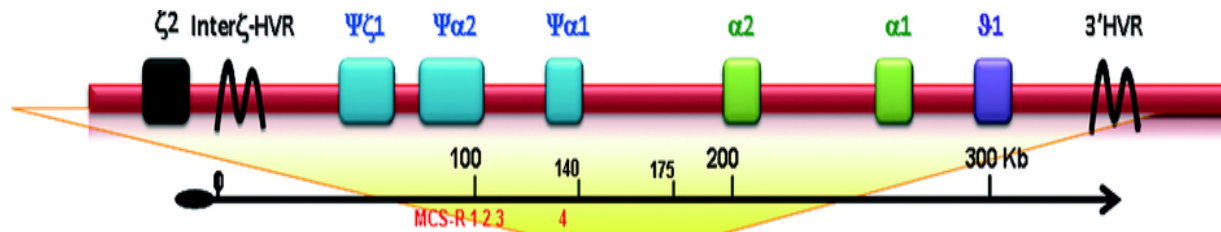
Η κατά πλειοψηφία υπολειπόμενη κληρονομικότητα των  $\alpha$  &  $\beta$ - θαλασσαιμιών οφείλεται:

για μεν την  $\alpha$ -θαλασσαιμία στην παρουσία 4 αλληλομόρφων /άτομο

στην δε  $\beta$ - θαλασσαιμία στην ικανότητα του υγιούς αλληλομόρφου να παράγει επαρκή ποσότητα  $\beta$ - αλυσίδων για την παραγωγή αιμοσφαιρίνης A και την σωστή οξυγόνωση του οργανισμού

# Το γενετικό υπόστρωμα της α - θαλασσαιμίας - γονότυπος

Η α- θαλασσαιμία οφείλεται κυρίως σε ελλείψεις των α γονιδίων



α-globin gene cluster and deletions associated with α<sup>o</sup> (A) and α<sup>+</sup> (B) thalassemia.

- MC
- CAL
- Dutch I
- THAI
- MED II
- FIL
- KOL
- BRIT
- (α)<sup>20.5</sup>
- MA
- SA
- MED I
- SEA
- PP
- CANT
- SPAN
- GEO
- (α)<sup>5.2</sup>
- α<sup>16.6</sup>
- α<sup>7.9</sup>
- (α)<sup>5.3</sup>
- α<sup>4.2</sup>
- α<sup>3.7 I</sup>
- α<sup>3.7 II</sup>
- α<sup>3.7 III</sup>
- α-α<sup>Δ970</sup>
- α<sup>2.4</sup>

## Alpha-thalassemia Genetics and Clinical Consequences

### γονότυπος - κλινικός φαινότυπος

Normal		φυσιολογικός
(A) Carrier: Asymptomatic No abnormalities		ασυμπτωματικός
α-thal minor: Asymptomatic Mild microcytic anemia		Ελάσσω α- θαλασσαιμία
Hb H Disease: Symptomatic Hemolytic and Microcytic anemia Splenomegaly		Παθολογικός HbH αιμοσφαιρινοπάθεια Αιμόλυση, μικροκυτταρική αναιμία σπληνομεγαλία
(B) Incompatible with Life Hydrops Fetalis		Εμβρυϊκός ύδρωπας μη συμβατός με την ζωή

**Η β-Θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια αλληλομόρφου διότι:**

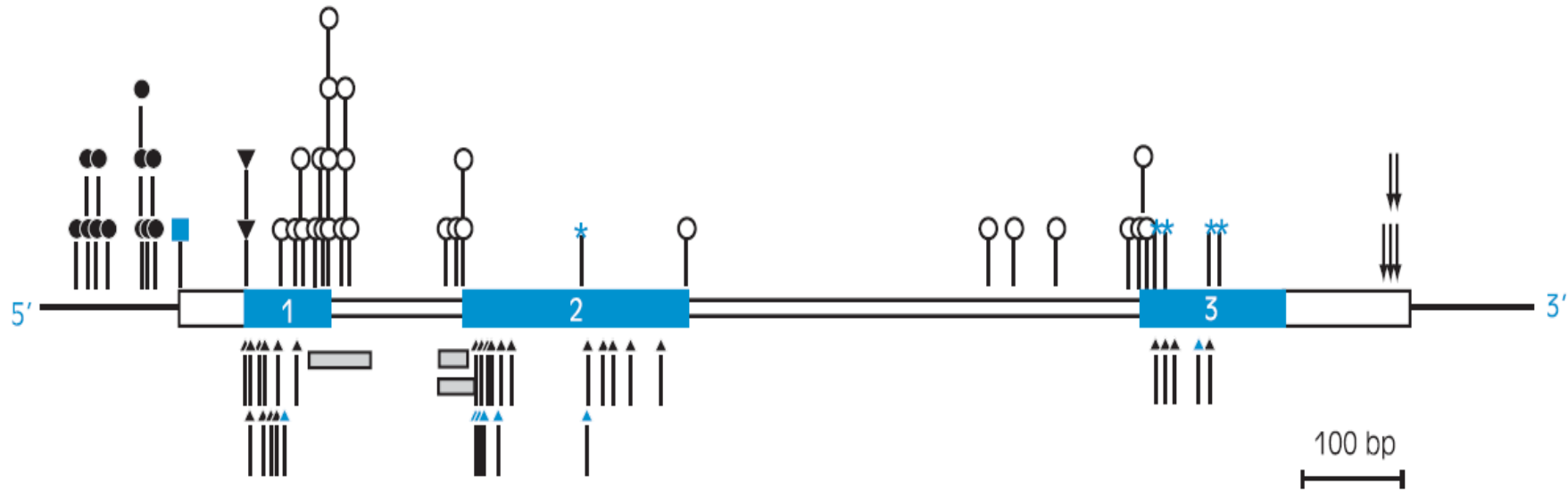
➤ **περί τις 300 μεταλλάξεις** ευθύνονται για την β-θαλασσαιμία, οι οποίες:

➤ **εντοπίζονται** στην αλληλουχία του γονιδίου της β-σφαιρίνης καθώς και στις ρυθμιστικές περιοχές και:

➤ **καταλήγουν σχεδόν πάντα σε ελάττωση ή έλλειψη** του ποσού της παραγόμενης αλυσίδας β-σφαιρίνης.

