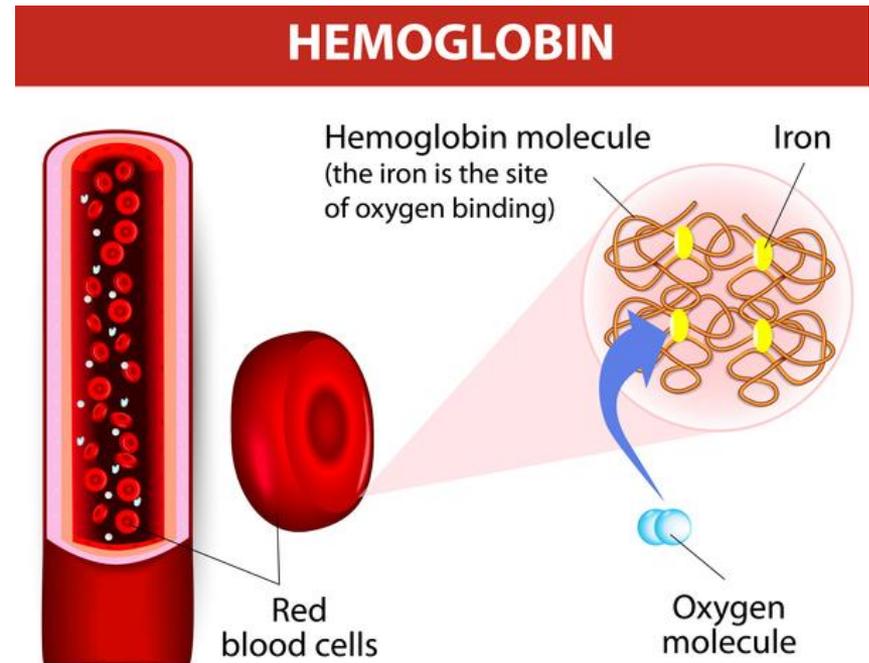


Principali Disordini Monogenici: Emoglobinopatie

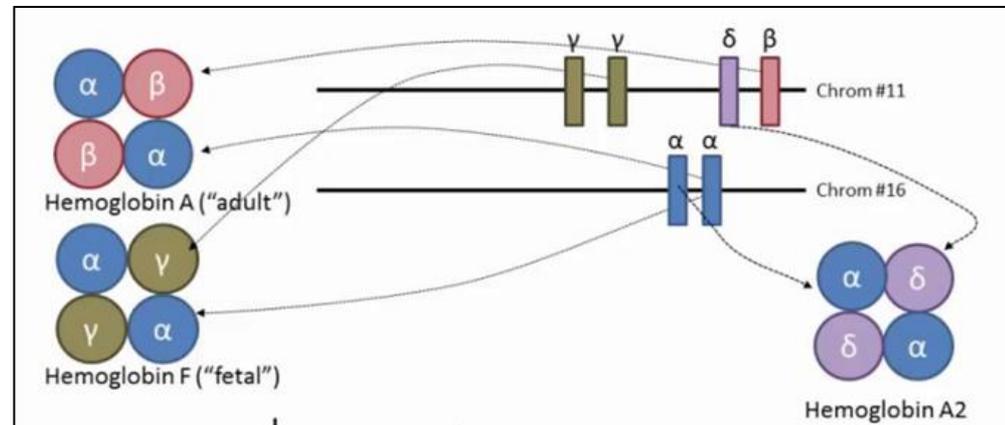
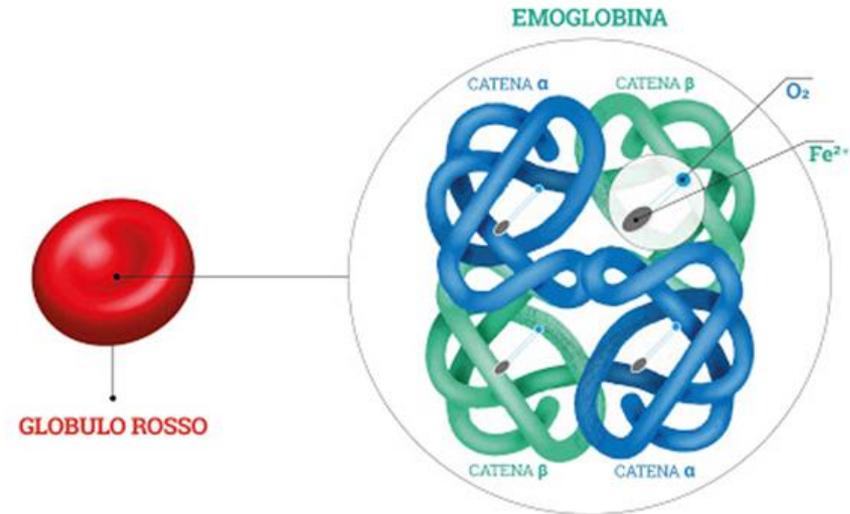
Emoglobinopatie: generalità

