

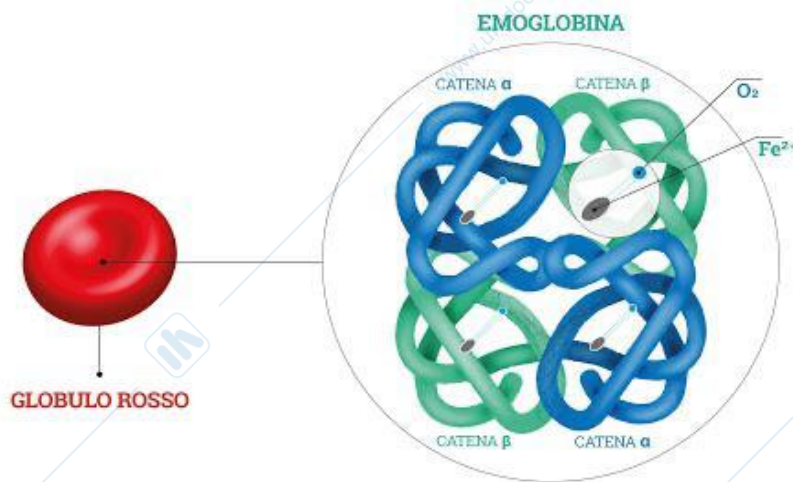
Sbobinatore: Ylenia Cosenza
 Revisore: Raffaele Arturi

EMOGLOBINOPATIE

Le **emoglobinopatie** sono delle alterazioni della funzionalità dell'emoglobina su base ereditaria. Questi difetti possono essere qualitativi e quantitativi:

- **qualitativamente** significa che i geni che codificano per le globine che formano l'emoglobina sono mutate, per esempio anemia falciforme, oppure;
- **quantitativo** ovvero quando è presente un'alterazione del numero di geni disponibili per il processo di trascrizione e quindi poi di traduzione di questa sub-unità dell'emoglobina.

STRUTTURA E RUOLO DELL'EMOGLOBINA



L'emoglobina è una proteina specializzata nel trasporto di ossigeno; essa si trova all'interno dei globuli rossi del sangue, ai quali conferisce il caratteristico colore rosso intenso.

È una proteina globulare composta da quattro catene proteiche: due catene alfa e due catene beta. Ogni catena contiene un gruppo prostetico chiamato eme, formato da un anello porfirinico che lega al centro un atomo di ferro sotto forma di ione Fe^{2+} .

È proprio l'atomo di ferro al centro dell'anello porfirinico che lega la molecola di ossigeno in modo reversibile e la trasporta a tutte le cellule del nostro corpo attraverso il sangue. Oltre al suo compito fondamentale di trasportare l'ossigeno O_2 attraverso il sangue, l'emoglobina può legare e trasportare anche altre molecole, tra cui:

l'ossido nitrico (NO), il monossido di carbonio (CO) ed il cianuro (CN).

Curiosità: La relazione tra la percentuale di saturazione con la pressione parziale dell'ossigeno è rappresentabile attraverso una curva sigmoideale.

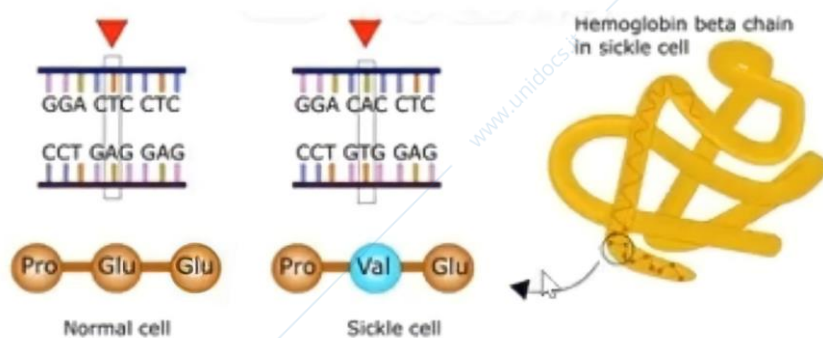
A tal proposito, dopo aver compreso le informazioni principali sull'emoglobina, possiamo riprendere il discorso di poc'anzi, sulle emoglobinopatie, ricordando che il principale esempio di difetto qualitativo è l'anemia falciforme.