**!!! Αυτές οι μεταλλάξεις μπορούν-σε συνδυασμό μεταξύ τους- να δικαιολογήσουν εν μέρει την κλινική ετερογένεια !!!**

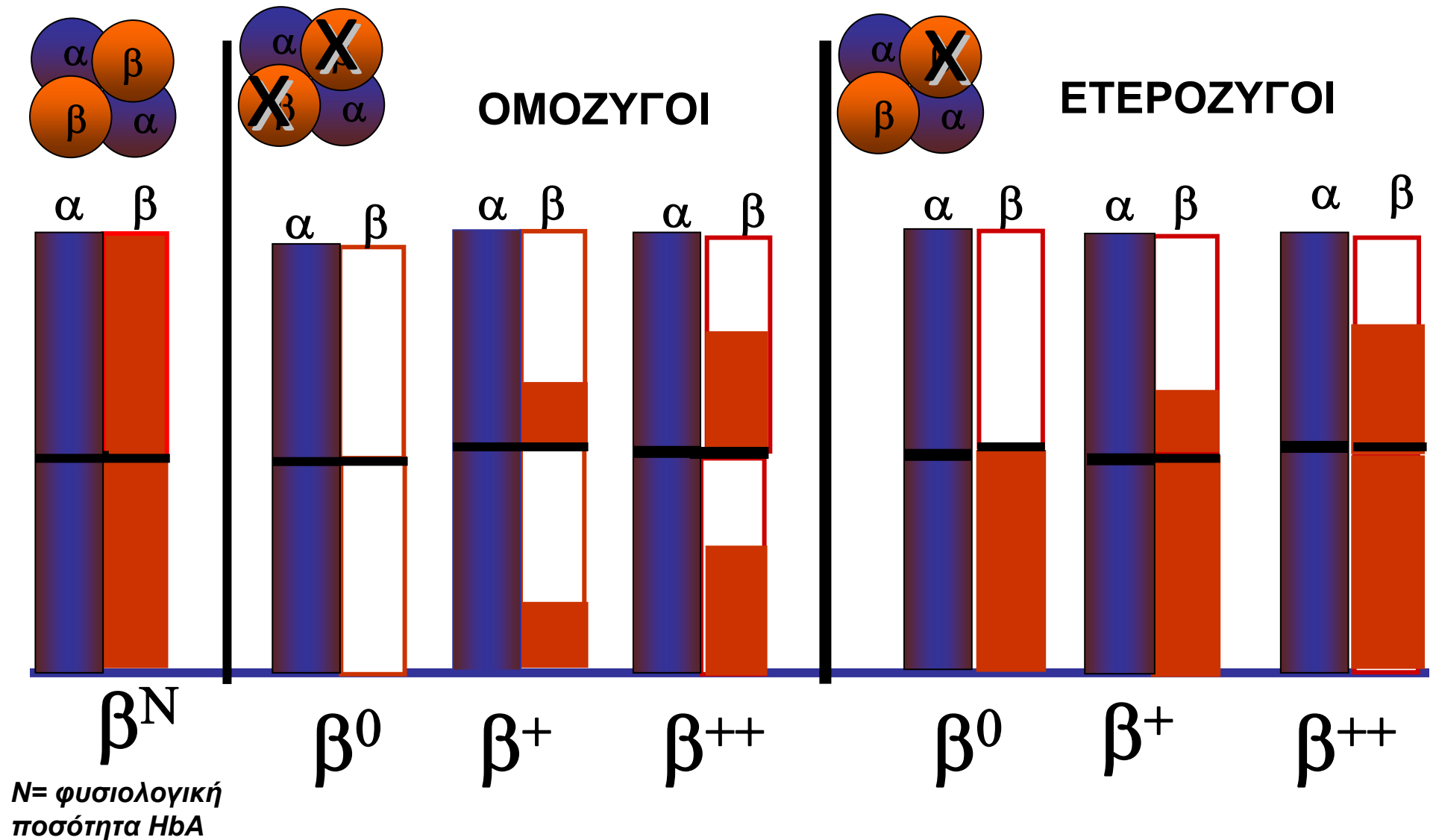
# Το γενετικό υπόστρωμα της β-θαλασσαιμίας. Οι θέσεις και η φύση των σημειακών μεταλλάξεων στο γονίδιο -β



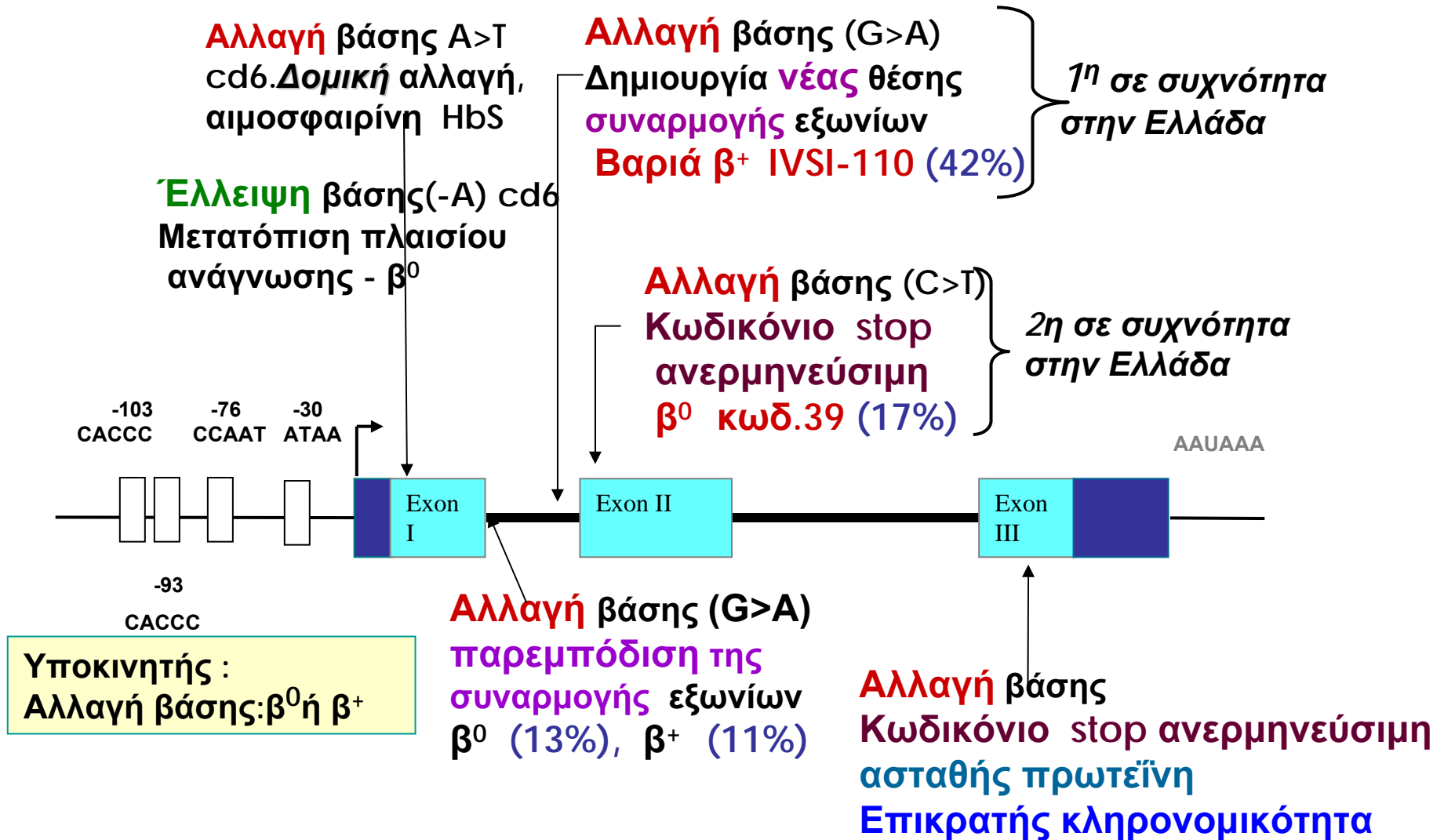
- |   |                   |   |                               |
|---|-------------------|---|-------------------------------|
| ● | Μεταγραφή         | ↑ | Μετατόπιση πλαισίου ανάγνωσης |
| ○ | Συναρμογή RNA     | ▲ | Μη νοσηματικό κωδικόνιο       |
| ■ | Θέση καλύπτρας    | * | Ασταθής σφαιρίνη              |
| ↓ | Διάσπαση RNA      | ▭ | Μικρή έλλειψη                 |
| ▽ | Κωδικόνιο έναρξης |   |                               |

**Έχουν προσδιορισθεί περί τις 300  
σημειακές μεταλλάξεις που  
προκαλούν β - θαλασσαιμία**

**Η ποσότητα** της παραγόμενης β- σφαιρίνης σε διαφορετικές περιπτώσεις ανάλογες των μεταλλάξεων που φέρουν τα αλληλόμορφα του γονδίου της σφαιρίνης - β