- Le emoglobinopatie (talassemia alpha, beta ed anemia falciforme) sono malattie genetiche ereditarie che colpiscono i geni codificanti per le subunità dell'emoglobina, la principale proteina degli eritrociti.
- L'emoglobina è molecola indispensabile per portare ossigeno dai polmoni ai tessuti e, viceversa, portare la CO₂ dai tessuti ai polmoni per essere eliminata
- Esistono svariati gradi di severità delle emoglobinopatie, a seconda del gene colpito e del tipo di mutazione.



Emoglobina: proteina e funzione

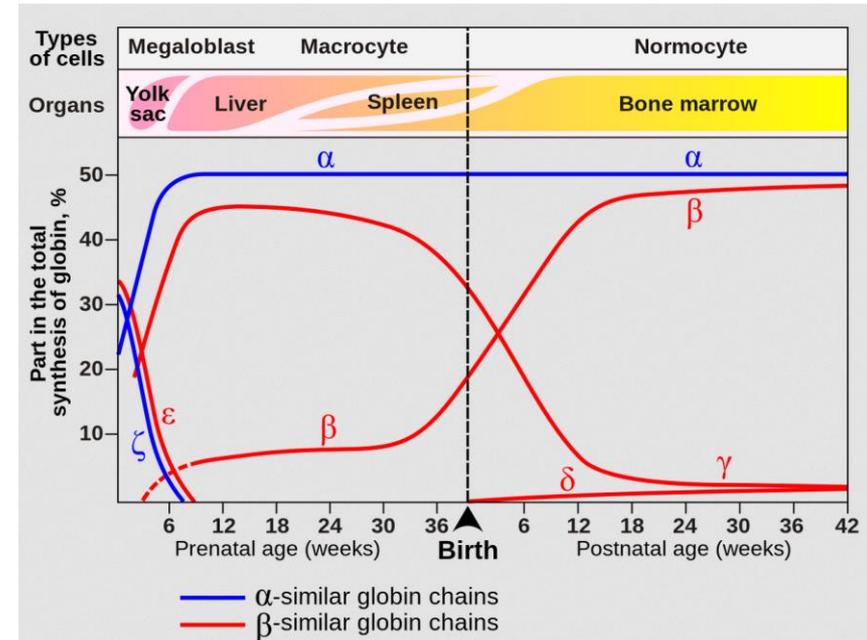
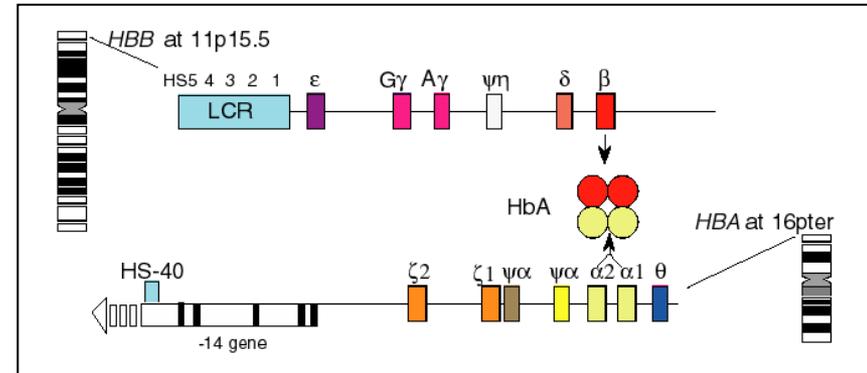
- Una molecola di emoglobina è costituita da subunità comunemente denominate alfa e beta
- Entrambe sono necessarie per legare l'ossigeno nei polmoni e trasportarlo ai tessuti di tutti gli organi del corpo.
- La mancanza di una particolare subunità determina il tipo di talassemia: alfa o beta