Perchè l'anemia falciforme è correlata all'emoglobina?

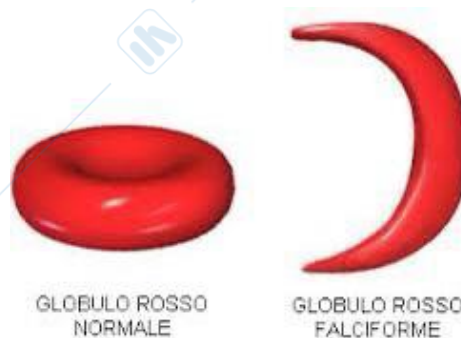
L'anemia falciforme è causata da una mutazione del gene che dirige la sintesi di emoglobina, una grossa proteina che cattura l'ossigeno dai polmoni e lo trasporta ai vari tessuti.

ANEMIA FALCIFORME

L'anemia falciforme è un'emoglobinopatia di tipo qualitativo. Si definisce così poiché non cambia la dimensione della globina, ma solo la qualità di sequenza. Avviene dunque una sostituzione nucleotidica che trasforma la tripletta CTC in GAG, e fa sì che al posto del glutammato venga tradotta una valina.



Questa non è considerata una modifica da poco, poiché il glutammato è un amminoacido acido, con il suo gruppo $-COO^-$ mentre la valina è un amminoacido idrofobico... quindi questo significa che dei possibili legami polari tra glutammato ed un altro amminoacido caricato positivamente non potranno essere possibili, o che per contro si possono creare dei legami idrofobici tra valina ed altri amminoacidi...insomma Questo fa sì che la proteina globina beta (che è codificata dal gene mutato) subisca una modificazione conformazionale che consiste in una "piegatura anomala" che la rende meno solubile all'interno del globulo rosso, e "appiccicosa" per così dire. Di fatti, le emoglobine che contengono questa "globina B^S" (S indica che la globina è mutata) si appiccicano tra di loro, all'interno del globulo rosso, formando delle strutture che prendono il nome di tattoidi, e che a causa della cui precipitazione, il globulo rosso assume una forma definita anomala, appunto a falce (da qui deriva il nome della patologia che comporta nell'individuo: anemia, ingrossamento della milza, debolezza fisica e danni cerebrali).



Mentre la forma "normale" del globulo rosso è tale da permettere il passaggio delle emoglobine tra i vari capillari, anche quelli più sottili, ovvero quelli in cui il calibro è poco più superiore a quello

della dimensione del globulo rosso. Invece i globuli rossi "a falce" si addossano l'uno con l'altro e formano dei "grumi" che ostruiscono il passaggio attraverso i capillari.

Quindi non solo il trasporto di ossigeno è molto scarso, ma c'è anche una possibile ostruzione dei capillari e scarso scorrimento di sangue.

La soluzione a questa patologia GENETICA, che ricordiamo appartiene alle malattie autosomiche recessive, sono le trasfusioni ricorrenti o anche, addirittura, il trapianto di midollo osseo.

