

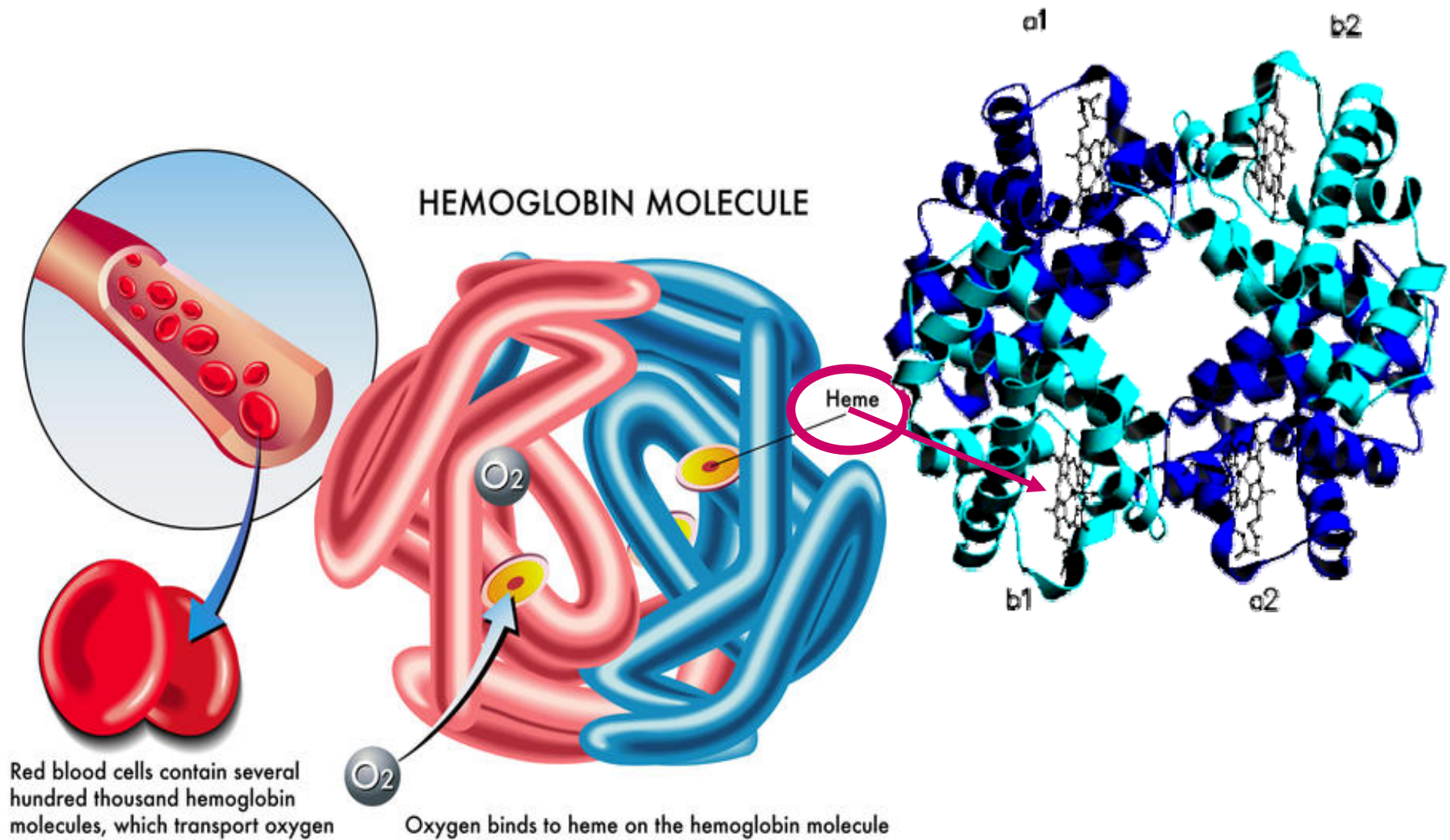
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ: ΔΟΜΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΝΙΚΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ - ΘΑΛΑΣΑΙΜΙΕΣ

Α. ΠΑΠΑΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΥ

14 Μαρτίου 2018

Δομή της αιμοσφαιρίνης Α του ανθρώπου

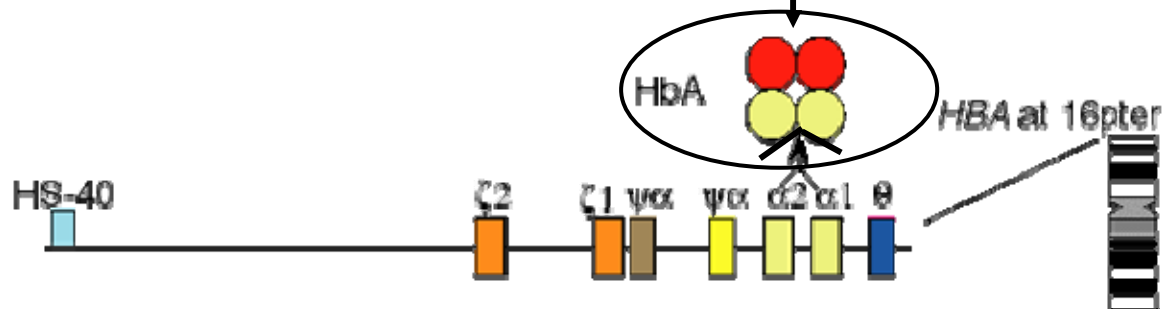


Δύο γονιδιακοί τόποι ευθύνονται για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο:

Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης - β



Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης α



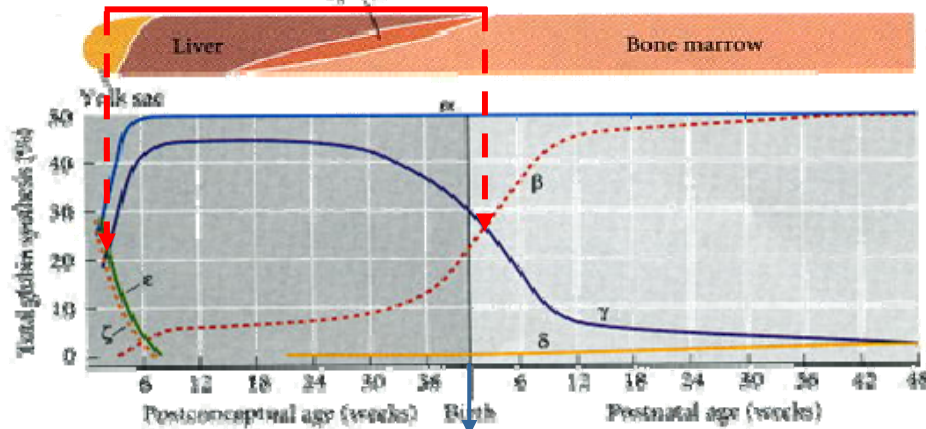
Όλα τα γονίδια των α & β συμπλεγμάτων σφαιρίνης έχουν την ίδια δομή :

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			

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)

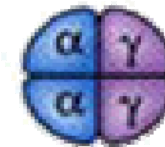
Μέχρι την 6η εβδομάδα μετά την σύλληψη συντίθενται οι εμβρυονικές αιμοσφαιρίνες



