

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η θαλασσαιμία ανήκει σε μια οικογένεια γενετικών παθήσεων που προσβάλλουν το ανθρώπινο αίμα και είναι γνωστές ως διαταραχές της αιμοσφαιρίνης ή αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι μια ομάδα παθήσεων που επηρεάζουν την αιμοσφαιρίνη, μια σημαντική πρωτεΐνη του ανθρώπινου αίματος η οποία περιέχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, γι' αυτό και ονομάζονται διαταραχές της αιμοσφαιρίνης ή αιμοσφαιρινοπάθειες.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως η θαλασσαιμία, είναι παγκόσμιο πρόβλημα στον τομέα της υγείας. Εκτιμάται ότι το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς μιας σοβαρής αιμοσφαιρινοπάθειας και ότι κάθε χρόνο γεννιούνται 300-500.000 παιδιά με μια τέτοια πάθηση. Χάρη στις ερευνητικές εξελίξεις στην κλινική φροντίδα, η θαλασσαιμία έχει μετατραπεί από τη θανατηφόρα ασθένεια της παιδικής ηλικίας που ήταν κάποτε σε μια χρόνια, αλλά καλά διαχειρίσιμη νόσο, με αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών και

A) Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Αντικατάσταση μιας βάσης στο β- γονίδιο που κωδικοποιεί τη β- αλυσίδα: η 6^η τριπλέτα 5'GAG 3' της κωδικής αλυσίδας του DNA μετατρέπεται σε 5'GTG3'. Έτσι το 6^ο αμινοξύ της β- αλυσίδας αντί του φυσιολογικού (Glu) μετατρέπεται σε Val.

Η HbA μετατρέπεται σε HbS και τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποκτούν σχήμα δρεπανοειδές.

βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

B) β- θαλασσαιμία ή μεσογειακή αναιμία

Σε έναν ενήλικα:

HbA: $\alpha_2\beta_2$ - κύρια αιμοσφαιρίνη ανθρώπου

HbA2: $\alpha_2\delta_2$ - σε μικρότερες ποσότητες

HbF (εμβρυική): $\alpha_2\gamma_2$ - μόνο το 1% των συνολικών αιμοσφαιρινών

Μετάλλαξη του β- γονιδίου που κωδικοποιεί τη β- αλυσίδα (αντικατάσταση – προσθήκη ή έλλειψη βάσεων). Ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης εμφανίζονται και τα συμπτώματα. Έτσι η ασθένεια εμφανίζει ετερογένεια.

B: φυσιολογικό αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο φυσιολογική β-αλυσίδα
Δφυσιολογική HbA.

β: μεταλλαγμένο (πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις) (πολλαπλά αλληλόμορφα) (απώλεια σύνθεσης της β- αλυσίδας) (απώλεια σύνθεσης της HbA) (μεσογειακή αναιμία)

βs: μεταλλαγμένο (αντικατάσταση μιας βάσης) (παθολογική βs αλυσίδα) (παθολογική HbS) (δρεπανοκυτταρική αναιμία)

Έτσι κατά MENDEL:

BB: υγιές άτομο : 100% HbA

Bβ: φορέας μεσογειακής αναιμίας (50% HbA): αυξημένη HbA₂

ββ: μεσογειακή αναιμία με ετερογένεια στα συμπτώματα (0% HbA): αυξημένη HbF (μεταγγίσεις – αποσιδηρώσεις)

Bβs: φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (δρεπάνωση σε έλλειψη οξυγόνου – 50% HbA 50% HbS)

βsβs: δρεπανοκυτταρική αναιμία – 100% HbS

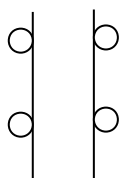
ββs: μικροδρεπάνωση

Γ) α- θαλασσαιμία

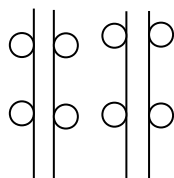
Μετάλλαξη του α- γονιδίου που κωδικοποιεί την α- αλυσίδα όλων των αιμοσφαιρινών (**ΕΛΛΕΙΨΗ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ**)

Τα γονίδια για την α- αλυσίδα είναι 4, ανά 2 τοποθετημένα σε κάθε χρωμόσωμα.