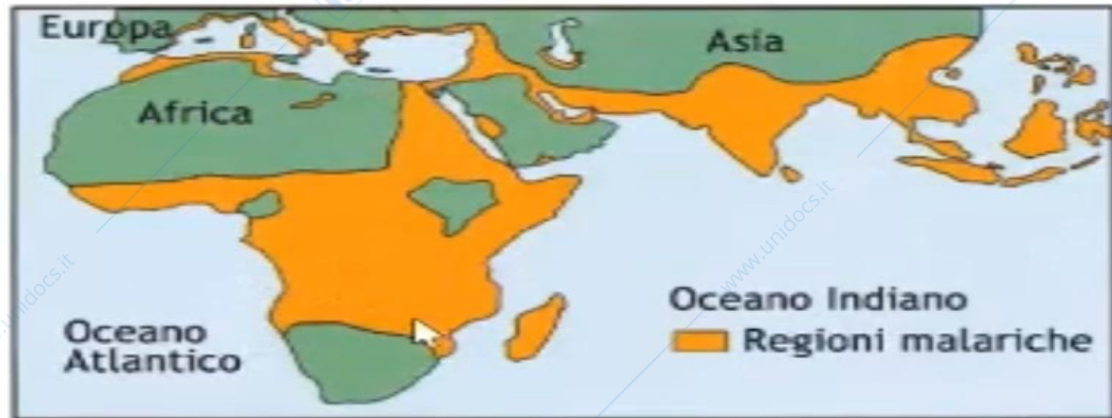
Ricordiamo che **l'anemia falciforme è letale se non curata.**

EREDITARIETA' DELL'ANEMIA FALCIFORME

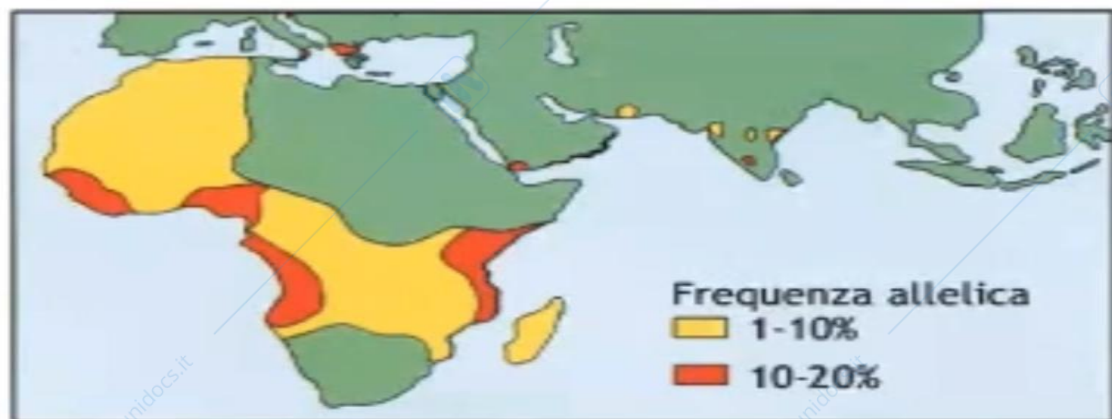
Una malattia autosomica recessiva è una patologia ereditaria legata ad un 'autosoma'; E si trasmette solo in modo EREDITARIO recessivo, che significa?

- Si manifesta solo negli omozigoti recessivi
- Colpisce sia maschi che femmine
- Generalmente salta alcune generazioni. Un individuo malato può essere infatti figlio di due individui sani
- Gli individui eterozigote vengono definiti i portatori sani della malattia, perché sono capaci di trasmetterla, ma non la manifestano fenotipicamente.

A proposito di eterozigote dell'anemia falciforme, possiamo dire che l'eterozigote particolarmente abbondante come genotipo in aree in cui era/è diffusa la malaria; Quindi zone tropicali e nel bacino del mediterraneo.



a)



b)

Perché l'anemia falciforme allora protegge dalla malaria?

Nel 1944 fu individuata una correlazione tra l'anemia falciforme e la protezione dall'infezione di malaria. La ragione è stata ora spiegata grazie a una nuova ricerca di un gruppo internazionale di scienziati, che ha scoperto in che modo le modificazioni strutturali dell'emoglobina tipiche dell'anemia falciforme impediscono lo sfruttamento delle risorse cellulari da parte di *Plasmodium falciparum*, il parassita che veicola la malaria.

Diversi scienziati hanno utilizzato potenti tecniche di microscopia elettronica per confrontare globuli rossi normali sani e globuli rossi normali infettati da *P. falciparum* con cellule portatrici delle mutazioni genetiche denominate "S" e "C". Entrambe le mutazioni portano alla sostituzione di un amminoacido nella molecola di emoglobina, che perciò tende ad aggregarsi in modo anomalo all'interno della cellula.