Gower 1



Gower 2



Fetal: HbF

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

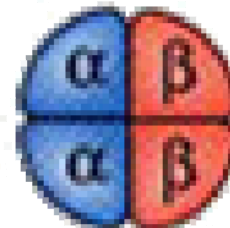


Fetal: HbF



Hb A

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



Adult: Hb A



Hb A2

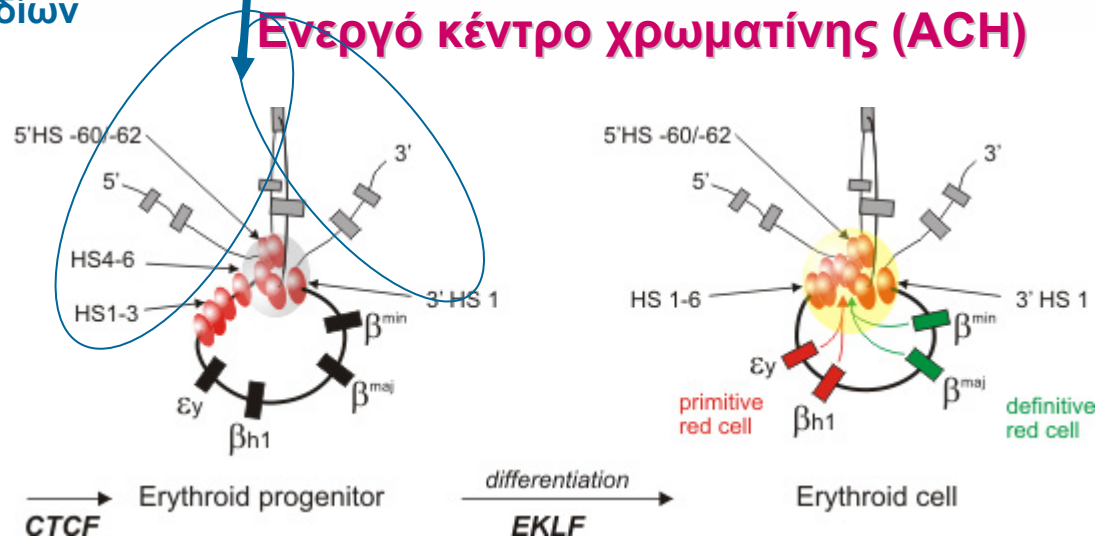
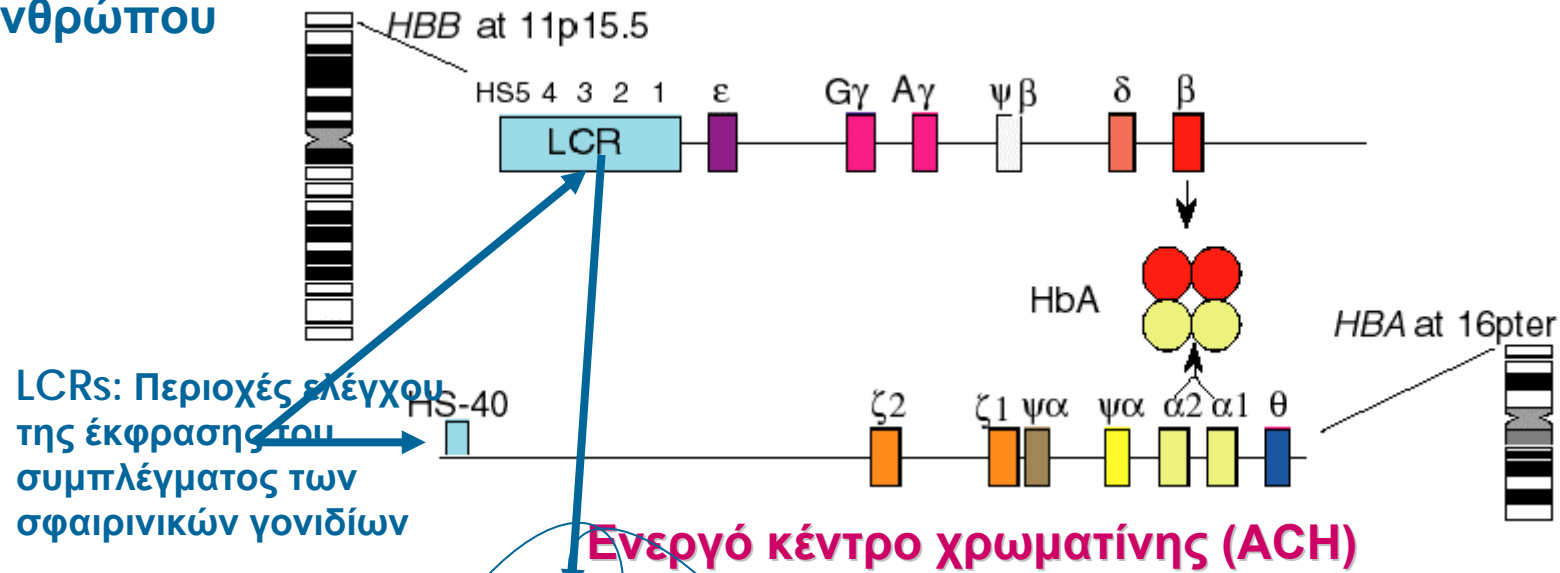


HbF

Η ρύθμιση της έκφρασης μπορεί να είναι είτε **θετική** είτε **αρνητική**

Η **θετική** 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 αναγνωρίζουν τις αλληλουχίες αυτές ή συνδέονται με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες δημιουργώντας το μεταγραφικό σύμπλοκο .

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



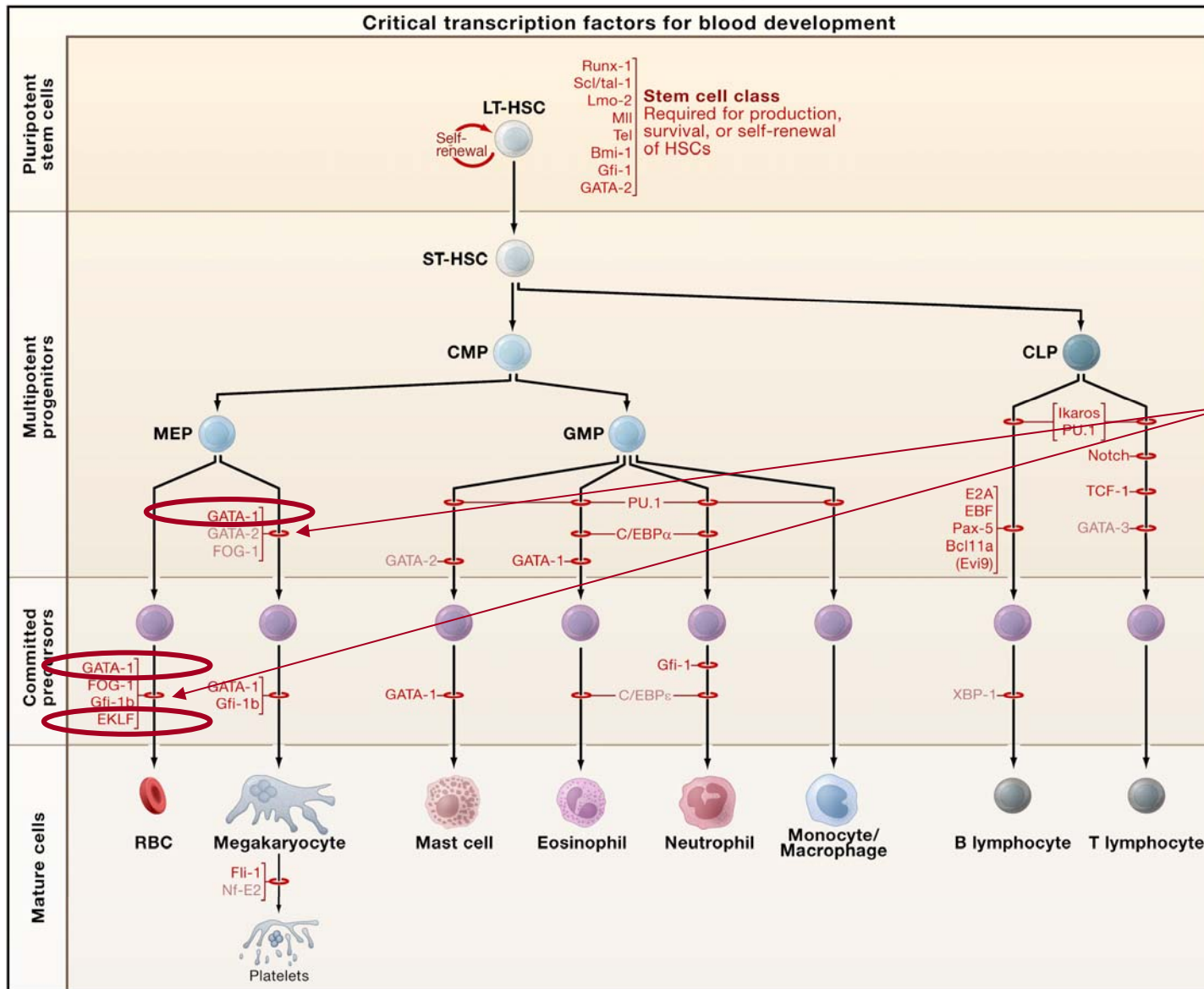
Η LCR *ασκεί* μακράς εμβέλειας *δράση* και σε συνεργασία με τον υποκινητή του εκάστοτε προς μεταγραφή γονιδίου, ρυθμίζει την ειδική και ιστική έκφραση του.

Αυτό γίνεται με την απαραίτητη παρουσία:

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

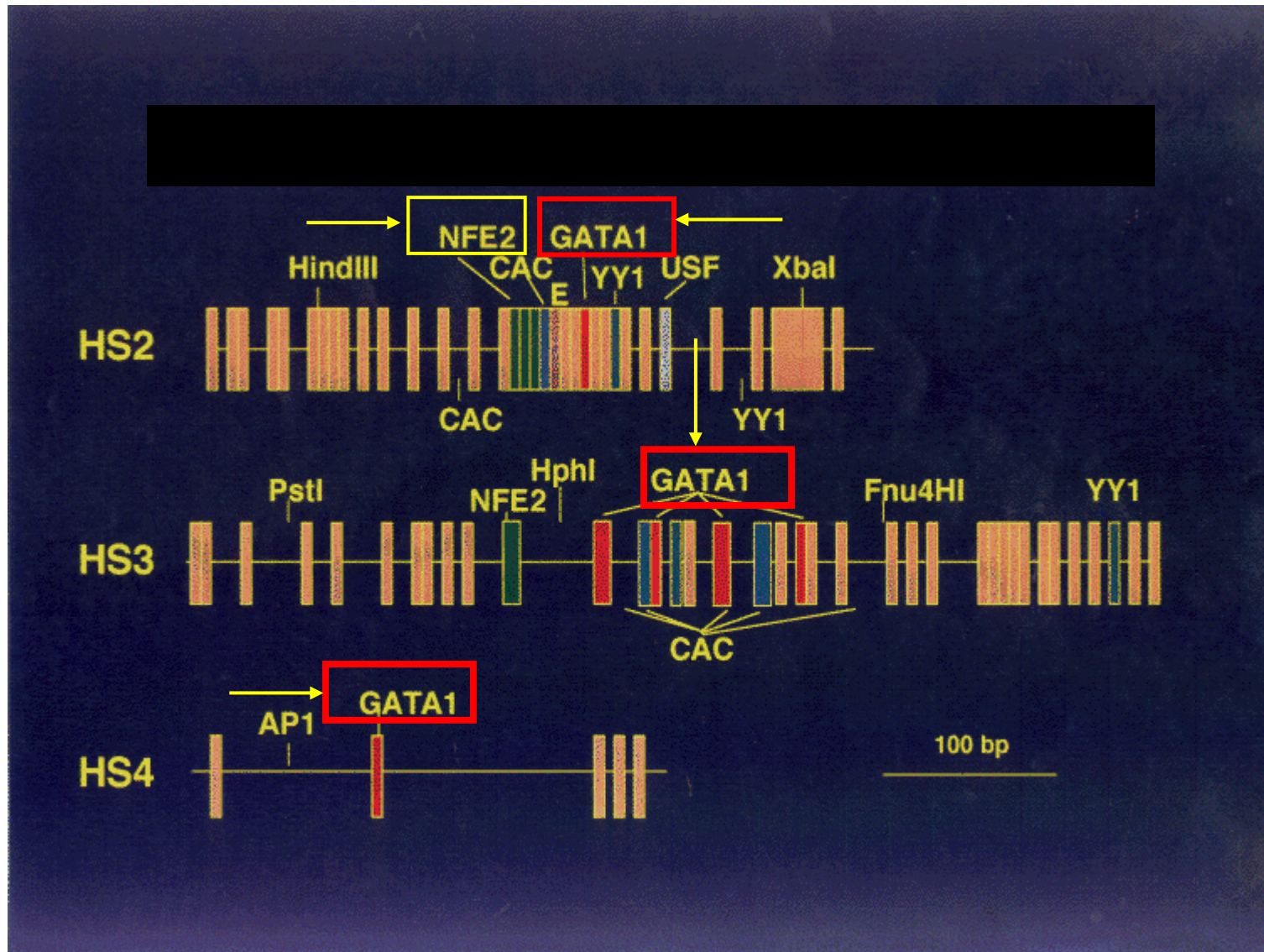
Παρατηρείστε, ότι συγκεκριμένοι ειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες (**GATA - 1, GATA - 2, EKLF, κ.α**) είναι **παρόντες** σε **όλα** τα στάδια της αιμοποίησης στον άνθρωπο

ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΕΙΔΙΚΟΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗΤΟΙ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

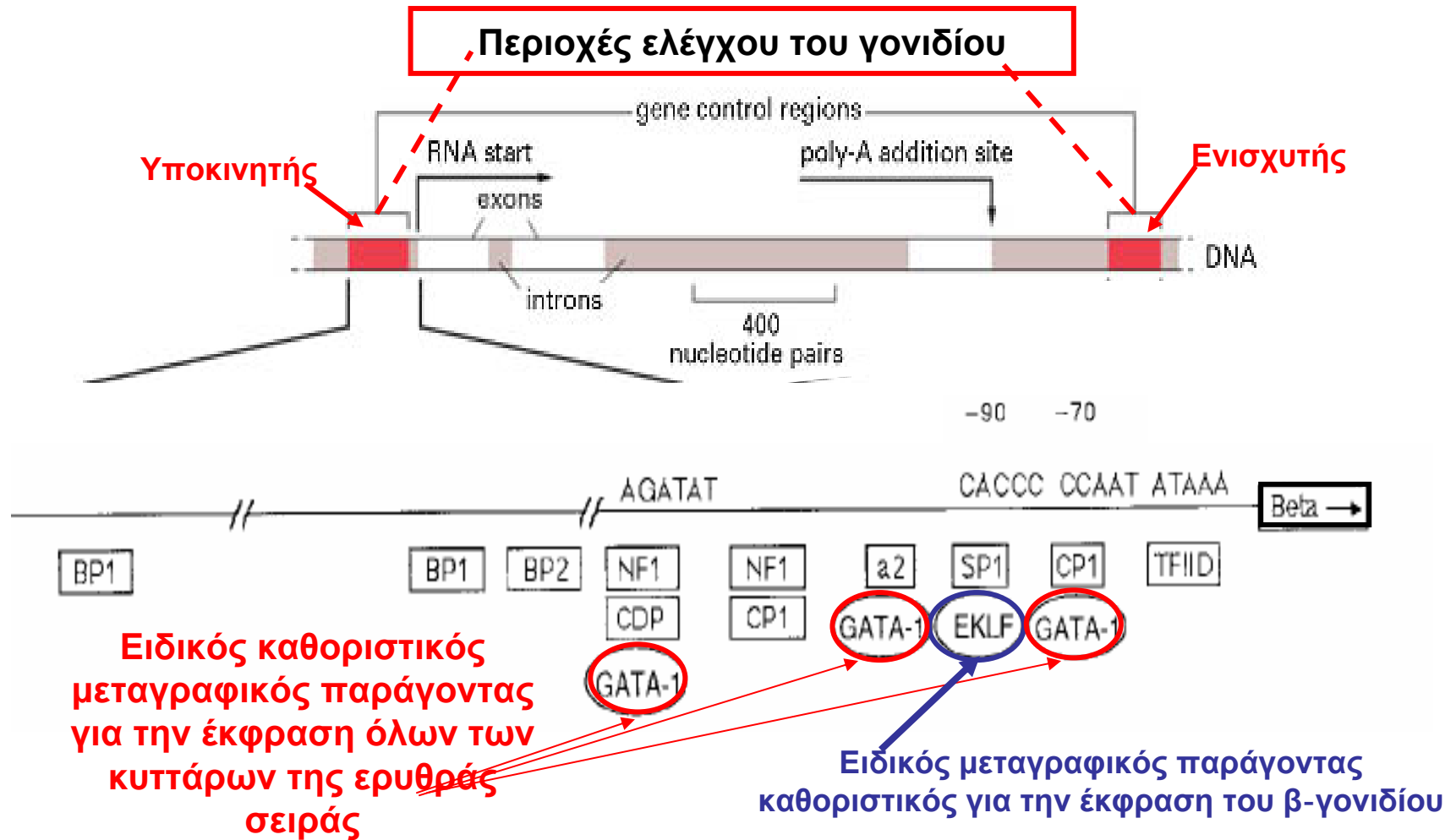


Οι κόκκινες οριζόντιες γραμμές υποδηλώνουν, ότι η απουσία του συγκεκριμένου μεταγραφικού παράγοντα δεν είναι συμβατή με την ζωή

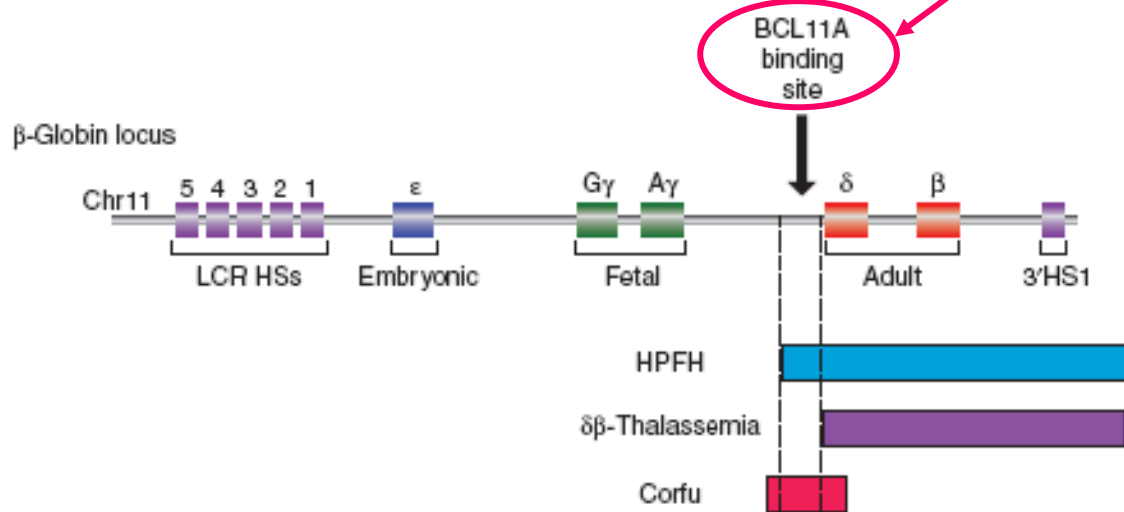
Γενικοί και **ειδικοί** μεταγραφικοί παράγοντες αναγνωρίζουν και προσδένονται σε αλληλουχίες της LCR που θα αλληλεπιδράσει με το εκάστοτε σφαιρινικό γονίδιο, προκειμένου αυτό να **εκφραστεί**