Σύνολο αλληλομόρφων για τον χαρακτήρα της α θαλασσαιμίας ανά κύτταρο:



4 αλληλόμορφα : πριν την αντιγραφή του DNA



8 αλληλόμορφα : μετά την αντιγραφή του DNA



2 αλληλόμορφα : σε απλοειδή γαμέτη

αα/αα: 100% παράγονται όλες οι αιμοσφαιρίνες

αα/α- ή α-/αα: έλλειψη ενός γονιδίου

αα/-- ή α-/α-: έλλειψη δύο γονιδίων

α/--ή --/:- έλλειψη τριών γονιδίων

--/-- : έλλειψη τεσσάρων γονιδίων

α θαλασσαιμία (α – MA)

Η α-μεσογειακή αναιμία (MA) χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή των α-αλυσίδων των αιμοσφαιρινών. Είναι κληρονομική νόσος και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Οι α αλυσίδες αποτελούν το απαραίτητο συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών από την 6^η εβδομάδα της κύησης έως την ενήλικη ζωή με αποτέλεσμα η ανεπάρκειά τους, εφ' όσον είναι σημαντική, να εκδηλώνεται τόσο στο έμβρυο, όσο και στον ενήλικα.

Αιμοσφαιρίνες:

- ✓ Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$), εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
- ✓ HbF (fetus) ($\alpha_2\gamma_2$) : εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
- ✓ HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)
- ✓ HbA (adult) ($\alpha_2\beta_2$)

Η μεταφορά του O₂ γίνεται με την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF, η οποία στο τελειόμηνο έμβρυο εξακολουθεί και αντιπροσωπεύει το 80%-85% της συνολικής Hb. Η HbF έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το O² και έτσι δεσμεύει περισσότερο το O².

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Ο φαινότυπος α- θαλασσαιμία κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως βαρύτατη αναιμία που είναι ασύμβατη με τη ζωή και προκαλεί ενδομήτριο θάνατο (ετερογένεια).

Η σύνθεση των α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ελέγχεται από την παρουσία δύο α γονιδίων (α_2 και α_1) που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16.

Έτσι κάθε φυσιολογικό άτομο έχει 4α γονίδια.

Η α-θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα μοριακών διαταραχών στα α γονίδια.

Προκαλείται συχνότερα από:

1) Έλλειψη τμημάτων του DNA (deletions/δομικές): **α^+ , α^0**

(α^+): μειώνουν την παραγωγή των α-αλυσίδων

(α^0): εμποδίζουν τελείως την παραγωγή των α-αλυσίδων

2) Μη ελλειμματικές μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το α γονίδιο (non deletional)

4 βασικές φαινοτυπικές κατηγορίες α-μεσογειακής αναιμίας

α^-/α^- : Η απώλεια ή αδρανοποίηση ενός από τα τέσσερα α γονίδια δεν συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές και ονομάζεται **σιωπηλός φορέας της α θαλασσαιμίας ή ετερόζυγη α-θαλασσαιμία-2** ή ήπια ετερόζυγος α-MA. Η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση βασίζεται στη μοριακή ανάλυση DNA.

$\alpha\alpha/--(\text{cis})$ ή $\alpha^-/\alpha^-(\text{trans})$: Η έλλειψη δύο α γονιδίων από το ίδιο χρωμόσωμα ή απώλεια 2 γονιδίων, ένα από κάθε χρωμόσωμα ονομάζεται **ετερόζυγος α-θαλασσαιμία-1** ή βαριά ετερόζυγη α-MA ή φορέας της α_0 θαλασσαιμίας. Το άτομο είναι ασυμπτωματικό και σωματικά και ψυχικά, αλλά συνήθως εμφανίζει μια ήπια υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία (μικρά και με άνισα μεγέθη ερυθροκύτταρα)