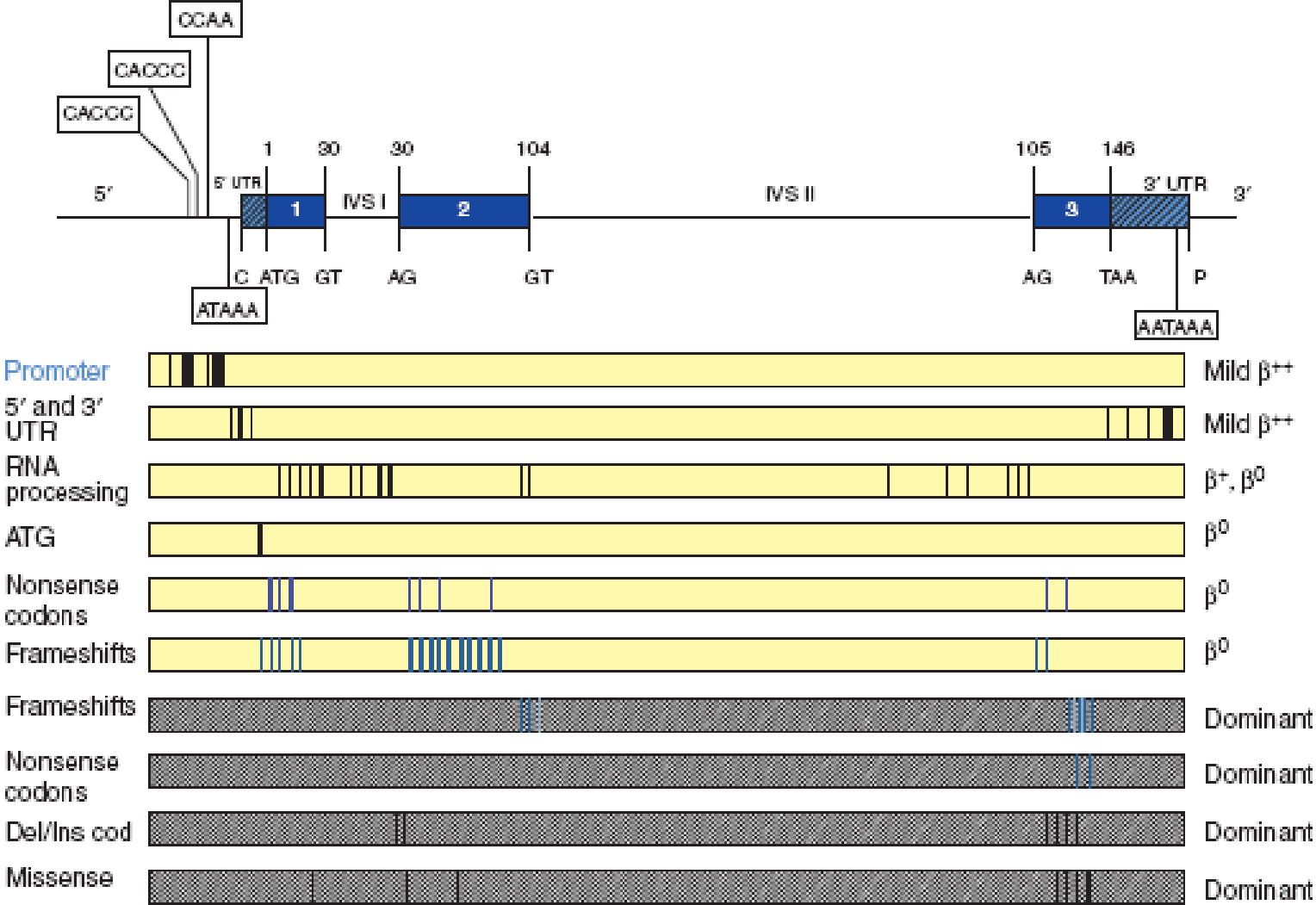


# Μηχανισμοί δράσης των μεταλλάξεων β-Θαλασσαιμίας - οι πιο συχνές στο Ελλαδικό χώρο

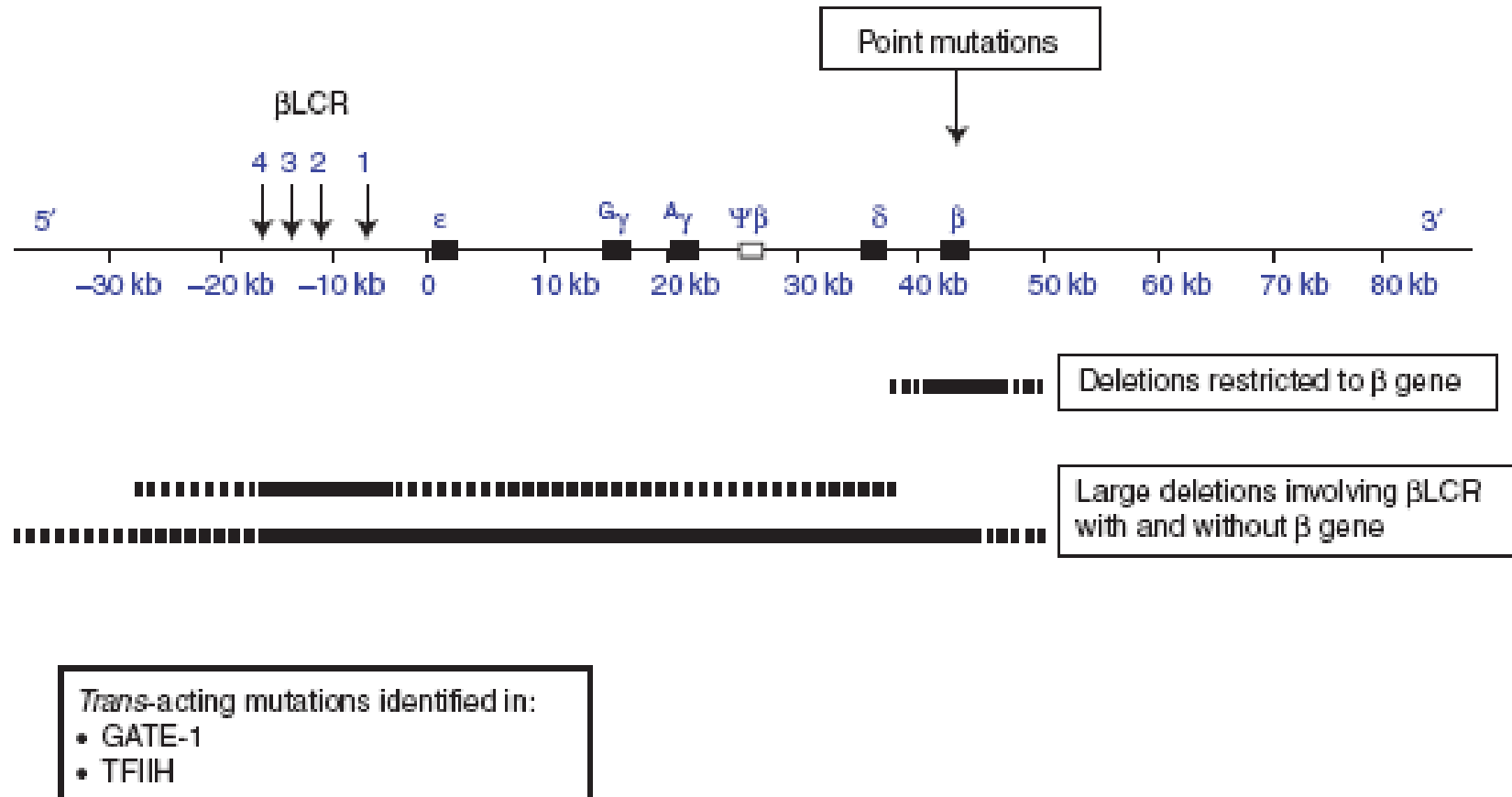




# Οι θέσεις των σημειακών μεταλλάξεων & οι επιπτώσεις τους στην λειτουργία το β - σφαιρινικού γονιδίου

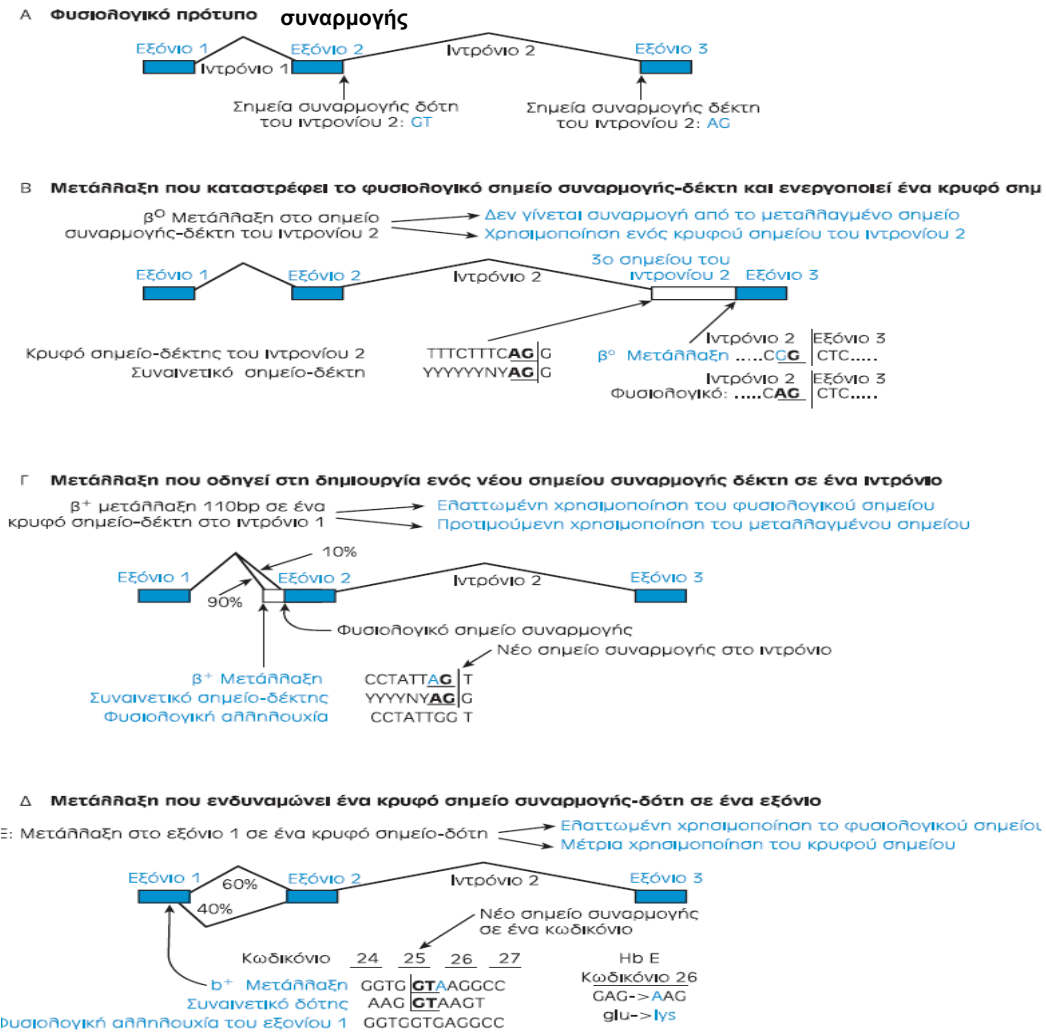


# Το γενετικό υπόστρωμα της β-θαλασσαιμίας- ελλείψεις



# ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΔΙΔΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ

**Εικόνα 11-12** ■ Παραδείγματα μεταλλάξεων που διαταράσσουν τη φυσιολογική συναρμογή του γονιδίου της β-σφαιρίνης και προκαλούν β-θαλασσαιμία. **A.** Πρότυπο φυσιολογικής συναρμογής. **B.** Μία μετάλλαξη (IVS2-2A>G) στο φυσιολογικό σημείο συναρμογής-δέκτη του ιντρονίου 2 καταργεί τη φυσιολογική συναρμογή και οδηγεί σε χρήση ενός κρυφού σημείου-δέκτη του ιντρονίου 2. Αυτό το κρυφό σημείο ταυριάζει απόλυτα με τη συναινετική αλληλουχία του σημείου συναρμογής-δέκτη (όπου Y είναι μία πυριμιδίνη, T ή C). Λόγω της επέκτασης του εξονίου 3 προς το άκρο 5', το οποίο πήλον περιλαμβάνει και αλληλουχίες του ιντρονίου 2, το ανώμαλο mRNA που προκύπτει από την εναλλακτική συναρμογή του μεταλλαγμένου γονιδίου, έχει χάσει το σωστό ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης και δεν μπορεί να κωδικοποιήσει τη β-σφαιρίνη. **Γ.** Μία μετάλλαξη στο ιντρόνιο 1 (C>A στη νουκλεοτιδική θέση 110), ενεργοποιεί ένα κρυφό σημείο-δέκτη σχηματίζοντας το δινοκλεοτίδιο AG και αυξάνει την ομοιότητα αυτής της αλληλουχίας με τη συναινετική αλληλουχία του σημείου συναρμογής-δέκτη. Έτσι, το mRNA της σφαιρίνης που προκύπτει είναι μεγαλύτερο σε μήκος (19 επιπλέον νουκλεοτίδια) στο άκρο 5' του εξονίου 2, ενώ ένα πρώιμο κωδικόνιο λήξης εισάγεται στο μετάγραφο. Αυτό προκαλεί την εκδήλωση φαινοτύπου β+-θαλασσαιμίας, καθώς η χρησιμοποίηση του φυσιολογικού σημείου-δέκτη λαμβάνει χώρα σε ποσοστό μόνο 10% σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα. **Δ.