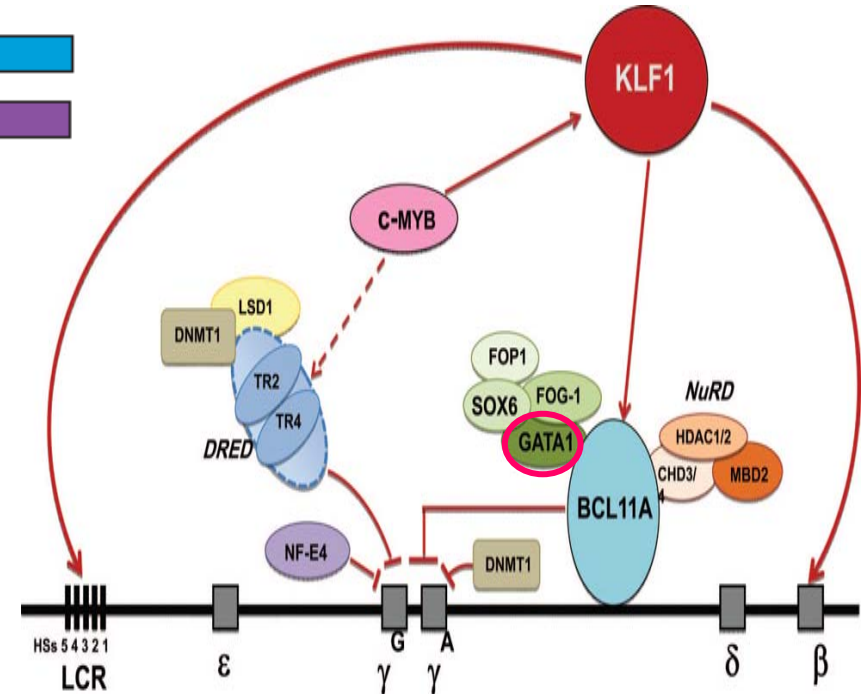
Αντίστοιχοι γενικοί και ειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες προσδένονται και στον υποκινητή του γονιδίου της σφαιρίνης β, που αλληλεπιδρά με την LCR προκειμένου να εκφραστεί



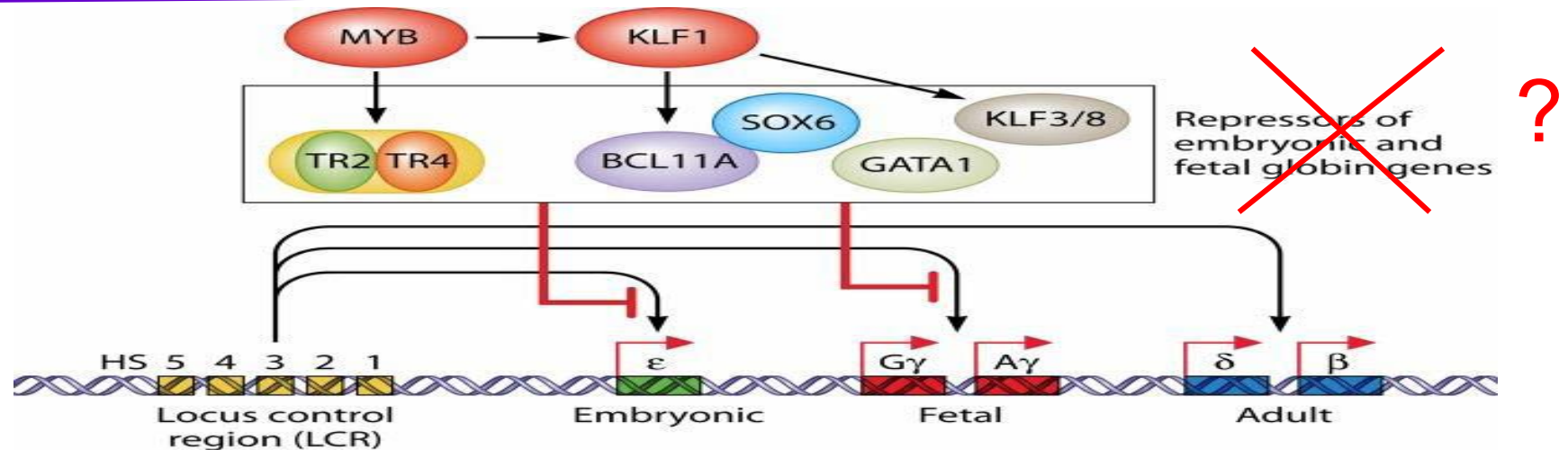
Υπάρχει και η **αρνητική ρύθμιση** όπου trans- μεταγραφικοί παράγοντες αποσιωπούν την μεταγραφή των γονιδίων π.χ. trans- μεταγραφικός παράγοντας που **εμπλέκεται αποδεδειγμένα στην σιώπηση** των γ- σφαιρινικών γονιδίων του ανθρώπου τότε έχουμε έκτοπη ή ετεροχρονισμένη έκφραση τους



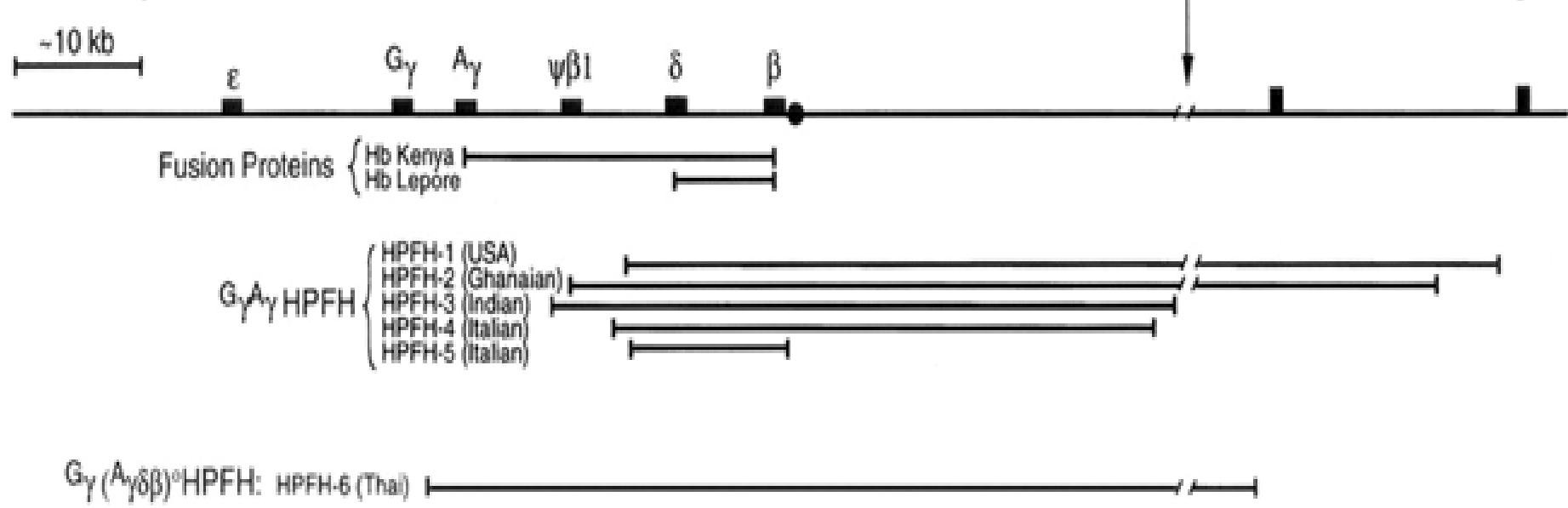
Το μέχρι τώρα γνωστό σύμπλοκο σιώπησης των σφαιρινικών γονιδίων



Παραμονή της έκφρασης των γονιδίων της γ - σφαιρίνης στους ενήλικες *HPFH* σύνδρομο (Hereditary Persistence of Hemoglobin F) μη λειτουργικό σύμπλοκο σιώπισης



ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΤΩΝ β ή δ ή και των δυο σφαιρινικών γονιδίων είναι η κύρια αιτία των *HPFH syndromes*, τότε έχουμε έκτοπη ή ετεροχρονισμένη έκφραση τους



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 α > β, 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**

Στο επίπεδο της μεταγραφής:

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

Στο επίπεδο της μετάφρασης :

Η **περίσσεια αίμης αναστέλλει** τη μετάφραση των mRNAs των σφαιρινών

Η **περίσσεια αίμης** είναι απαραίτητη για την δημιουργία του τετραμερούς της HbA

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**
(που είναι μονογονιδιακές, κληρονομίσιμες ασθένειες & οφείλονται κυρίως 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

β^+ : ελάττωση β αλυσίδων

β^0 : πλήρης έλλειψη β αλυσίδων

Επηρεάζει την μετα- γεννητική περίοδο

Οφείλεται κυρίως σε **σημειακές 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 α ή β θαλασσαιμία μας έδωσαν και μας δίδουν πολύτιμες πληροφορίες για την ρύθμιση της έκφρασης των σφαιρινικών και γενικώς των ευκαρυωτικών γονιδίων του ανθρώπου