Nelle persone con due copie della mutazione "S", l'emoglobina precipita, dando al globulo rosso la caratteristica forma a mezzaluna, da cui il nome di anemia falciforme.

I ricercatori hanno scoperto che, nei globuli rossi normali e sani, in corrispondenza della parete interna della membrana della molecola si aggregano frammenti molto corti di actina, filamenti proteici cruciali per il mantenimento dell'elastico scheletro interno che permette ai globuli rossi di penetrare fino nei capillari più sottili.

Nelle cellule infette si è osservato invece che il parassita della malaria "ruba" questa actina per costruire un ponte intracellulare che usa per trasportare una proteina di sua produzione verso la superficie cellulare. Questa proteina, chiamata adesina, rende i globuli rossi adesivi, facendoli aderire gli uni agli altri e all'epitelio dei vasi sanguigni, e causando così l'infiammazione microvascolare caratteristica della malaria. Nel caso dei globuli rossi colpiti dall'anemia falciforme, questa capacità di sfruttamento dei filamenti di actina è invece compromessa. Interrotto il ponte di actina, le vescicole che normalmente trasportano l'adesina alla superficie cellulare fluttuano libere nel citoplasma.

Continuando a parlare di emoglobinopatie, possiamo parlare delle **TALESSEMIE**

Con il termine talassemia si intende una malattia dei globuli rossi carenti di emoglobina, esposti ad una continua e rapida distruzione. La mancata normalità dell'emoglobina può derivare dunque o da difetti a carico della globina "alfa", o difetti a carico della globina "beta".

Quindi si distinguono nei due casi:

- Talassemia α
- Talassemia β

TALASSEMIA ALFA

In ciascun cromosoma contenente il gene codificante per la globina alfa, le coppie di geni sono due.

Così definite "coppie in tandem"; si trovano una di seguito all'altra nello stesso cromosoma. (Quindi 4 geni totali)

La talassemia alfa è un difetto genico che provoca la perdita di un'intera sequenza genica per la globina alfa.

Quindi a seconda dell'individuo/ grado di gravità, si possono verificare nella prole condizioni di questo tipo:

-Se uno solo dei geni alfa dell'emoglobina è difettoso, non si hanno segni o sintomi di talassemia, ma si è comunque portatori della malattia e la si può trasmettere ai propri figli.

-Se si dispone di due geni alfa dell'emoglobina difettosi, i segni ed i sintomi della talassemia sono lievi.

Questo caso può essere diagnosticato come alfa-talassemia.

-Se tre dei geni alfa dell'emoglobina sono difettosi, i segni ed i sintomi della malattia possono essere da lievi a gravi. Questa condizione è anche chiamata malattia H dell'emoglobina.

Quando tutti e quattro i geni alfa dell'emoglobina sono difettosi si parla di alfa-talassemia maggiore o idrope fetale. Generalmente ciò determina la morte del feto prima del parto o subito dopo la nascita.

TALASSEMIA BETA

Si tratta di difetti quantitativi, a carico della globina beta.

Solo due geni stavolta sono coinvolti, a differenza dei quattro della talassemia alfa.

Anche qui, quindi a seconda dell'individuo/ grado di gravità, si possono verificare nella prole condizioni di questo tipo, conosciute come:

- Morbo di Cooley
- Microcitemia

Il **Morbo di Cooley** è la forma più grave in cui entrambi gli alleli della globina Beta sono mutati. (sintomi da moderati a gravi)

La **microcitemia** è invece la forma lieve della patologia, dove un solo allele della globina beta è mutato. (sintomi lievi).

ALLELIA MULTIPLA

Parlando di emoglobinopatie e di sangue, riprendiamo il discorso dell'allelia multipla.

Sangue di gruppo	Antigeni negli eritrociti	Anticorpi presenti nel siero	REAZIONE AL SIERO DEGLI ERITROCITI DI GRUPPO:			
			0	A	B	AB
0	0	anti-A anti-B				
A	A	anti-B				
B	B	anti-A				
AB	AB	-				

Il fenomeno dell'allelia multipla si verifica quando un carattere è codificato da più di due alleli.