Geni delle globine *alpha* e *beta*

Regolazione dell'espressione genica

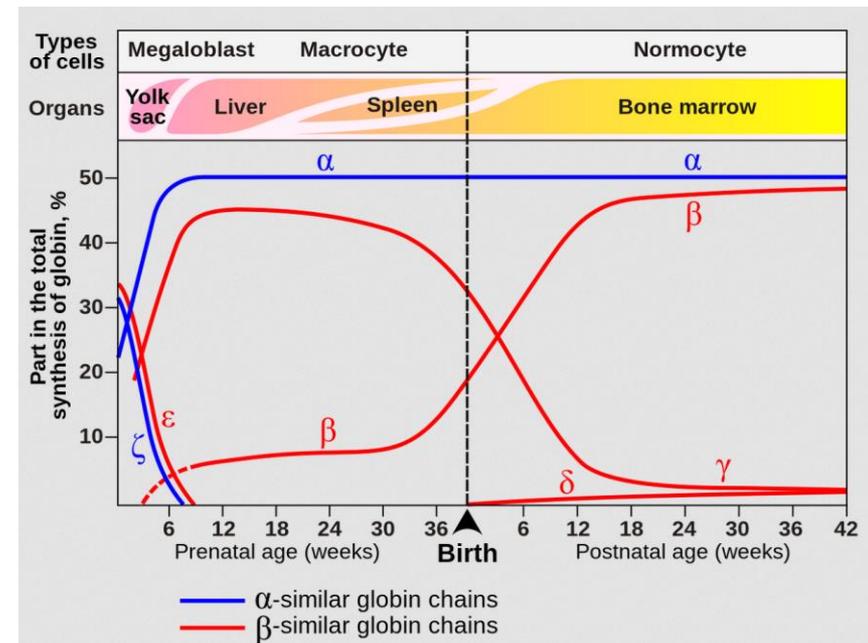
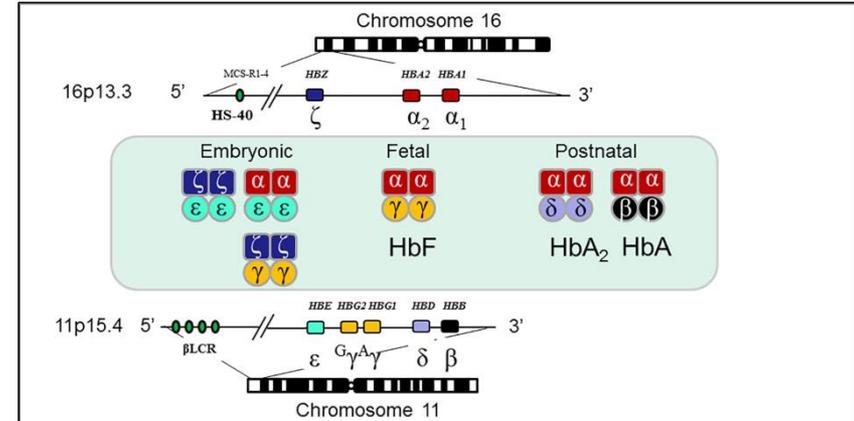
- Geni codificanti per le subunità alpha sono sul cromosoma 16
- Geni codificanti per le subunità beta sono sul cromosoma 11
- Entrambi i loci sono complessi e contengono più geni codificanti per subunità di tipo alpha o beta, nonché alcuni pseudogeni non funzionanti.
- La loro espressione è finemente regolata durante lo sviluppo embrio-fetale-adulto



Geni delle globine *alpha* e *beta*

Regolazione dell'espressione genica

- Per un breve periodo, fino a 4-6 settimane, l'embrione esprime la emoglobina embrionale, costituita dalle subunità $\zeta\varepsilon$, $\alpha\varepsilon$, $\zeta\gamma$
- Dalle 4 settimane fino a circa 1 anno dopo la nascita è presente emoglobina fetale (HbF), costituita dalle subunità $\alpha\gamma$
- Nell'adulto è prevalente la emoglobina adulta costituita da subunità $\alpha\beta$ (HbA al 95-98%) da $\alpha\delta$ (HbA₂, fino al 2-3%) e da $\alpha\gamma$ (HbF, fino al 2,5%)
- La espressione è così finemente regolata durante lo sviluppo embrio-fetale per permettere lo scambio di O_2/CO_2 tra la madre ed il feto



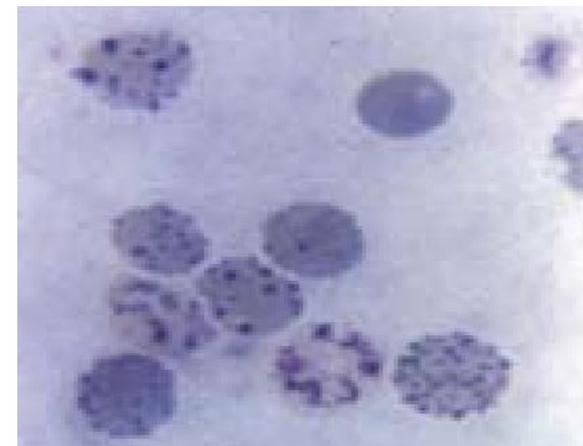
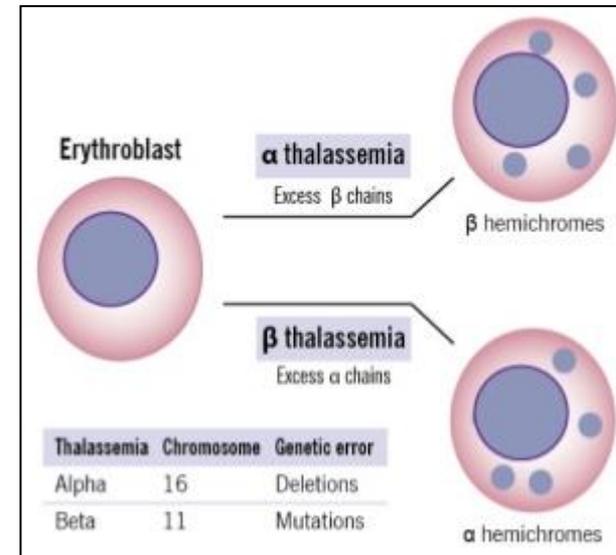
Emoglobinopatie: fisiopatologia