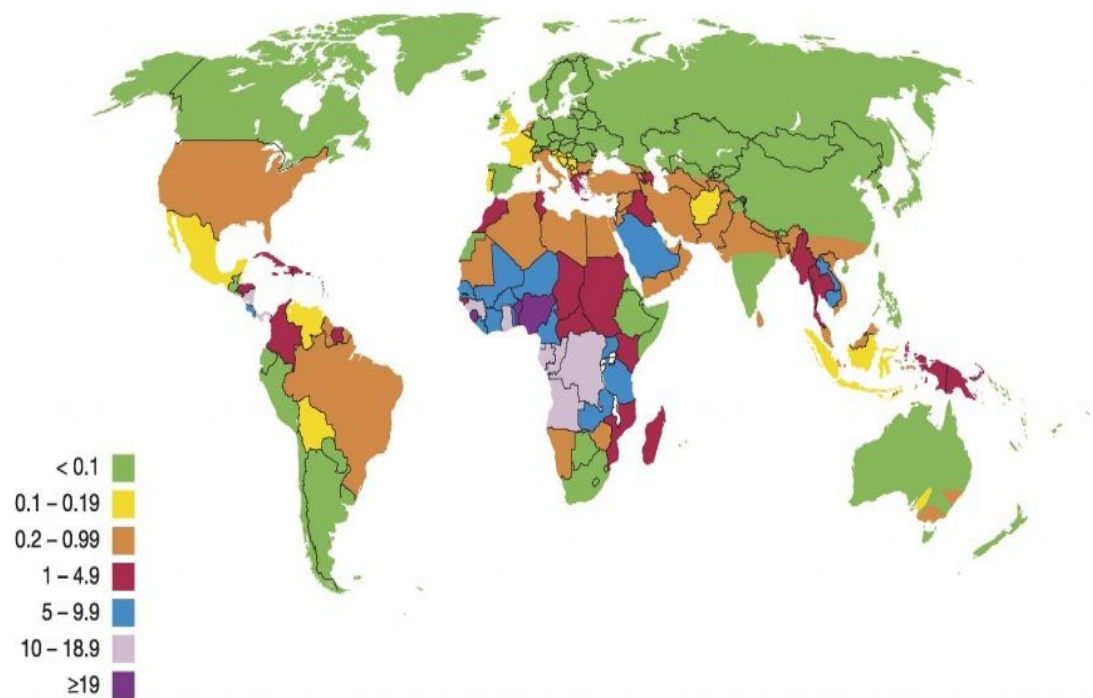
$\alpha^-/--$: Η **αιμοσφαιρινοπάθεια H** είναι η πιο σοβαρή μορφή της α-μεσογειακής αναιμίας που είναι συμβατή με την ζωή. Οφείλεται σε συνδυασμό

μεταλλάξεων που έχουν σαν αποτέλεσμα **τη μείωση της παραγωγής των α-αλυσίδων στο περίπου 25%** της φυσιολογικής. Η σχετική περίσσεια των β-αλυσίδων σχηματίζει ένα τετραμερές γνωστό σαν **HbH (β_4)**, απ' όπου η νόσος πήρε το όνομά της. Η **HbH** έχει την ικανότητα, όπως η κοινή αιμοσφαιρίνη ενηλίκου ($\alpha_2\beta_2$), να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς ικανοποιητικά. Είναι όμως ένα σχετικά ασταθές μόριο, και η συνεχής αποδόμησή του έχει ως αποτέλεσμα τον πρώιμο θάνατο ή τη διάσπαση των ερυθροκυττάρων, ή άλλως γνωστή ως αιμόλυση. Στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο η σχετική περίσσεια των γ-αλυσίδων σχηματίζει ένα άλλο τετραμερές γνωστό σαν **Hb Bart's (γ_4)**. Η κλινική έκφραση της νόσου ποικίλλει, από ήπια αναιμία μέχρι τόσο σοβαρή που να απαιτεί μεταγγίσεις

Η απώλεια και των τεσσάρων α γονιδίων είναι ασύμβατη με την ζωή, καθώς το έμβρυο είτε πεθαίνει ενδομητρίως, είτε αναπτύσσει ύδρωπα (διαταραχή της ισορροπίας του νερού στο έμβρυο) και δεν επιβιώνει μετά τον τοκετό.

Η μεγάλη ετερογένεια της α-θαλασσαιμίας στην Ελλάδα, δίνει μια μεγάλη ποικιλία γονοτύπων της αιμοσφαιρινοπάθειας

**BIRTHS WITH
A PATHOLOGICAL HEMOGLOBIN DISORDER
PER 1,000 LIVE BIRTHS**



Global Distribution of Pathological Hemoglobin Disorders, 1996 (WHO)

SOURCE: MARCH OF DIMES/ GLOBAL REPORT
ON BIRTH DEFECTS THE HIDDEN TOLL OF DYING
AND DISABLED CHILDREN 2006

Οι κύριες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης είναι:

α-chain disorders	β-chain disorders
α-thalassaemias HbH disease α-thalassaemia Hydrops Foetalis (=Hb Bart's Hydrops Foetalis)	Sickle cell disorders Sickle cell anaemia (HbSS) HbS/β-thalassaemia HbSC disease HbSD disease HbS/EHbS/O Arab Other rare sickling disorders β-thalassaemias β-thalassaemia major β-thalassaemia intermedia HbE/β-thalassaemia Other rare thalassaemias

Πηγές πληροφοριών:
<http://www.thalassaemia.org.cy>