Il caso più semplice, e che si ricorda sempre è quello del sistema ABO, dove infatti esistono tre alleli possibili: l'allele A, l'allele B e l'allele 0. Esistono però anche casi più complicati come il complesso HLA, ovvero il complesso di geni che determina il funzionamento del nostro sistema immunitario e la cui compatibilità si ricerca in caso di trapianto. Nell'HLA ci sono migliaia di alleli possibili.

L'allelia multipla è dunque un fenomeno che interessa moltissimi geni.

I gruppi sanguigni sono un plateale esempio di allelia multipla.

Il carattere "gruppo sanguigno" è codificato da tre alleli diversi: A, B(Dominante), O(Recessivo).

Dalla combinazione di questi alleli, si possono ottenere diversi fenotipi:

-Genotipi AA o AO → fenotipo A

I soggetti di gruppo A presentano gli antigeni A sulla superficie dei globuli rossi e contemporaneamente possiedono anticorpi anti-B nel circolo ematico, i quali in caso di contatto con l'antigene B, attivano una risposta immunitaria che porta all'emoagglutinazione (formazione di agglomerati di globuli rossi) e alla morte del soggetto.

-Genotipi BB o BO → fenotipo B

Gli individui del gruppo B presentano gli antigeni B sulla superficie dei globuli rossi e contemporaneamente possiedono anticorpi anti-A nel circolo ematico.

-Genotipo AB → fenotipo AB

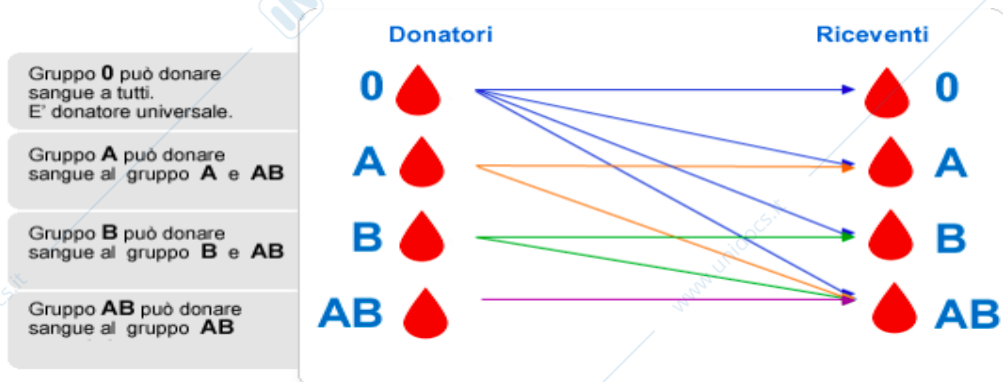
In questo caso, essendo sia l'allele A, che B, dominanti, si manifestano entrambi.

Questo fenomeno di fatti prende il nome di **codominanza** (quando due alleli dominanti si manifestano in un eterozigote contemporaneamente); di conseguenza i globuli rossi presentano sulla superficie della loro membrana sia l'antigene A che l'antigene B. Inoltre, i soggetti del gruppo AB non possiederanno né anticorpi anti-A, che anticorpi anti-B.

-Genotipo OO → fenotipo O

I soggetti di gruppo O non presentano antigeni (né A, né B), ma al contrario presenteranno anticorpi anti-A ed anti-B nel sangue.

COMPATIBILITA' DEI GRUPPI SANGUIGNI NELLE TRASFUSIONI



Soggetti di gruppo A → possono ricevere sia da donatori di gruppo A che di gruppo O

Possono donare a soggetti sa di gruppo A che di gruppo AB.

Soggetti di gruppo B → Possono ricevere sia donatori di gruppo B che di gruppo O.

Possono donare sia a soggetti di gruppo B che AB.

Soggetti di gruppo AB → Possono ricevere da donatori di qualsiasi gruppo.