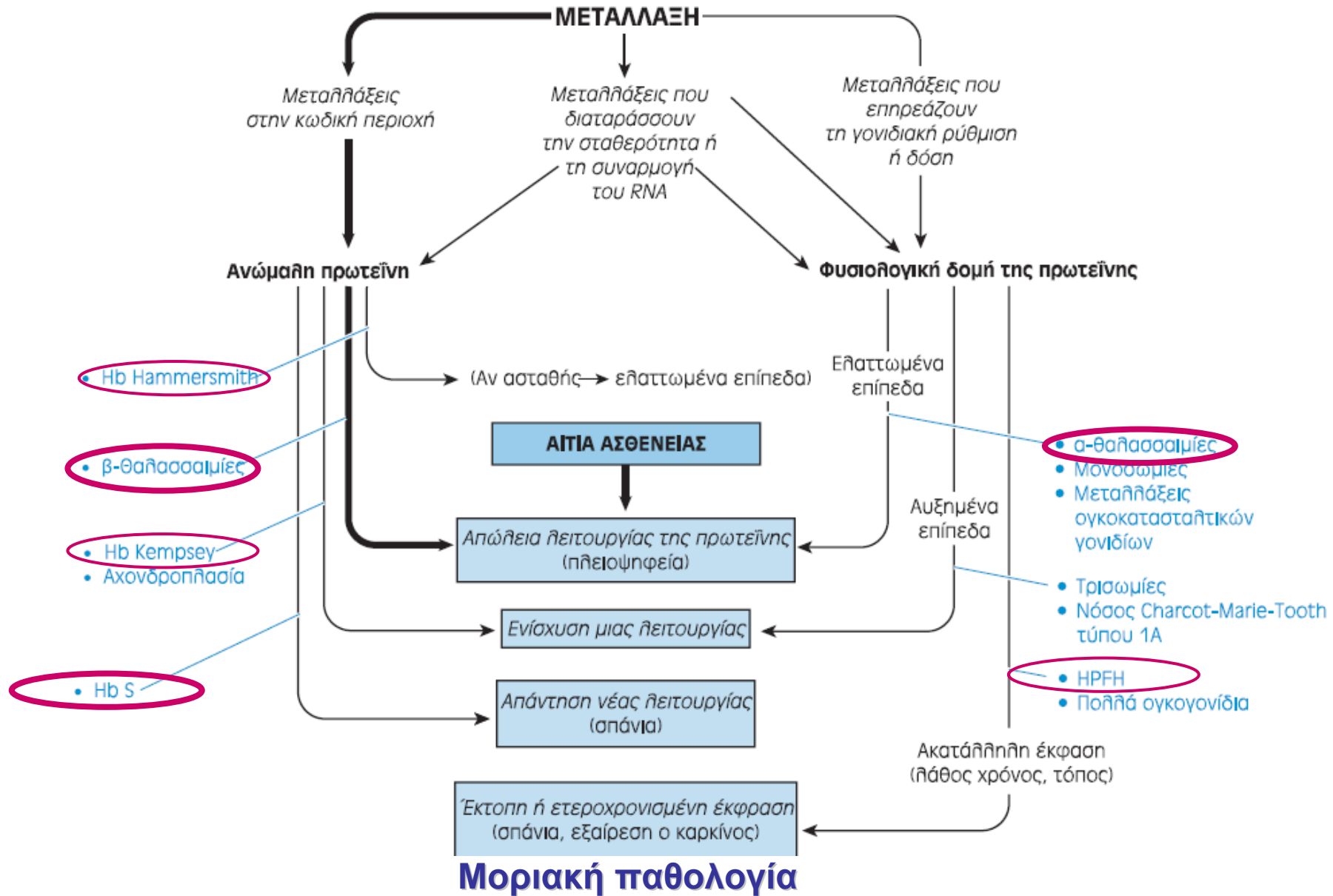
Η κατά πλειοψηφία υπολειπόμενη κληρονομικότητα των α & β - θαλασσαιμιών οφείλεται:

για μεν την α -θαλασσαιμία στην παρουσία 4 αλληλομόρφων /άτομο

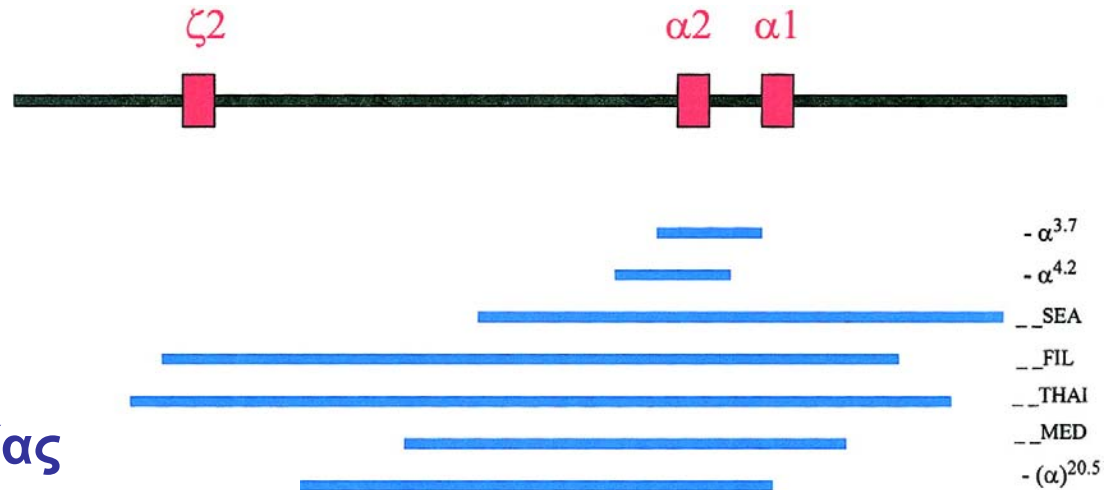
στην δε β - θαλασσαιμία στην ικανότητα του υγιούς αλληλομόρφου να παράγει επαρκή ποσότητα β - αλυσίδων για την παραγωγή αιμοσφαιρίνης A και την σωστή οξυγόνωση του οργανισμού

ΟΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ α και β - ΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Η ΦΥΣΗ ΚΑΙ Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ



Οι πιο συχνές αιτίες α-θαλασσαιμίας οφείλονται σε **ΕΛΜΕΙΨΕΙΣ** των α-σφαιρινικών γονιδίων



Η Γενετική & οι κλινικές συνέπειες της α-θαλασσαιμίας

Alpha-thalassemia Genetics and Clinical Consequences

Normal		Φυσιολογική	
Carrier: Asymptomatic No abnormalities		Ασυμπτωματικός φορέας	
α-thal minor: Asymptomatic Mild microcytic anemia		or	Ήπια ασυμπτωματική α-θαλασσαιμία
Hb H Disease: Symptomatic Hemolytic and Microcytic anemia Splenomegaly		Αιμοσφαιρίνη Η βαρειά α-θαλασσαιμία	
Incompatible with Life Hydrops Fetalis		Εμβρυϊκός ύδρωπας. Ασύμβατος με την ζωή	

Η β-Θαλασσαιμία οφείλεται κυρίως σε ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΜΛΑΞΕΙΣ και χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια αλληλομόρφου διότι:

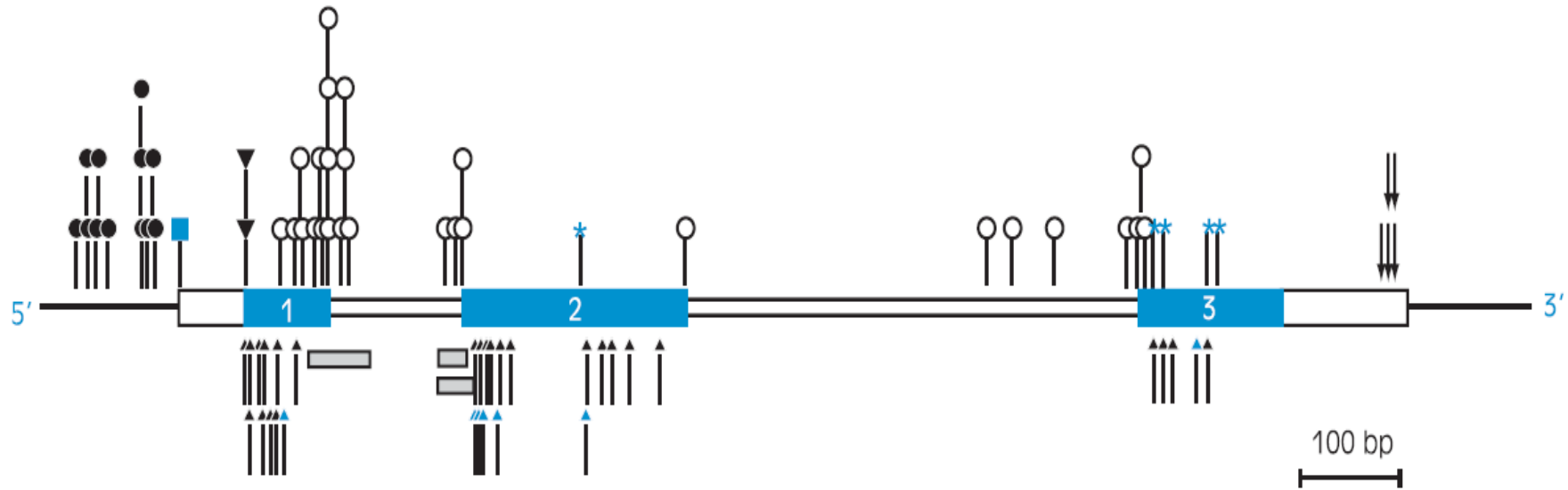
➤ **περί τις 300 μεταλλάξεις** ευθύνονται για την β-θαλασσαιμία, οι οποίες:

➤ **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 Παθογένεση στη β-θαλασσαιμία