** Στην περίπτωση της Hb E, η παρερμνεύσιμη μετάλλαξη (Glu26Lys) στο κωδικόνιο 26 του εξονίου 1 ενεργοποιεί ένα κρυφό σημείο-δέκτη στο κωδικόνιο 25, το οποίο ανταγωνίζεται αποτελεσματικά το φυσιολογικό σημείο. Επειδή η χρήση αυτού του εναλλακτικού σημείου-δέκτη δεν είναι τόσο συχνή, το μεγαλύτερο ποσοστό του RNA υφίσταται φυσιολογική συναρμογή, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ήπιας μορφής β+-θαλασσαιμίας.



## Η Παθογένεση στη β-θαλασσαιμία

Οι μεταλλάξεις  $\beta^0$  και  $\beta^+$ , β-θαλασσαιμίας στο γονίδιο β-σφαιρίνης προκαλούν βλάβες στη ρύθμιση της έκφρασης δηλαδή:

### 1. Μεταλλάξεις του Υποκινητή :

Ελάττωση του **ρυθμού** ή της επάρκειας της μεταγραφής

### 2. Stop κωδικόνια, μικρές ελλείψεις σε κωδικόνια:

**Ελάττωση/έλλειψη** παραγωγής μηνύματος

### 3. Μεταλλάξεις σε ιντρόνια :

Βλάβη στη διαδικασία ωρίμανσης του μηνύματος

**Ελάττωση/έλλειψη** παραγωγής μηνύματος

### 4. Μεταλλάξεις στο 5' και στο 3' ακρο:

**Ελάττωση στη βιωσιμότητα** του μηνύματος

Όλες αυτές οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα:

Ελάττωση/έλλειψη μηνύματος

Ελάττωση/έλλειψη β-αλύσου

Ο βαθμός της ελάττωσης εξαρτάται από τη θέση και τη φύση της αντίστοιχης σημειακής μετάλλαξης

Στην β-θαλασσαιμία έχουμε συνήθως  
Υπολειπόμενη κληρονόμηση, λόγω της παθο-φυσιολογίας της: η  
παραγωγή β-σφαιρίνης από το ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο  
επαρκεί για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού

Στην υπολειπόμενη νόσο:

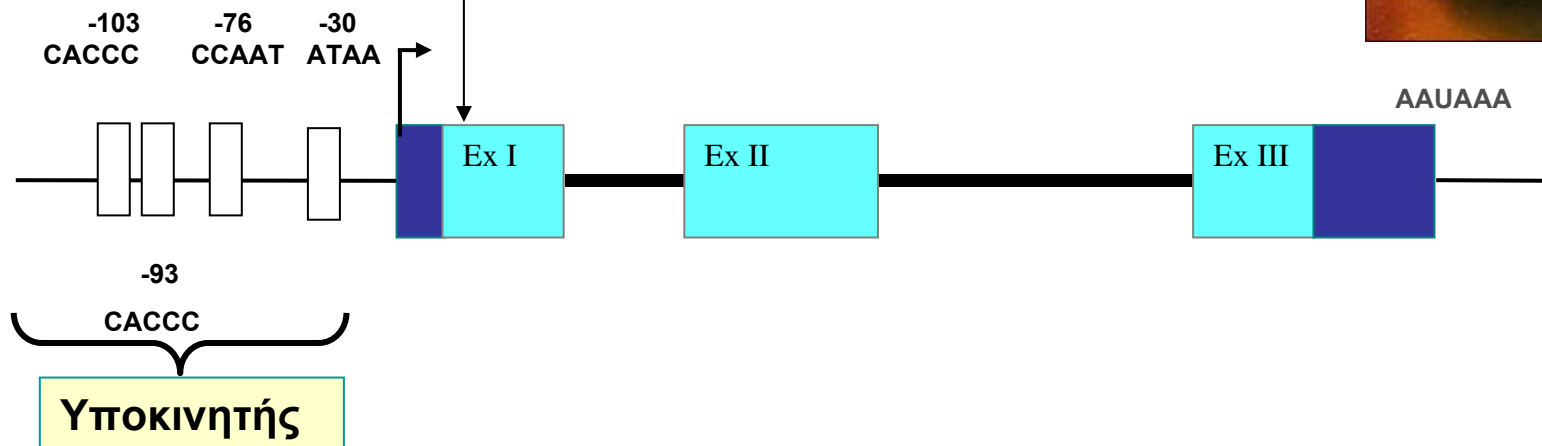
- ο ετεροζυγώτης **δεν πάσχει** (εξ'ορισμού).  
Αλλά,
- **ΔΕΝ** ισχύει ότι στον ετεροζυγώτη δεν εκφράζεται  
το παθολογικό αλληλόμορφο της ασθένειας !!

# A. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη δομή της β-αλυσίδας Το παράδειγμα της **Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας**

**Αλλαγή βάσης A>T στο 6ο κωδικόνιο**

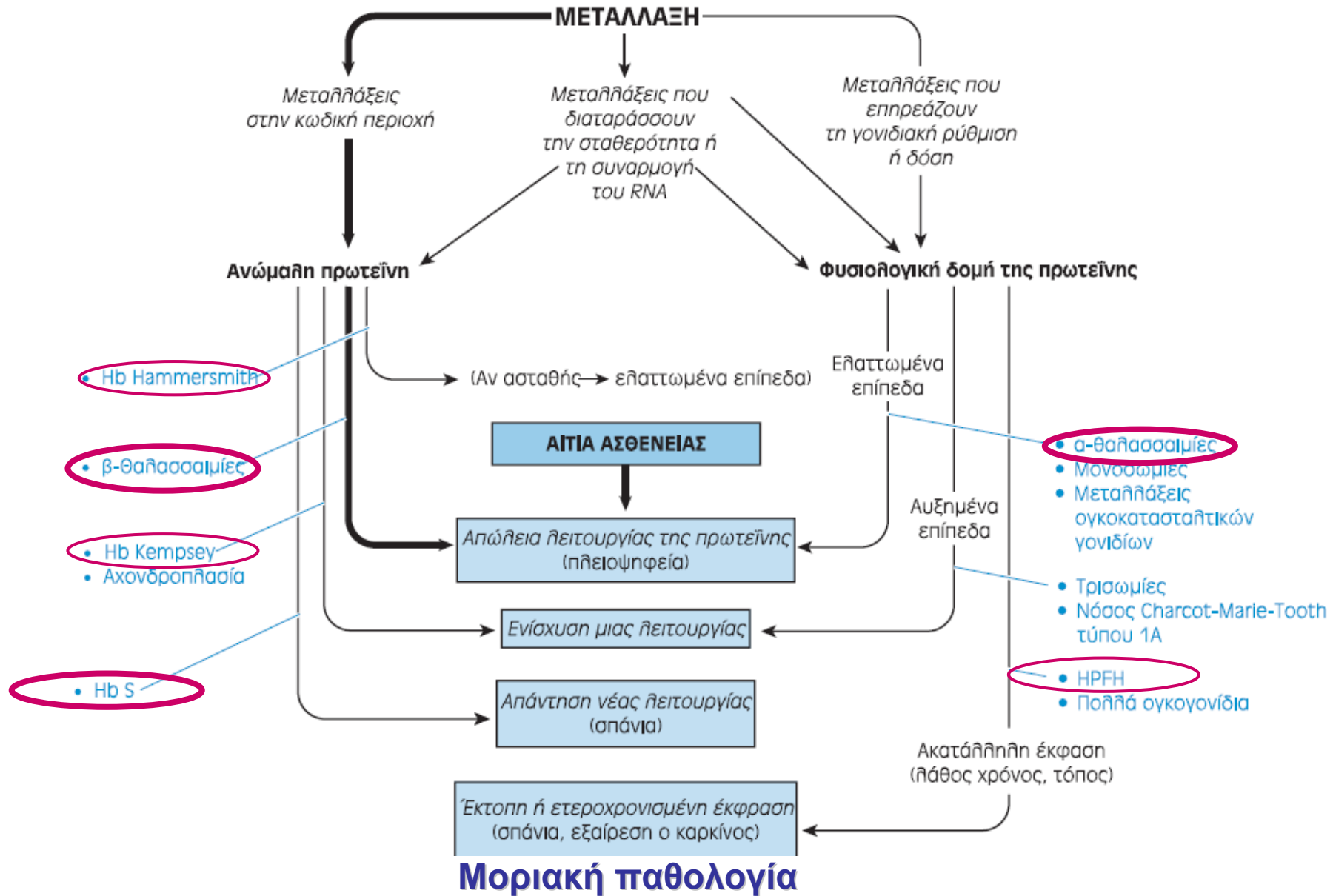
➤ Αντικατάσταση του Glu από Val

➤ **HbS**



# ΟΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ $\alpha$ και $\beta$ - ΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

## Η ΦΥΣΗ ΚΑΙ Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ



## Συμπεράσματα:

1. Η α-θαλασσαιμία οφείλεται κυρίως σε ελλείψεις του γονιδίου- α

2. Η παρουσία κυρίως σημειακών μεταλλάξεων στο γονίδιο -β προκαλούν:

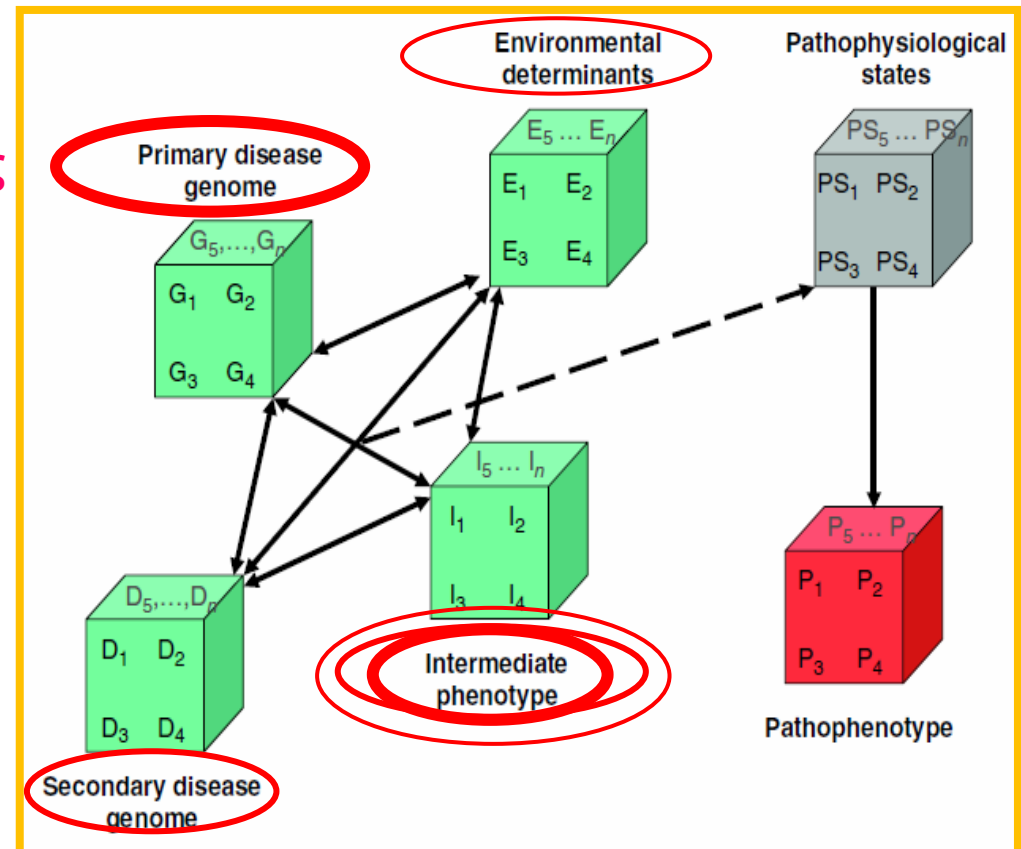
α. είτε δομικές παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης

β. είτε β-θαλασσαιμία

Η βαρύτητα του κλινικού φαινοτύπου της β-θαλασσαιμίας εξαρτάται από:

- την φύση της μετάλλαξης
- την θέση της στο γονίδιο - β
- την συνύπαρξη με α-θαλασσαιμία
- Η παραγωγή HbF από τους ενήλικες
- τις αλληλεπιδράσεις (πρωτογενείς, δευτερογενείς, περιβάλλον) που υφίσταται ο συγκεκριμένος γονότυπος στον κάθε οργανισμό

Εάν δεν σιωπήσουν τα γ-γονίδια (HbF) στους ενήλικες τότε ο παθολογικός φαινότυπος είναι πολύ πιο ήπιος





# Συσχέτιση: κλινικής ετερογένειας ↔ γονοτυπικής ετερογένειας

## ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ↔ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	
	ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ	ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ
Φυσιολογικός		αα/αα
Ετερόζυγος α-θαλασσαιμία 2 "σιωπηλός φορέας"		α-/αα
Ετερόζυγος α-θαλασσαιμία 1 "στίγμα α-θαλ"		--/αα
Φαινότυπος α-θαλασσαιμίας 1 στους Μαύρους Ομόζυγος για α-θαλασσαιμία 2 "στίγμα α-θαλ."		α-/α-
Νόσος HbH (HbH = β <sub>4</sub> )		α-/--
Εμβρυϊκός ύδρωπας με Hb του Bart (= γ <sub>4</sub> )		--/--

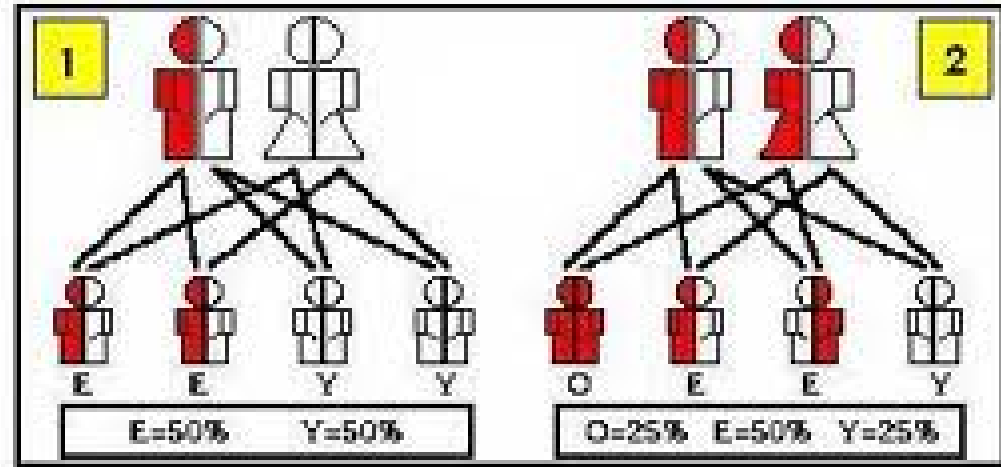
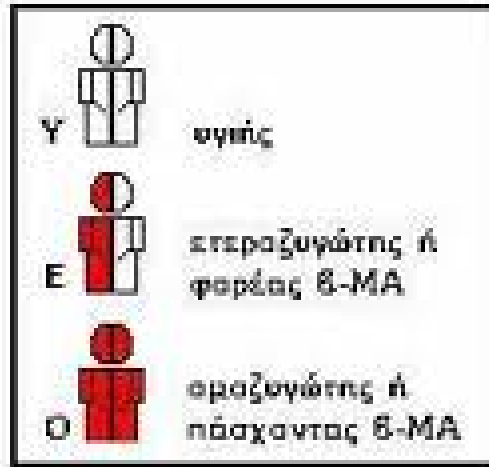
ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ β-ΓΟΝΙΔΙΟΥ
<b>ΕΛΑΣΣΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ</b> <i>Ασυμπτωματικός ετεροζυγώτης</i>	 β <sup>0</sup> ετεροζυγώτης
	ή  β <sup>+</sup> ετεροζυγώτης
<b>ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ</b> <i>Συμπτωματικός, χωρίς ανάγκη μετάγγισης</i>	 Δύο ήπια αλληλόμορφα
	ή  Ένα πολύ ήπιο αλληλόμορφο
	ή Συνυπάρχουσα α-θαλ. ή ΗΡFH
<b>ΜΕΙΖΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ</b> <i>Συμπτωματικός με ανάγκη μετάγγισης</i>	 β <sup>0</sup> -θαλασσαιμία
	ή  β <sup>+</sup> -θαλασσαιμία



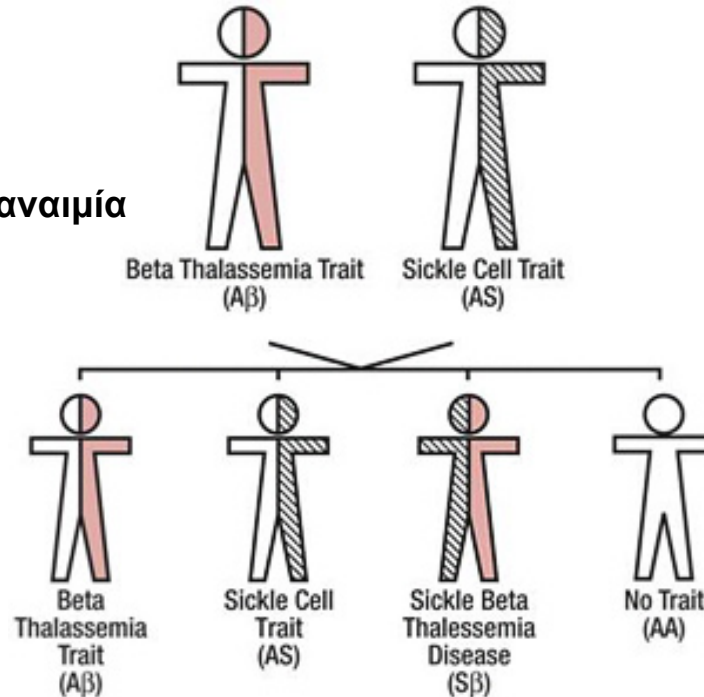
# Κληρονóμηση του υπολειπόμενου παθολογικού γονιδίου- β