Possono donare solo a soggetti di gruppo AB

Soggetti gruppo O → Possono ricevere solo da donatori di gruppo O

Essi però, possono donare a soggetti di qualsiasi gruppo.

RH

Un altro determinante del gruppo è il fattore Rh (Rhesus), un ulteriore antigene eritrocitario la cui trasmissione segue le leggi di Mendel. Un soggetto può essere: Rh⁺ ed Rh⁻;

Rh⁺ significa che presenta il fattore Rh sulla membrana dei globuli rossi;

Rh⁻ significa che è assente il fattore Rh.

Tale carattere è codificato dall'allele dominante indicato con la lettera:

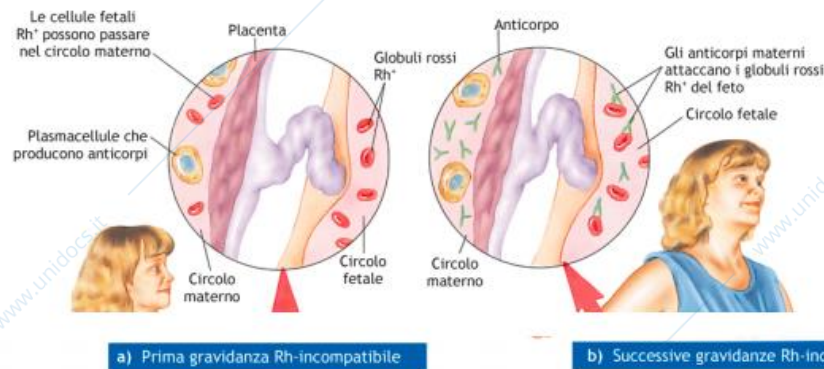
D=che corrisponde a Rh⁺ e d= che corrisponde a Rh⁻, dunque:

-**Genotipo DD o Dd** → Fenotipo Rh⁺

-**Genotipo dd** → Fenotipo Rh⁻

Incompatibilità tra madre e feto a causa del fattore Rh

- La commistione (contatto) tra sangue materno Rh⁻ e sangue fetale Rh⁺ può avvenire durante la gravidanza, in caso di lesioni della placenta, o più probabilmente, durante il parto → produzione di anticorpi anti-Rh materni che sono pericolosi per il nascituro delle successive gravidanze con feto Rh⁺ (emolisi con sottoprodotti dell'emoglobina neurotossici → ritardo mentale)



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

Figura 12.44 **Gravidanza Rh-incompatibile.** Gli eritrociti fetali con antigene Rh⁺ possono entrare nel circolo materno (in genere durante il parto di un figlio Rh⁺) di una donna Rh⁻. In questo caso la madre produrrà anticorpi anti-Rh che, in successive gravidanze raggiungeranno il circolo fetale di un feto Rh⁺, distruggendo gli eritrociti e quindi producendo emolisi massiva (malattia emolitica del neonato).

- La patologia viene prevenuta con un'**immunizzazione passiva** (somministrazione alla madre di anticorpi anti-D, che distruggano nel circolo materno eventuali eritrociti Rh⁺ fetali prima che essi sensibilizzino la madre per la produzione di anti-D)

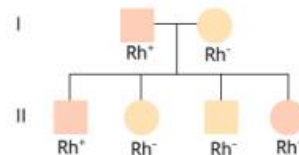


Figura 12.43 **Condizione di incompatibilità materno-fetale da Rh.** In quest'albero genealogico la situazione risulta tecnicamente rischiosa per la figlia II.4.

CARATTERISTICHE EREDITARIE UMANE

Il DNA umano è suddiviso in 46 cromosomi, 23 di origine materna e 23 di origine paterna: questi sono suddivisibili in 44 autosomi (22 coppie di cromosomi non sessuali) e in due cromosomi sessuali, i quali di identificano il sesso maschile XY e femminile XX dell'individuo. Il cromosoma che determina il sesso è portato dallo spermatozoo, che può avere al suo interno o il cromosoma X o il cromosoma Y. Al contrario le cellule uovo possono contenere solo il cromosoma sessuale X. Con il termine cariotipo si intende la descrizione del patrimonio genetico dal punto di vista morfologico, e quindi l'identificazione del numero di cromosomi di un individuo e della loro forma. È un esame dove si identificano il numero di cromosomi totali, e si scrive il tipo di cromosomi sessuali.