Οι μεταλλάξεις β^0 και β^+ , 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:

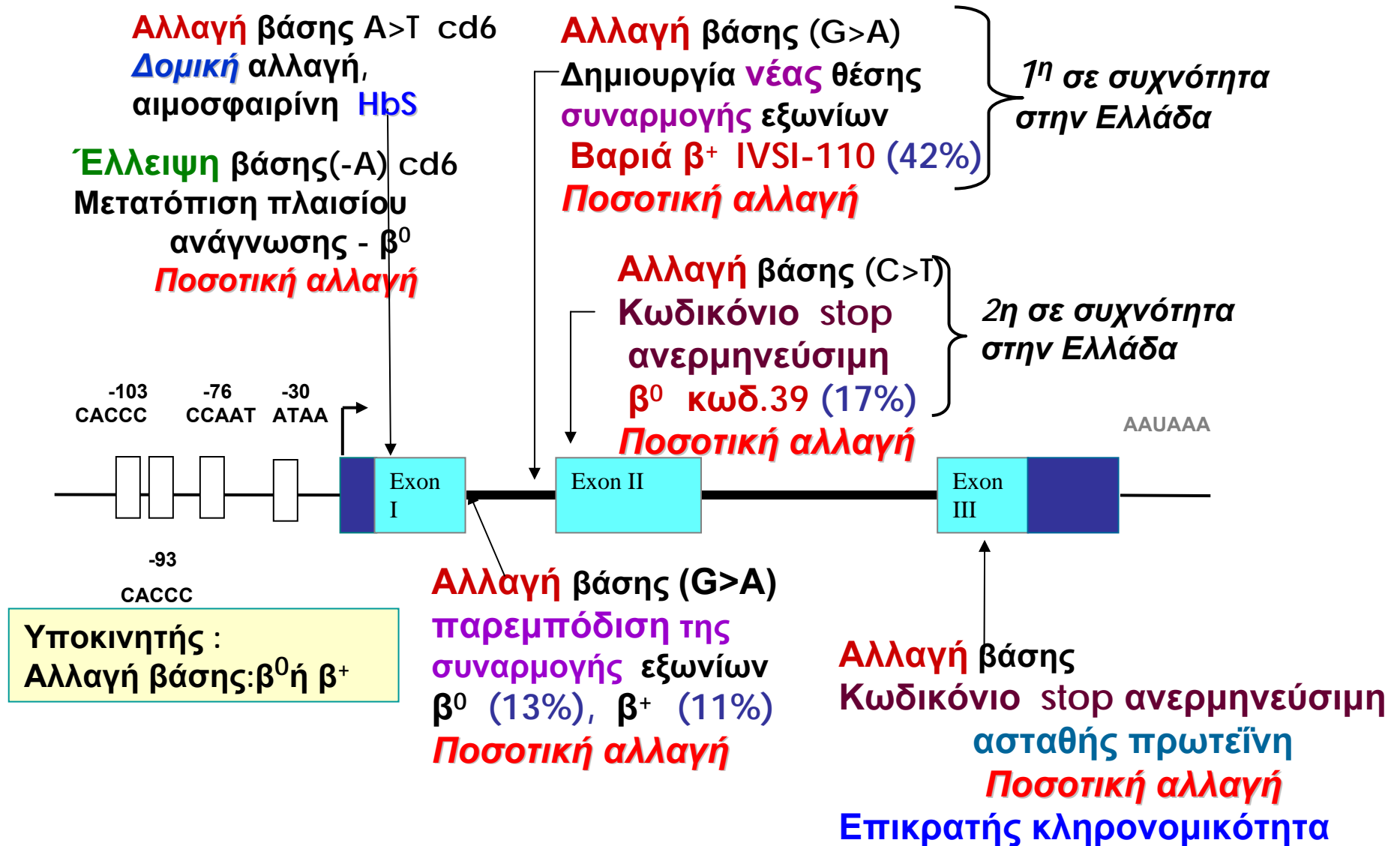
Ελάττωση ή έλλειψη του μηνύματος

Ελάττωση ή έλλειψη της αλυσίδας της β-σφαιρίνης

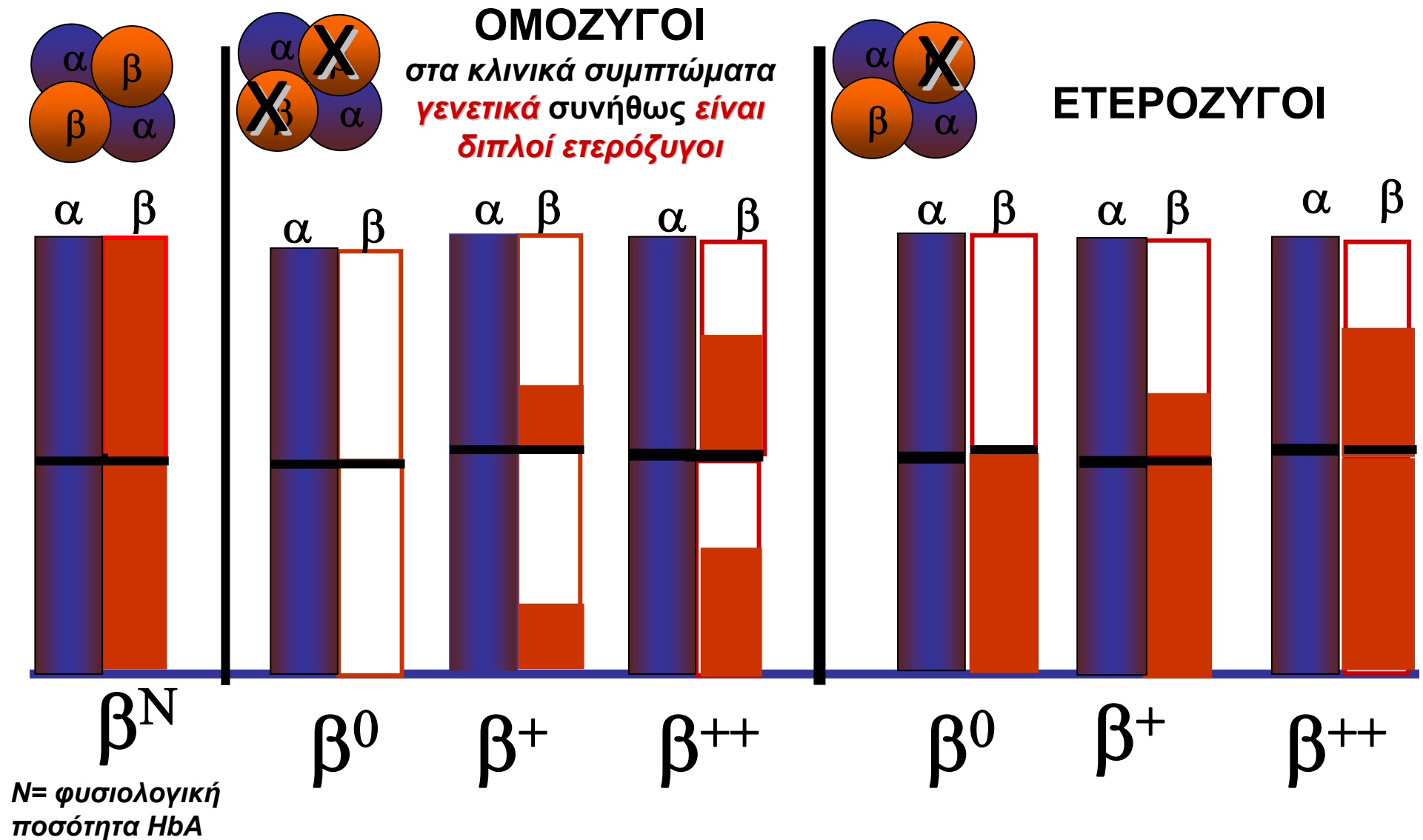
Ο βαθμός της ελάττωσης ή της απαλοιφής εξαρτάται από τη θέση και

τη φύση της αντίστοιχης σημειακής μετάλλαξης

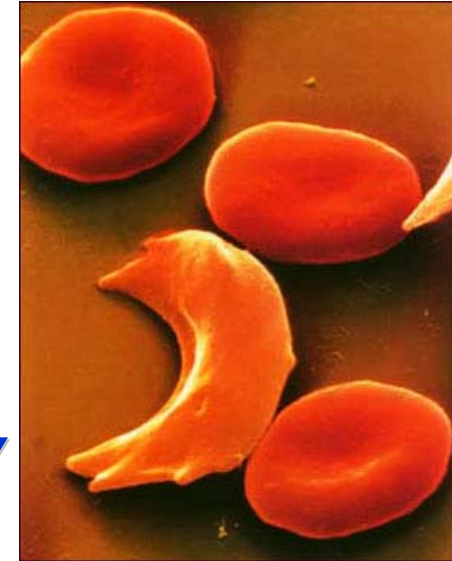
Μηχανισμοί δράσης των μεταλλάξεων β-Θαλασσαιμίας - ΟΙ ΠΙΟ ΣΥΧΝΕΣ ΣΤΟ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ



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



A. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη δομή της β-αλυσίδας
& επιφέρουν **δομικές** παραλλαγές
Το παράδειγμα της **Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας**