β- θαλασσαιμία

Ο ετεροζυγώτης ή φορέας ΔΕΝ πάσχει, αλλά φέρει ένα **παθολογικό** γονίδιο



β- θαλασσαιμία & δρεπανοκυτταρική αναιμία

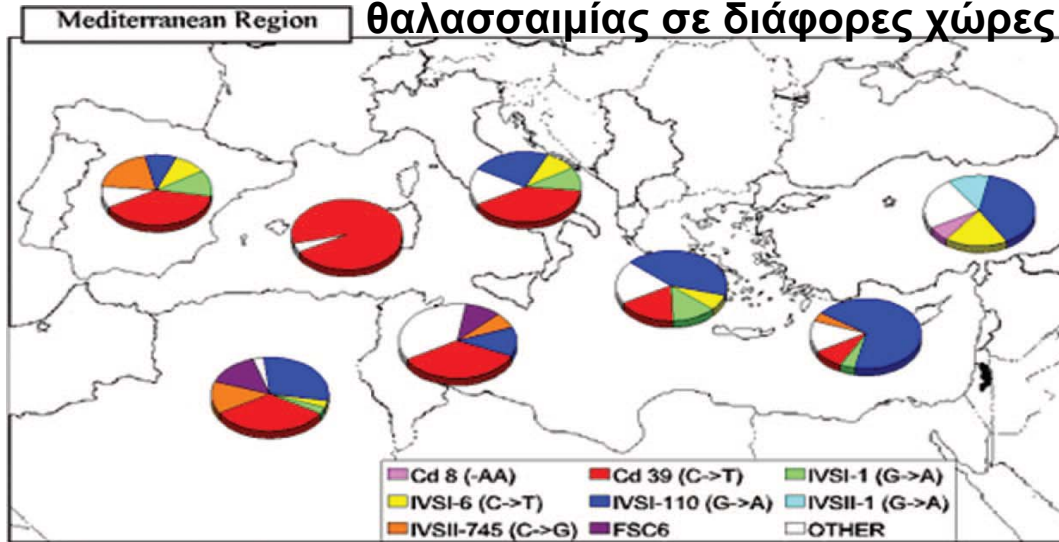


Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα, ως **μονογονιδιακές κληρονομικές ασθένειες** ακολουθούν την υπολειπόμενη & σπάνια την επικρατή κληρονομικότητα

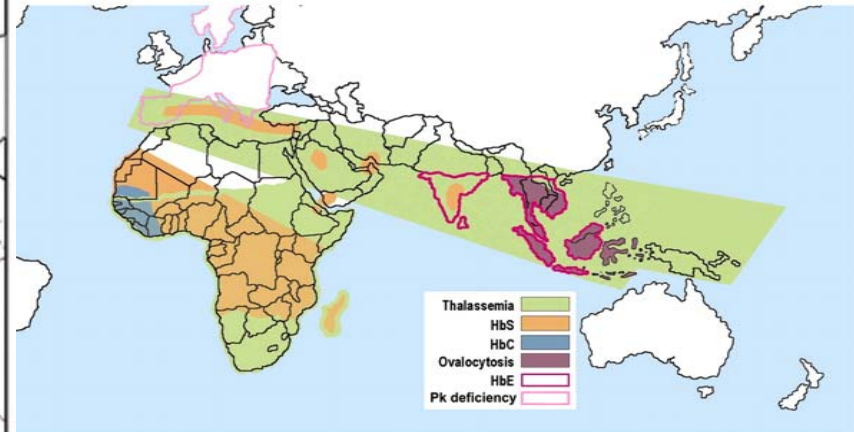
# Οι αιμοσφαιρινιπάθειες αφορούν στο 5% του πληθυσμού της γης

## ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ :

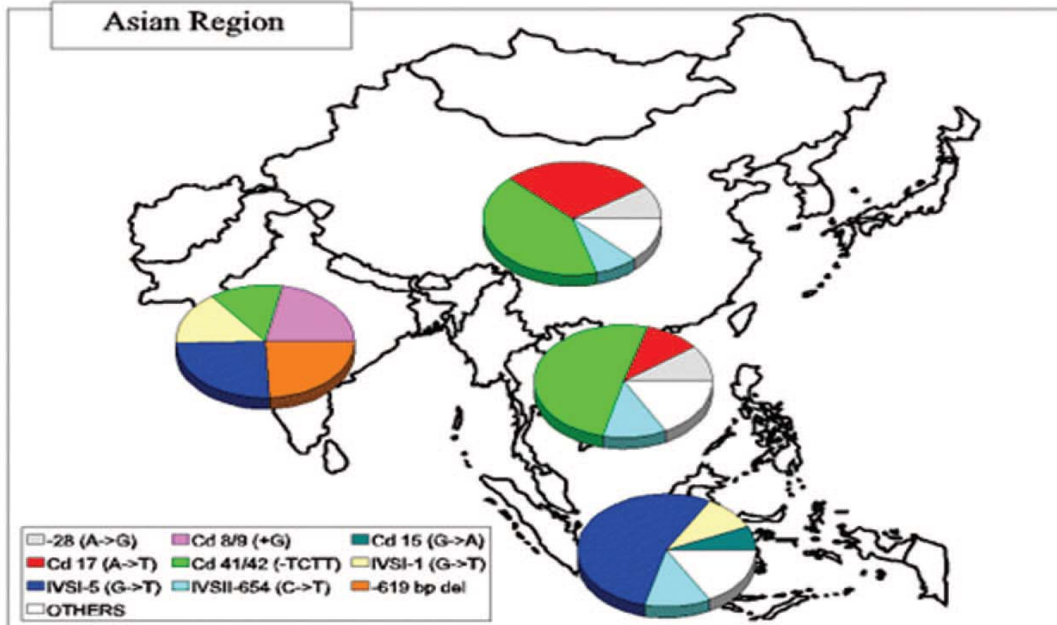
των συχνότερων μεταλλάξεων β-θαλασσαιμίας σε διάφορες χώρες



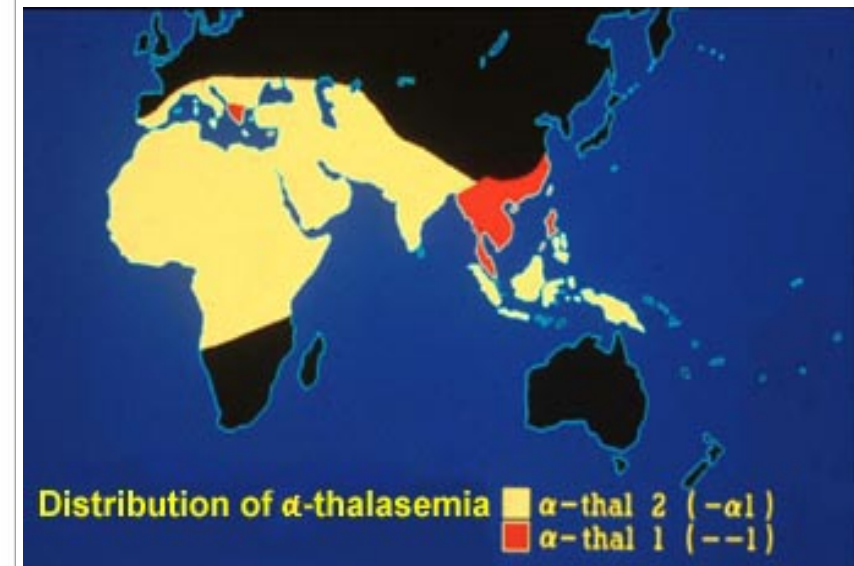
της β-θαλασσαιμίας & άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών



Asian Region



της α-θαλασσαιμίας



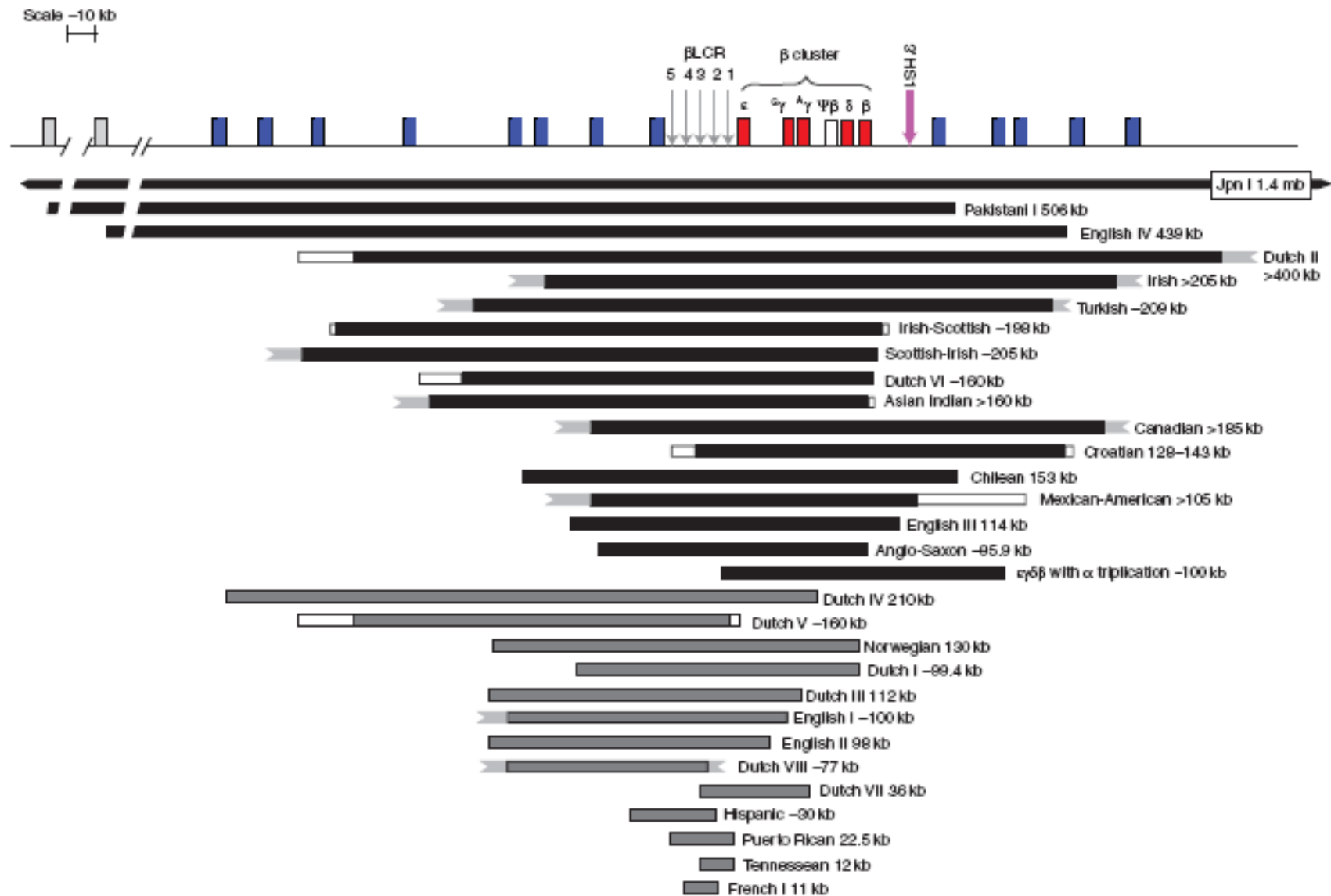
Πίνακας 11-4 ■ Η μοριακή βάση της απλής β-θαλασσαιμίας

Τύπος	Παράδειγμα	Φαινότυπος	Προσβεβητημένος πληθυσμός
<u>ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ*</u>			
Ελλείμματα γονιδίου β-σφαιρίνης	Έλλειμμα 619 bp	β <sup>0</sup>	Ινδοί
<u>ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ mRNA</u>			
Βλάβες στη συναρμογή (βλ. Εικ. 11-2)	Ανώμαλο σημείο-δέκτη στο ιντρόνιο 1: AG→GG	β <sup>0</sup>	Αφρικανοί
Μεταηλλάξεις στον υποκινητή	Μετάλλαξη στο πλαίσιο ATA -31 -30 -29 -28 -31 -30 -29 -28 A T A A → G T A A	β <sup>+</sup>	Ιάπωνες
Ανώμαλη θέση καλύπτρας του mRNA	A → C στη θέση της καλύπτρας του mRNA	β <sup>+</sup>	Ασιάτες
Ανωμαλία στη θέση πολυαδενυλίωσης	AATAAA → AACAAA	β <sup>+</sup>	Αφρικανοί
<u>ΜΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΜΟΡΙΑ mRNA</u>			
Ανερμηνεύσιμες μεταηλλάξεις	Κωδικόνιο 39 Gln → Stop CAG → UAG  Κωδικόνιο 16 (έλλειμμα 1 bp) <i>Φυσιολογικό:</i> trp gly lys val asn 15 16 17 18 19 UGG GGC AAG GUG AAC UGG GCA AGG UGA <i>Μεταλλαγμένο:</i> trp ala arg stop	β <sup>0</sup>	Μεσογειακοί πληθυσμοί (κυρίως από τη Σαρδηνία)
Μεταηλλάξεις μετατόπισης πλαισίου ανάγνωσης		β <sup>0</sup>	Ινδοί
<u>ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΩΔΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΠΟΥ, ΕΠΙΣΗΣ, ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗ*</u>			
Συνώνυμες μεταηλλάξεις	Κωδικόνιο 24 Gly → Gly GGU → GGA	β <sup>+</sup>	Αφρικανοί

## Κατάταξη των β- αιμοσφαιρινοπαθειών με βάση τον κλινικό φαινότυπο

Κατηγορία παραλλαγών*	Μοριακή βάση της μετάλλαξης	Αλληλαγή στο πολυπεπίδιο	Παθοφυσιολογικές συνέπειες της μετάλλαξης	Κληρονόμηση
<b>Παραλλαγές που προκαλούν αιμολυτική αναιμία</b>				
<u>ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΜΕ ΝΕΕΣ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ</u>				
Hb S	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: Glu6Val	Πολυμερισμός της μη οξυγονωμένης Hb S → δρεπανοκύτταρα → αγγειακή απόφραξη και αιμόλυση	Αυτοσωματική υπολειπόμενη
Hb C	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: Glu6Lys	Η οξυγονωμένη Hb C έχει την τάση να κρυσταλλώνεται → λιγότερο εύκαμπτα κύτταρα → ήπια αιμόλυση Οι σύνθετοι ετεροζυγώτες Hb S/Hb C παρουσιάζουν ήπια δρεπανοκυτταρική αναιμία	Αυτοσωματική υπολειπόμενη
<u>ΑΣΤΑΘΕΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ</u>				
Hb Hammersmith	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: Phe42Ser	Ασταθής αιμοσφαιρίνη κατακρήμνιση → αιμόλυση και χαμηλή συγγένεια για το οξυγόνο	Αυτοσωματική επικρατής
<b>Αιμοσφαιρίνες με τροποποιημένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου</b>				
Hb Hyde Park (μεθαιμοσφαιρίνη)	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: His92Tyr	Ο οξειδωμένος σίδηρος της αίμης καθίσταται ανθεκτικός στην αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης → Hb M, που δεν έχει την ικανότητα να μεταφέρει οξυγόνο → κυάνωση (ασυμπτωματικό)	Αυτοσωματική επικρατής
Hb Kempsey	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: Asp99Asn	Η μετάλλαξη διατηρεί την αιμοσφαιρίνη στην υψηλής συγγένειας για το οξυγόνο μορφή → μειωμένο οξυγόνο στους ιστούς → πολυκυτταραιμία	Αυτοσωματική επικρατής
<b>Παραλλαγές που οδηγούν σε φαινότυπο θαλασσαιμίας*</b>				
Hb E	Μονονουκλεοτιδική αντικατάσταση	β-αλυσίδα: Glu26Lys	Μετάλλαξη → ανώμαλη Hb και μειωμένη σύνθεση (ανώμαλη συναρμογή RNA) → ήπια θαλασσαιμία (βλ. Εικ. 11-12)	Αυτοσωματική υπολειπόμενη
*Οι παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης συνήθως ονομάζονται από την πόλη καταγωγής των ασθενών στους οποίους περιγράφηκαν για πρώτη φορά				
*Επιπρόσθετες δομικές παραλλαγές που προκαλούν β-θαλασσαιμία παρουσιάζονται στον Πίνακα 11-4.				

# Φυσικές μεταλλάξεις – ελλείψεις στο σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β



## Φυσικές μεταλλάξεις – ελλείψεις στο σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β