- Meccanismo centrale alla base della fisiopatologia delle talassemie è da ricondurre agli effetti deleteri della sintesi squilibrata delle catene globiniche alpha o beta sulla maturazione e sopravvivenza delle cellule eritroidi.

- Nell'anemia falciforme, la base della fisiopatologia è invece da ricondurre a mutazioni (*Glu6Val* > *HbS*; *Glu6Lys* > *HbC*) che colpiscono la subunità beta e causano la formazione di strutture bastoncellari, che fanno assumere una forma di falce agli eritrociti, da cui il nome.

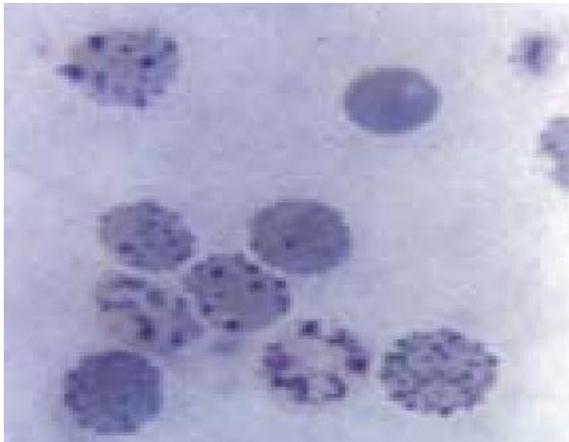
Emoglobinopatie: fisiopatologia

- Nella talassemia β , , uno squilibrio delle catene globiniche porta ad un eccesso di globine α che precipitano, danneggiando strutture di membrana ed accelerando l'apoptosi con eliminazione prematura dei precursori eritroidi (eritropoiesi inefficace).
- Precipitati di α globina sono visibili al microscopio nei precursori eritroidi nel midollo osseo e nei globuli rossi periferici
- Sono responsabili per la distruzione intramidollare dei precursori eritroidi che sta alla base delle beta talassemie.

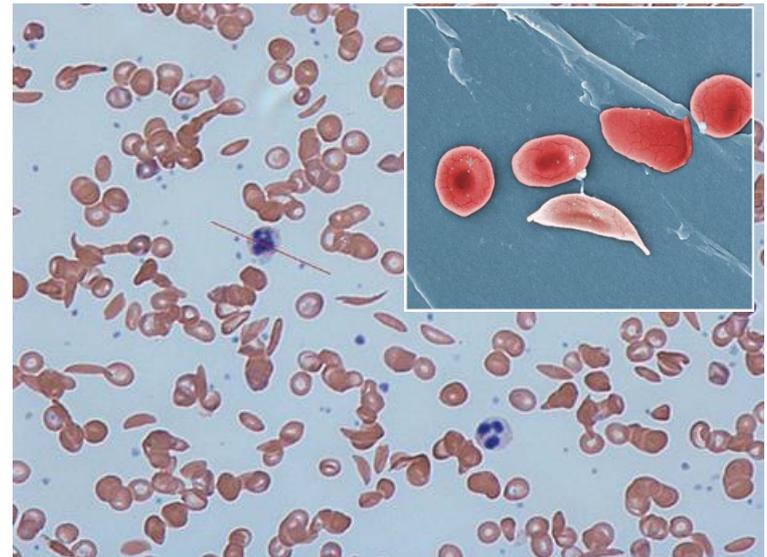


Emoglobinopatie: fisiopatologia

- Nella talassemia α , uno squilibrio delle catene globiniche porta ad un eccesso di globine di tipo β , con formazione di:
 - **Four γ -globin chains (γ_4):** Hemoglobin Bart (*Hb Bart*)
 - **Four β -globin chains (β_4):** Hemoglobin H (*Hb H*)
- Anch'essi formano precipitati
- sono scarsamente efficaci nello scambio O_2/CO_2