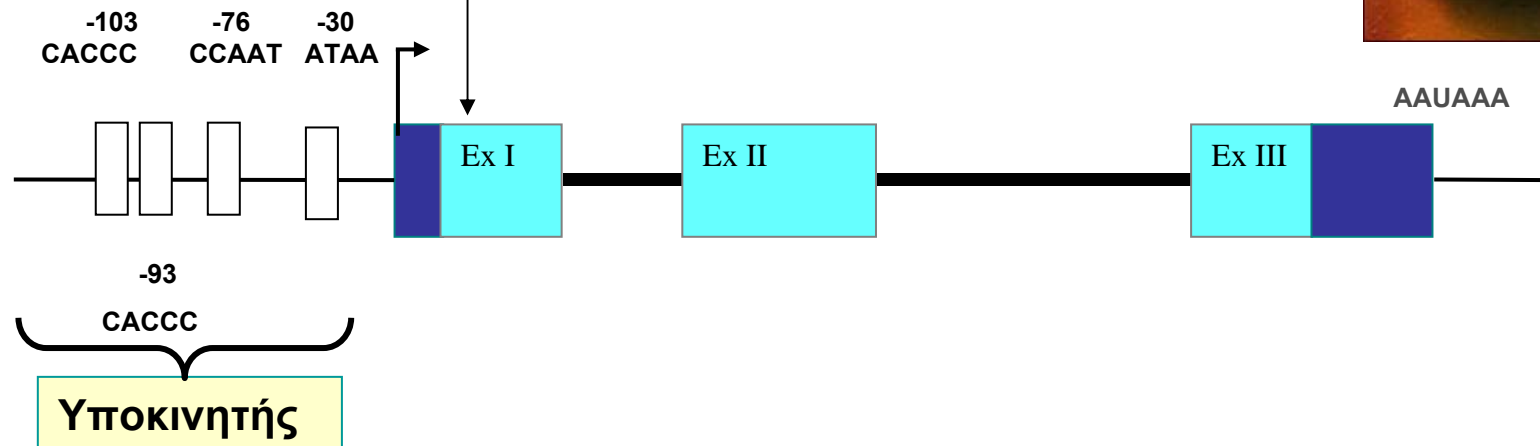


Αλλαγή βάσης A>T στο 6ο κωδικόνιο

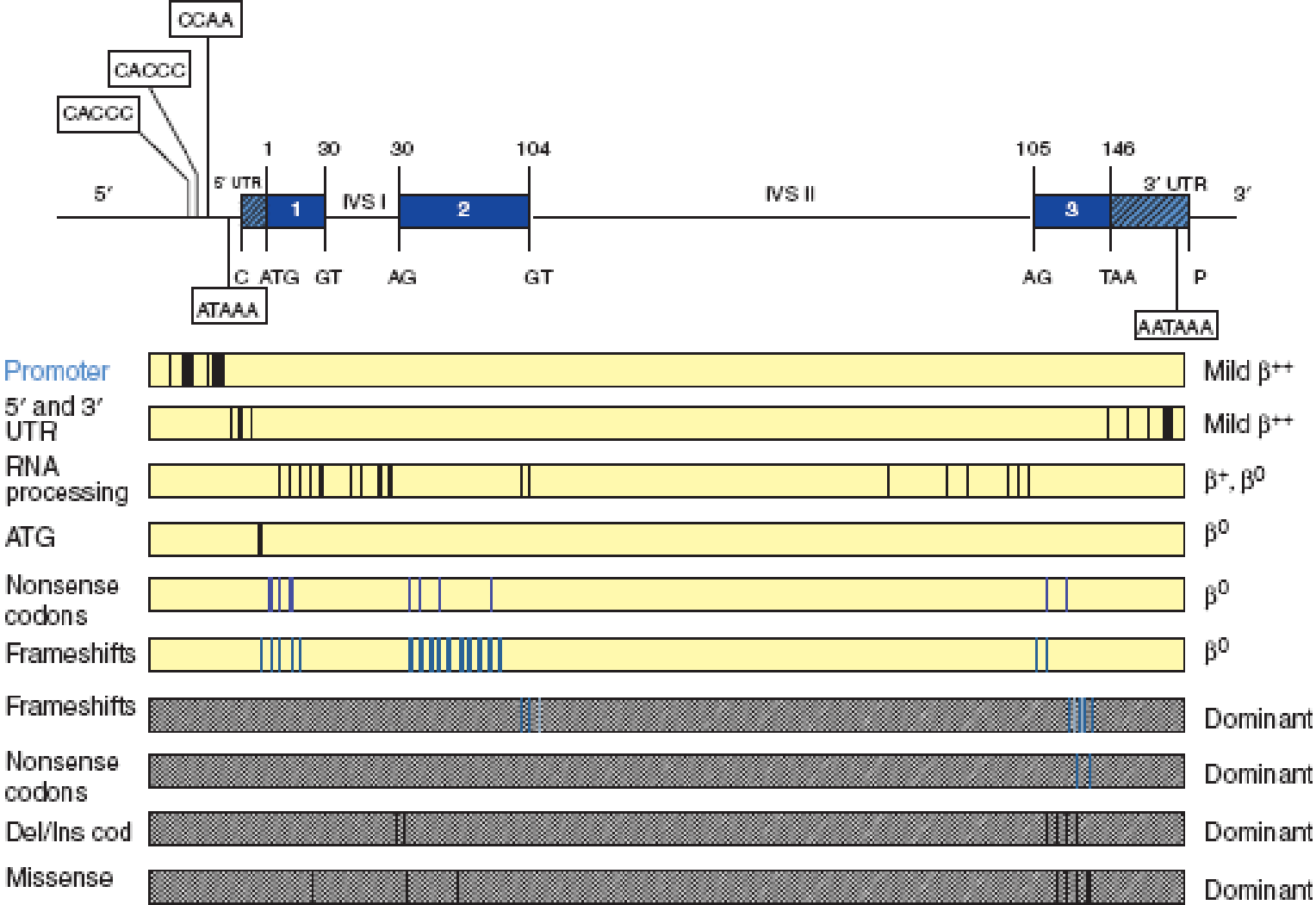
➤ Αντικατάσταση του Glu από Val

➤ **HbS. Ποιοτική αλλαγή.**

Παράγεται φυσιολογικό ποσό β-αλυσίδων

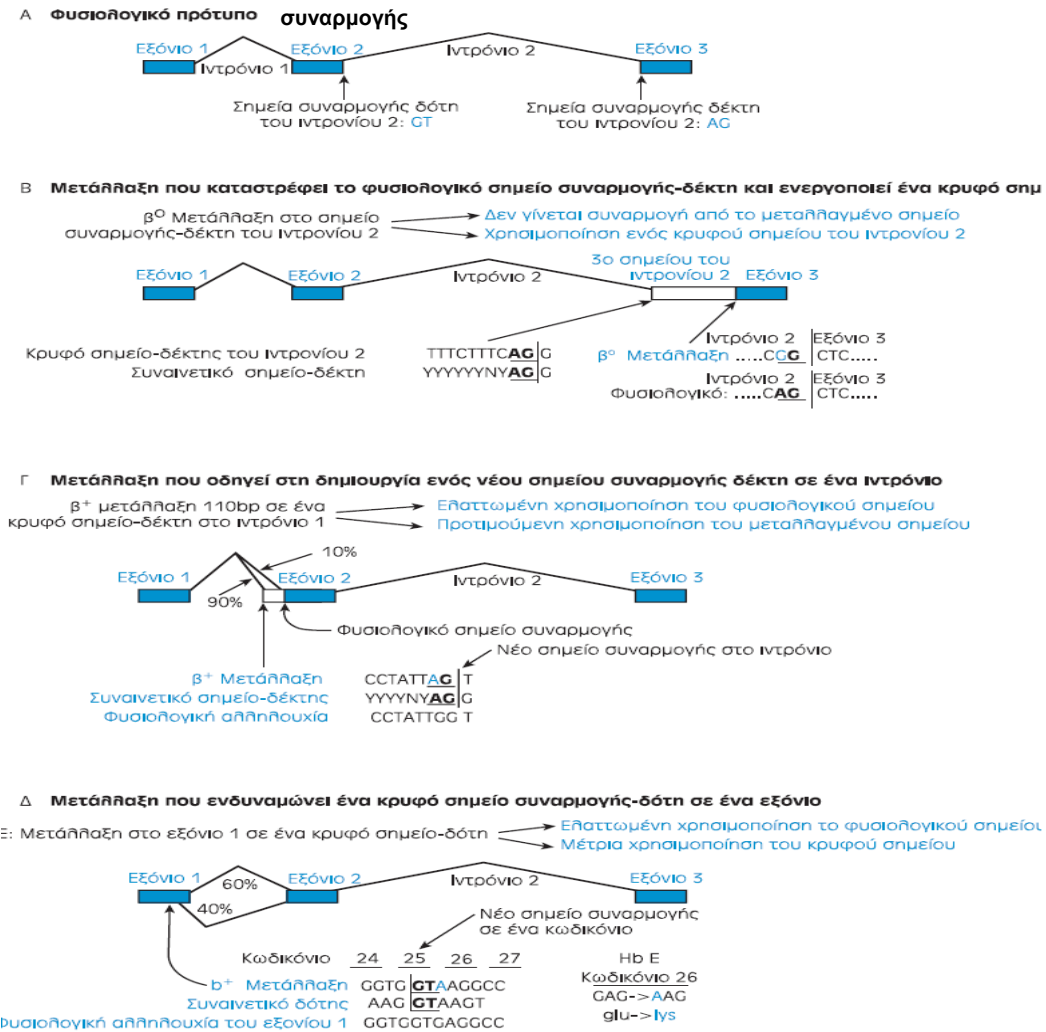


Οι θέσεις των σημειακών μεταλλάξεων & οι επιπτώσεις τους στην λειτουργία το β - σφαιρινικού γονιδίου