Il cariotipo può variare in determinate condizioni patologiche, come ad esempio:

- soggetto di sesso femminile affetto da trisomia 21 (o sindrome di Down) è caratterizzato da un cromosoma in più
- Soggetto affetto da monosomia X è caratterizzato da un cromosoma in meno.

Qui entra in gioco il corpo di Barr, esso rappresenta la forma eterocromatinizzata di un cromosoma X.

I soggetti di sesso femminile presentano un cromosoma X in più rispetto ai soggetti di sesso maschile, ma ciò non significa che le donne abbiano un'attività trascrizionale doppia dei geni codificati da questi cromosomi, difatti esistono dei meccanismi compensatori che, tramite l'eterocromatinizzazione di uno dei due cromosomi X, permettono un'equa espressione genica tra maschi e femmine. In questo modo in ogni individuo rimane solamente un cromosoma X trascrizione al mente attivo.

In tutti gli individui il numero di corpi di Barr dipende dal numero di cromosomi X presenti nel nucleo ed il loro numero è calcolabile tramite questa formula: $n^* \text{ corpi di Barr} = n^* \text{ cromosomi X} - 1$

Esempi:

-nel maschio sano non ci sono corpi di Barr

-In un individuo affetto da trisomia X di cariotipo 47, XXX sono presenti due corpi di Barr

-Sindrome di Turner non sono presenti corpi di Barr

In un individuo affetto da sindrome Klinefelter è presente un solo corpo di Barr

Le stesse leggi che regolano tale trasmissione valgono anche per le **malattie ereditarie**.

Una malattia trasmessa mendelianamente può essere trasmessa in tre modi:

legato ad un autosoma, legato ad un cromosoma sessuale, e legato al DNA mitocondriale.

Dunque, la modalità con cui un carattere può essere ereditato sono le seguenti:

autosomica dominante e recessiva,

X Linked dominante e recessiva,

Y-linked e mitocondriale.

Parliamo dell'eredità legata al cromosoma x dominante:

MALATTIA X-LINKED DOMINANTE

Una malattia X link dominante è una patologia ereditaria legata al cromosoma sessuale X e che si trasmette in modo dominante. Essa presenta specifiche caratteristiche nella sua trasmissione:

- tutte le femmine sane sono omozigote recessive
- le femmine malate possono essere omozigoti dominanti, o eterozigoti
- tutti i maschi sani hanno il loro unico X sano
- sono affetti entrambi i sessi ma più frequentemente le femmine
- padri affetti possono avere solo le figlie femmine affette, poiché le figlie ricevono dal padre il Cromosoma X malato.

un esempio di malattia X-linked dominante è la sindrome dell'X fragile

MALATTIA X-LINKED RECESSIVA

Una malattia X linked recessiva è una patologia ereditaria legata al cromosoma sessuale X e che si trasmette in modo recessivo. Essa colpisce di più i maschi poiché essendo emizigoti, se ricevono l'X malato dalla madre, sono malati.

I maschi affetti hanno di norma genitori sani.