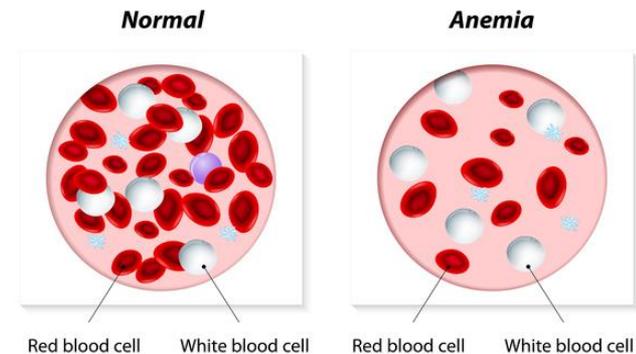


- Nell'anemia falciforme sono invece presenti mutazioni (*Glu6Val* > *HbS*; *Glu6Lys* > *HbC*) che causano la formazione di lunghe strutture bastoncellari che si irrigidiscono e assumono la forma della falce, da cui il nome.



Talassemia: caratteristiche

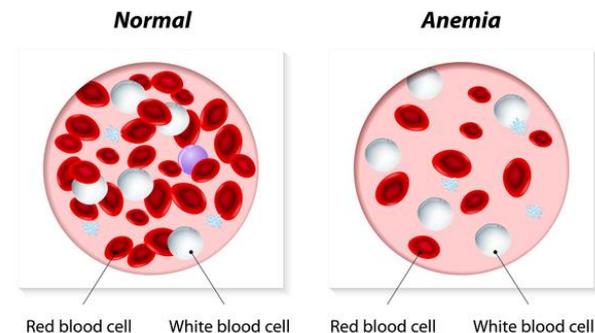
- I globuli rossi normali vivono circa 120 giorni nel flusso sanguigno
- Tuttavia,
 - per la ridotta produzione di emoglobina in caso di talassemia,
 - che per la ridotta vitalità dei globuli rossi falciformi, che muoiono dopo circa 10-20 giorni, in caso di anemia falciforme,



- Gli individui affetti presentano gradazioni variabili di:
 - Anemia, che è causa di aspetto pallido e sensazione di stanchezza
 - Problemi di sviluppo osseo nei bambini

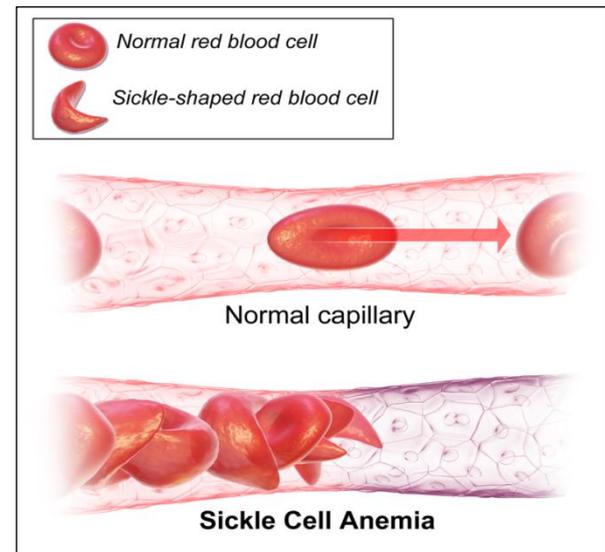
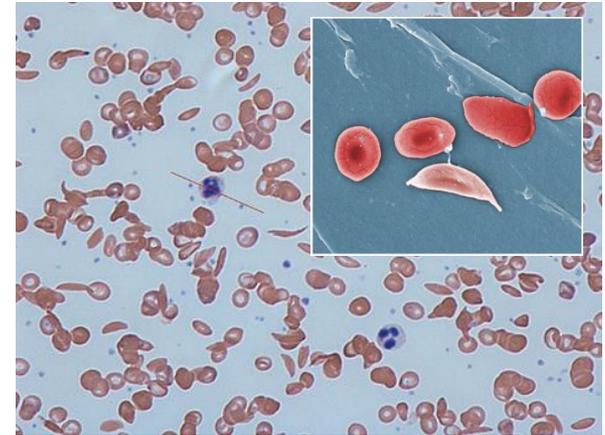
Talassemia: caratteristiche

- Tutti i sintomi della talassemia derivano dalla scarsa o assente produzione di emoglobina attiva
- Da ciò lo scarso sviluppo degli eritrociti e la conseguente anemia
- Le frequenti e periodiche trasfusioni di sangue sono esse stesse causa di ulteriori eventi patologici per il possibile accumulo di ferro in svariati organi
- Le forme gravi di alpha talassemia colpiscono l'afetto già nel periodo fetale, dove la catena alpha dovrebbe essere già prodotta
- Le forme gravi di beta talassemia colpiscono invece i bambini dopo la nascita quando dovrebbe iniziare la produzione di catena beta.