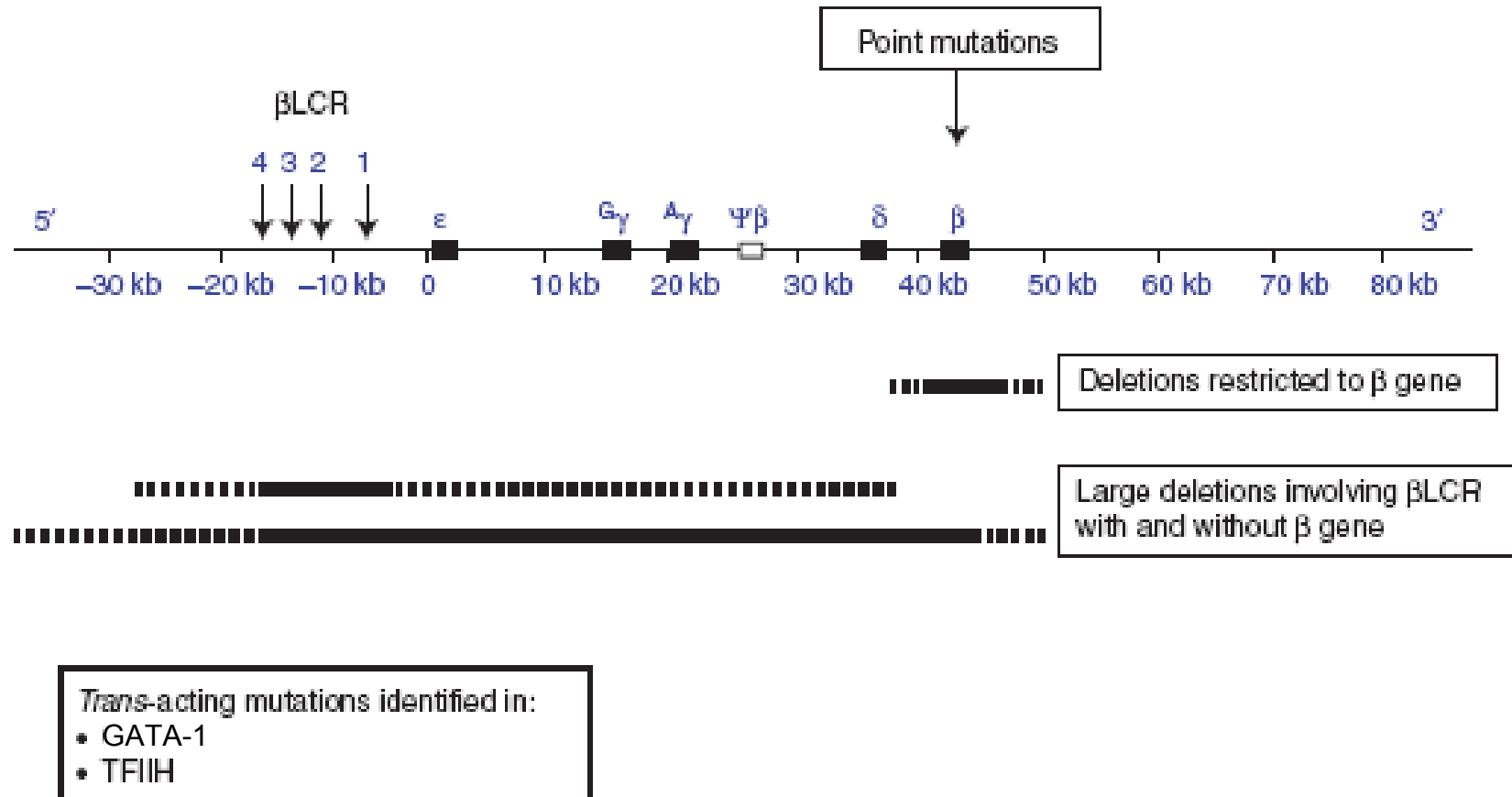


ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΔΙΔΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ

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 ιντρονίο 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.



Το σπάνιο γενετικό υπόστρωμα της β-θαλασσαιμίας που οφείλεται σε ελλείψεις



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**
- Αλλά, **ΔΕΝ** ισχύει ότι στον ετεροζυγώτη δεν εκφράζεται το παθολογικό αλληλόμορφο της ασθένειας !!

Δρεπανοκυτταρική Αναιμία (Δ.Α.) σε:

A. κλινικό επίπεδο: η Δ.Α. συμπεριφέρεται ως υπολειπόμενη νόσος

B. μοριακό επίπεδο σύνθεσης αιμοσφαιρίνης :
συνεπικρατή αλληλόμορφα
Φυσιολογικό->ατελώς επικρατές
Μεταλλαγμένο->ατελώς υπολειπόμενο

Άρα όταν η μετάλλαξη σε ένα σφαιρινικό γονίδιο δεν επιτρέπει τη παραγωγή :

φυσιολογικών πρωτεϊνικών αλυσίδων (**δομικές**)
ή/και φυσιολογικού ποσού αλυσίδων
ή/και καθόλου αλυσίδες,
τότε

εμφανίζονται παθολογικοί φαινότυποι: **Αιμοσφαιρινοπάθειες**
(πάσχει το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού)

Σε τι μας βοηθά όλη αυτή η γνώση για την ρύθμιση της έκφρασης των σφαιρινικών γονιδίων του ανθρώπου;

Για τη θεραπεία

Τί είδους θεραπεία;

Γονιδιακή θεραπεία

Συμπεράσματα:

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

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

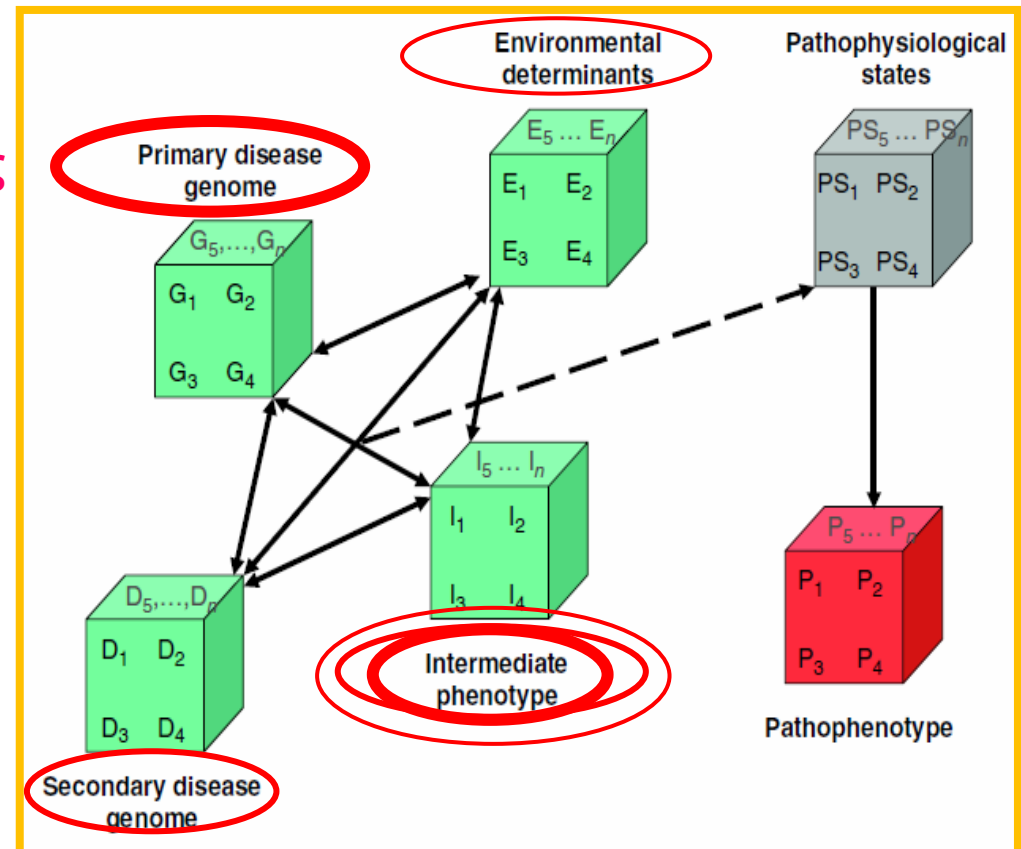
α. είτε δομικές παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης

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, που υφίστανται από το συνυπάρχον γονιδίωμα και από το περιβάλλον) στο οποίο συνυπάρχει ο συγκεκριμένος γονότυπος

Βελτίωση: 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 "σιπηλός 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 ₄)		α-/--
Εμβρυϊκός ύδρωπας με Hb του Bart (= γ ₄)		--/--

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