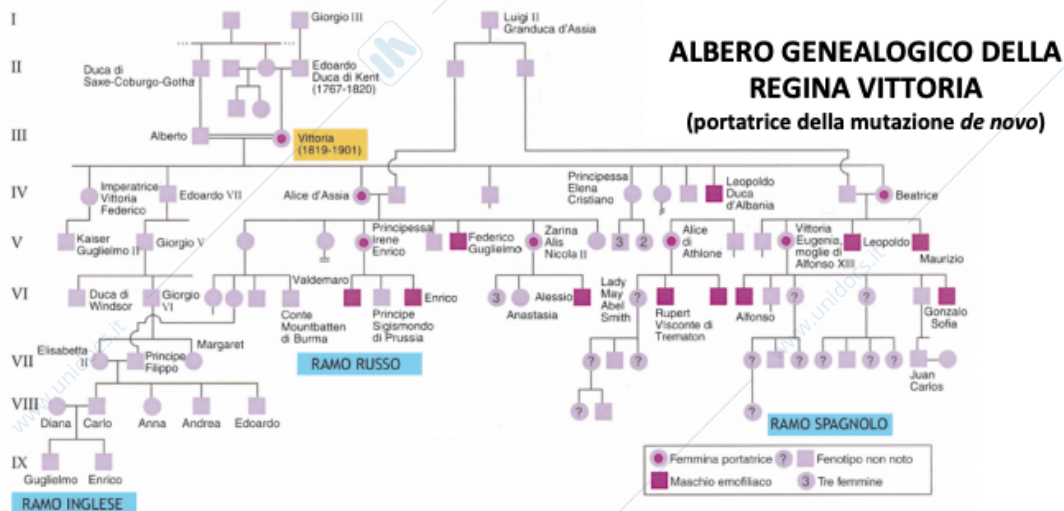
Alcuni esempi di malattia X link ed recessiva sono:

l'emofilia, che è una malattia caratterizzata da gravi emorragie causata dalla mancanza di una proteina essenziale,

ed il daltonismo, una malattia caratterizzata dall'incapacità parziale, o totale di distinguere i colori.

EMOFILIA A (nei maschi, tra 1 su 5.000 e 1 su 11.000 nati)

- L'emofilia A è causata dalla mutazione del gene, localizzato sul cromosoma X, che codifica per il fattore VIII della coagulazione; esso trasforma il fibrinogeno (solubile) in fibrina (insolubile)
- nel *maschio malato* si ha un grave deficit coagulativo con rischio di gravi emorragie anche per lesioni modeste; nella *femmina portatrice* l'allele normale permette la sintesi di una sufficiente quantità di fattore VIII per una normale coagulazione
- Terapia: somministrazione di fattore VIII prodotto con DNA ricombinante



MALATTIE MITOCONDRIALE

- I geni del DNA mitocondriale non seguono le leggi mendeliane dell'ereditarietà
- Il DNA mitocondriale muta con una frequenza 20 volte superiore rispetto al DNA nucleare
- Tutto il citoplasma dello zigote (e con esso i mitocondri) deriva dalla cellula uovo, dunque tutti i geni mitocondriali sono di **origine materna**
- Eventuali patologie dovute a mutazioni del DNA mitocondriale si trasmettono di madre in figlio/a (→ **eredità matrilineare**), ma l'espressione fenotipica è condizionata dall'eterogeneità genetica dei mitocondri
- Le malattie da alterazione del DNA mitocondriale sono prevalentemente miopatie e encefalopatie (ovvero di tessuti ad alto consumo energetico)

Denominazione patologia	Mutazioni	Fenotipo	Numero MIM/OMIM
Oncocitoma	Inserzioni di circa 40 bp nel gene per la citocromo c ossidasi	Forma di tumore benigno che interessa vari organi, ma soprattutto i reni	553000
Atrofia ottica di Leber (LHON)	Molte missenso (18 varianti alleliche note)	Perdita della visione nel centro del campo visivo che gradualmente porta alla cecità; esordio tardivo, in età adulta	535000
Sindrome MERFF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers)	Missenso in più geni	Carenze di più enzimi coinvolti nella catena respiratoria; difetti nella traduzione di geni dello stesso mitocondrio	545000
Miopia mitocondriale (Sindrome MELAS)	Varie puntiformi in molti geni	Condizione di miopia ed encefalopatia con emiparesi; vomito episodico con convulsioni e manifestazioni simili ad ictus	540000
Sindrome di Keams-Sayre	Varie delezioni più o meno ampie	Oftalmoplegia, degenerazione della retina, condizioni di cardiomiopia; disturbi nella crescita	530000

G. De Leo, S. Fasano, E. Gin