Anemia falciforme: caratteristiche

- L'anemia falciforme, anche denominata malattia da emoglobina S (Hb S) o in inglese Sickle cell anemia o disease (SCD), è dovuta a mutazioni della catena beta di emoglobina che causano cambi forma nell'eritrocita.
- I globuli rossi falciformi non possono passare attraverso piccoli vasi sanguigni.
- Si accumulano e causano blocchi, privando così organi e tessuti importanti di sangue e dell'ossigeno trasportato

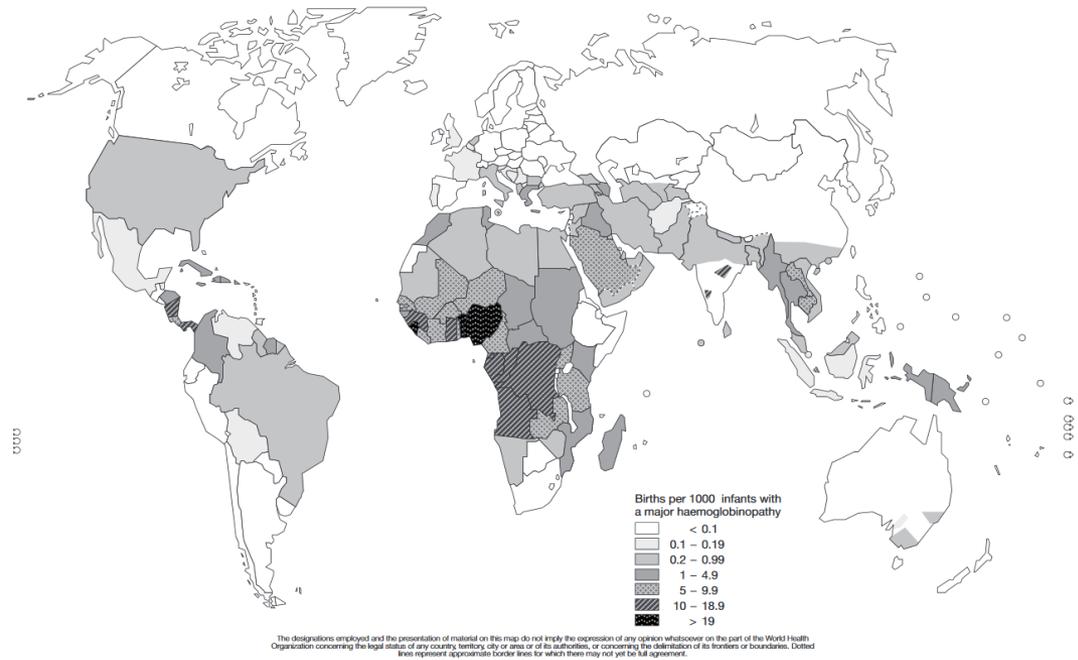


Hemoglobin	Subunit genes	Alpha locus		HBA1	α
				HBA2	α
				HBZ	ζ
				HBQ1	θ
				HBM	μ
		Beta locus		HBB	β
				HBD	δ
				HBG1	γ
				HBG2	γ
				HBE1	ϵ
	Tetramers	Stages of development:	Embryonic	HbE Gower 1	$\zeta 2 \epsilon 2$
				HbE Gower 2	$\alpha 2 \epsilon 2$
				HbE Portland I	$\zeta 2 \gamma 2$
				HbE Portland II	$\zeta 2 \beta 2$
			Fetal	HbF/Fetal	$\alpha 2 \gamma 2$
				HbA	$\alpha 2 \beta 2$
		Adult	HbA	$\alpha 2 \beta 2$	
			HbA2	$\alpha 2 \delta 2$	
			HbF/Fetal	$\alpha 2 \gamma 2$	
Pathologic	<i>alpha thalassemia</i>	HbH	$\beta 4$		
	<i>alpha thalassemia</i>	Barts	$\gamma 4$		
	<i>sickle cell disease</i>	HbS	$\alpha 2 \beta S 2$		
	<i>sickle cell disease</i>	HbC	$\alpha 2 \beta C 2$		
		HbE	$\alpha 2 \beta E 2$		

Talassemia: prevalenza ed epidemiologia

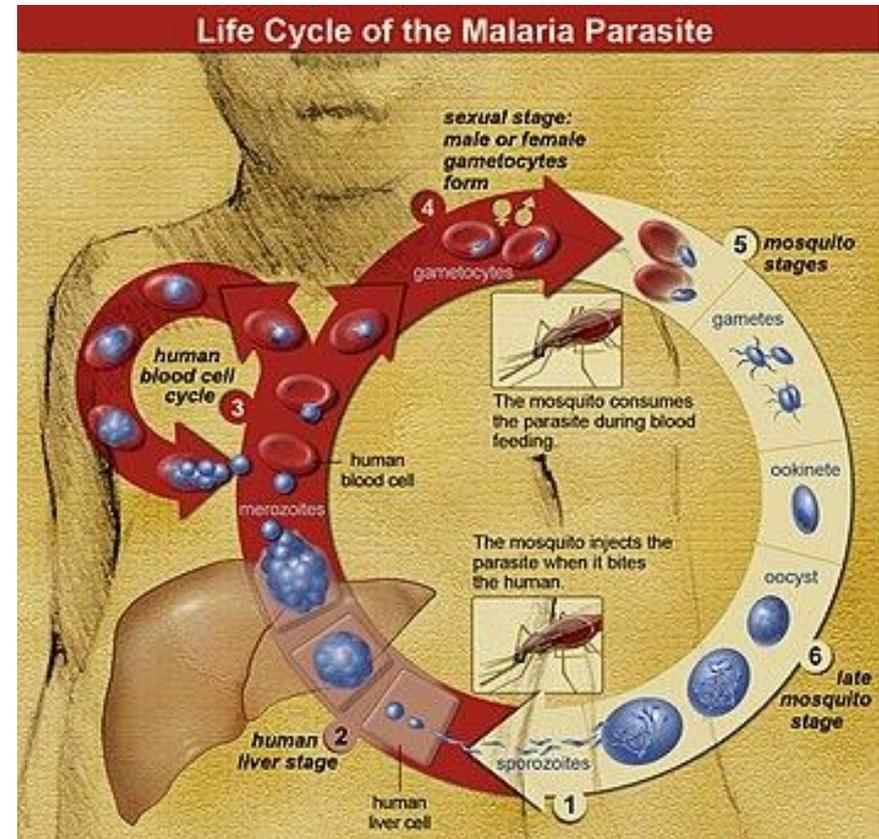
- Le emoglobinopatie sono le più comuni patologie ereditarie a singolo gene al mondo
- La prevalenza di casi è variabile nelle diverse popolazioni: risulta più alta è nelle aree in cui la malaria era o è ancora endemica.

WHO: mappa dei disordini emoglobinici
Talassemie alpha, beta ed anemia falciforme



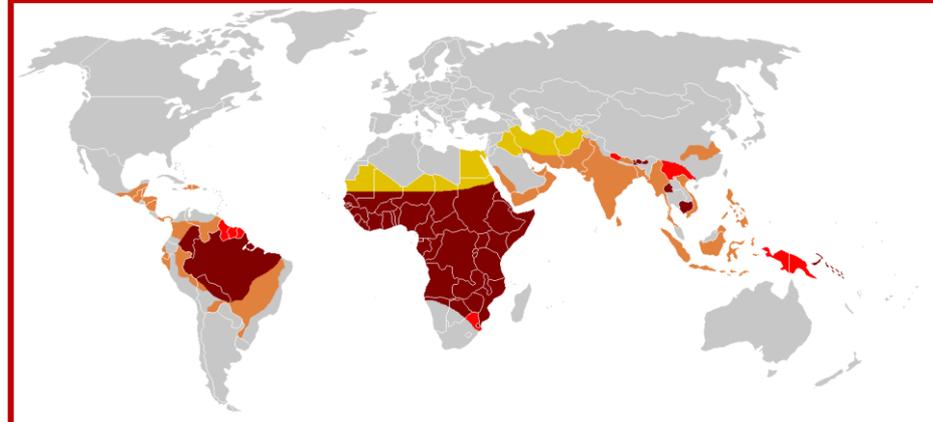
Malaria

- L'infezione da malaria si sviluppa attraverso due fasi: **(1) nel fegato (fase esoeritrocitica); (2) nei globuli rossi (fase eritrocitica).**
- All'interno dei globuli rossi, i parassiti si moltiplicano e periodicamente prorompono per invadere altri globuli rossi ed altri tessuti e organi.
- Si verificano diversi cicli di amplificazione: le classiche descrizioni di ondate febbrili derivano dalle concomitanti ondate di emissione di parassiti



Vantaggio dell'eterozigote in ambiente malarico

- La malaria (detta anche paludismo) è una parassitosi, provocata da protozoi del genere *Plasmodium*, parassiti trasmessi dalle zanzare
- Durante il proprio ciclo vitale, il parassita si sviluppa all'interno degli eritrociti da dove periodicamente fuoriesce per invadere altre cellule e tessuti. Le periodiche ondate febbrili coincidono con il rilascio di nuovi parassiti.

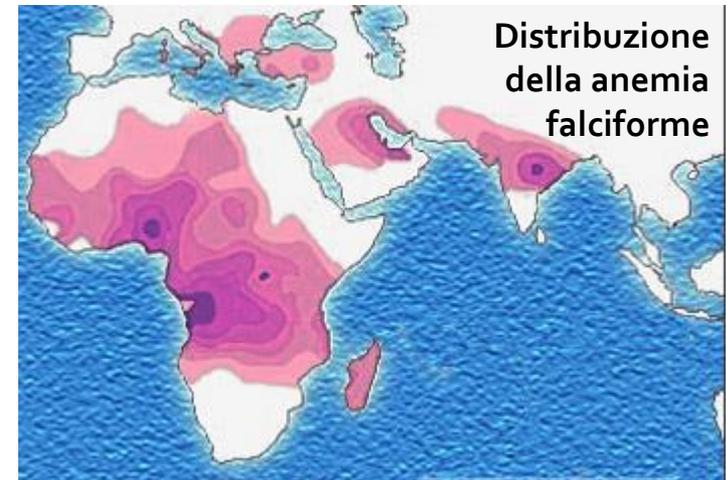


- Malattie genetiche, quali talassemie ed anemia falciforme forniscono un certo grado di resistenza alla malaria, creando un ambiente non ideale per la crescita del parassita.

- Trattandosi tuttavia di malattie gravi in condizioni di omozigosi (o eterozigosi composta), la ragione di tale distribuzione geografica ha suggerito l'esistenza di un vantaggio per gli individui eterozigoti.

Emoglobinopatie e malaria

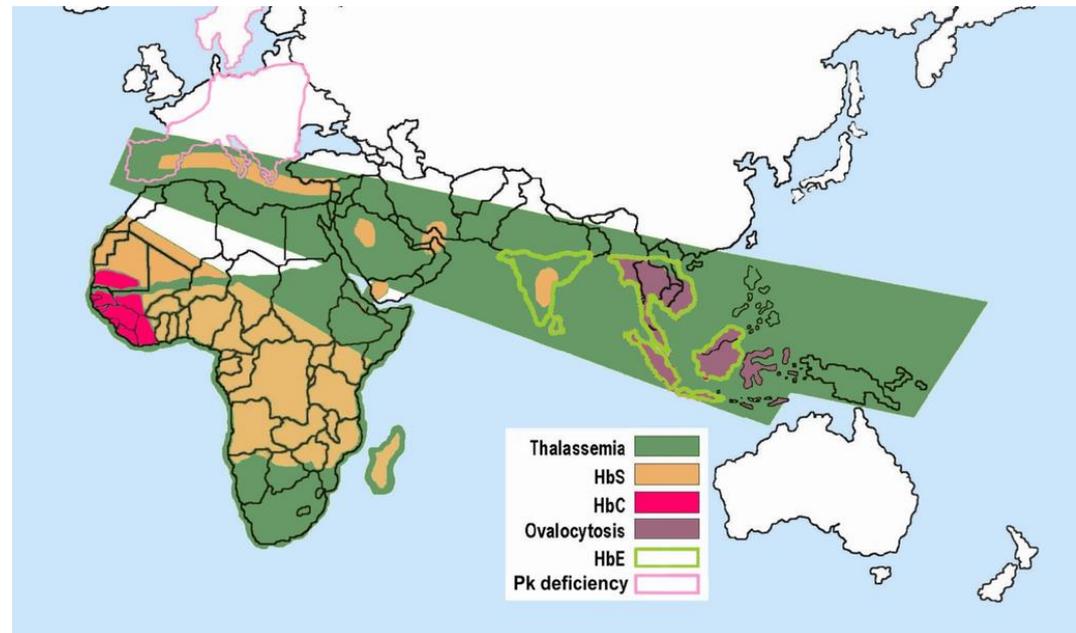
- In un portatore eterozigote, l'eritrocita costituisce un microambiente non ideale per la riproduzione del Plasmodium della malaria.
- Storicamente, ciò ha conferito un vantaggio per l'eterozigote HbS rispetto agli individui normali
- Ciò ha determinato un migliore adattamento e diffusione di eterozigoti di talassemia e anemia falciforme nelle aree geografiche che sono o sono state endemiche per la malaria



Emoglobinopatie: prevalenza ed epidemiologia

- Alpha talassemia: migliaia di bambini con sindrome di Hb Bart o HbH nascono ogni anno, in particolare nel sud-est asiatico.
- La beta talassemia è più frequente nei paesi del Mediterraneo, Nord Africa, Medio Oriente, India, Asia centrale e Sud-Est asiatico.
- La anemia falciforme colpisce milioni di persone in tutto il mondo. HbS è comune tra le persone i cui antenati vengono dall'Africa

WHO: mappa dei disordini emoglobinici
Talassemie alpha, beta ed anemia falciforme



FINE