



Departamento de Genética  
USP Ribeirão Preto-FMRP

# HEMOGLOBINOPATIAS

---

***Aparecida Maria Fontes***  
***Aguinaldo Luiz Simões***  
Ribeirão Preto – Agosto/ 2017

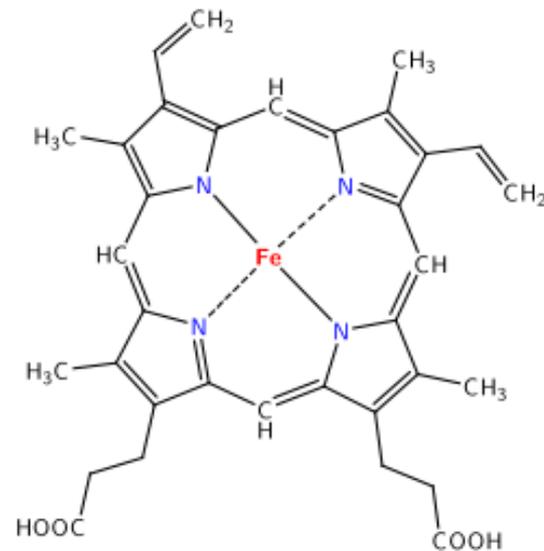
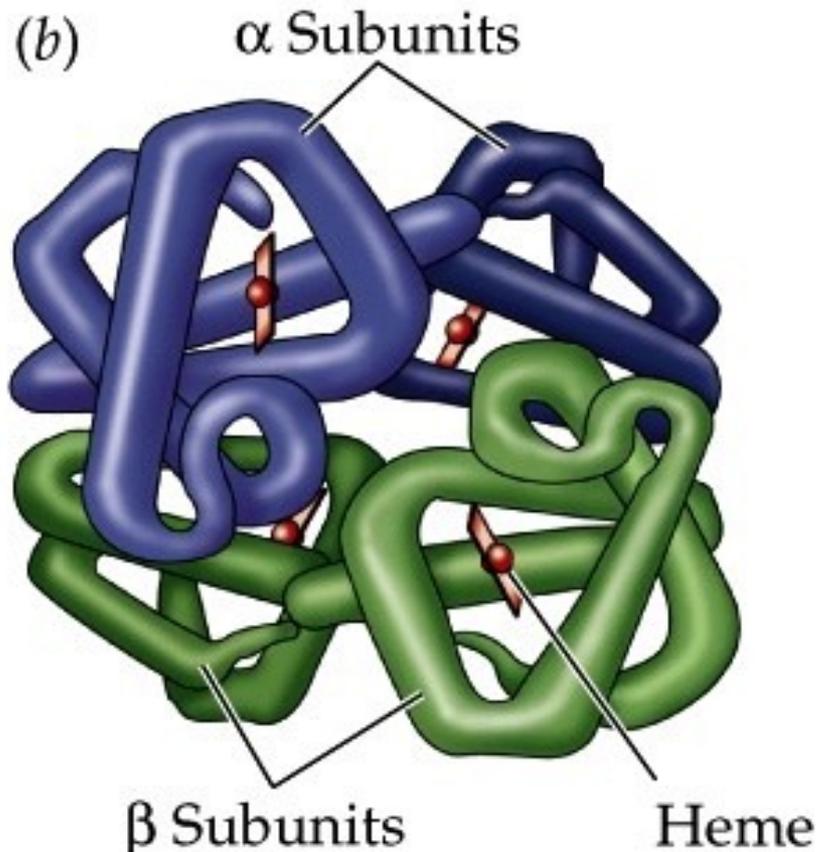
# Hemoglobinopatias – Definição:

## ■ Doença Hereditária das Hemoglobinas



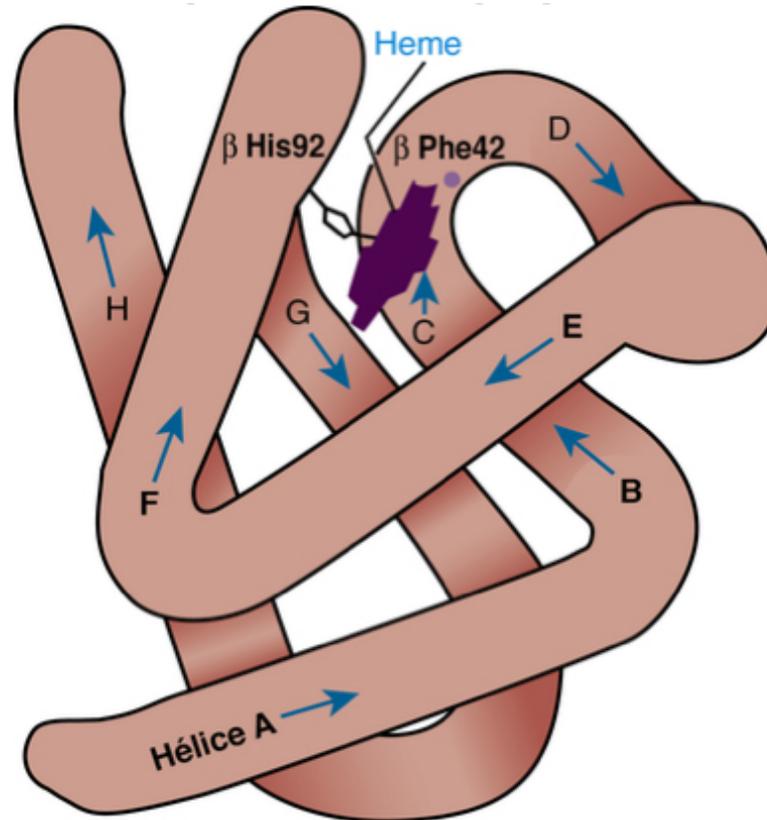
# Estrutura da Hemoglobina:

- Contém 4 subunidades: duas cadeias de  $\alpha$ -globina e duas cadeias de  $\beta$ -globina.



# Estrutura Terciária das Globinas:

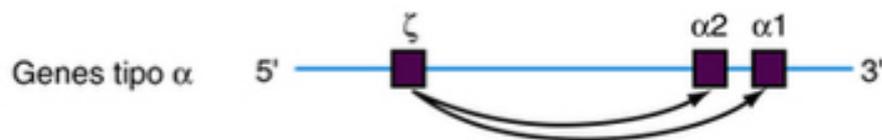
- 8 regiões helicoidais (A-H).
- Dois resíduos conservados: Phe42 (envolve o anel de porfirina) e His92 (o ferro do heme liga-se covalentemente).



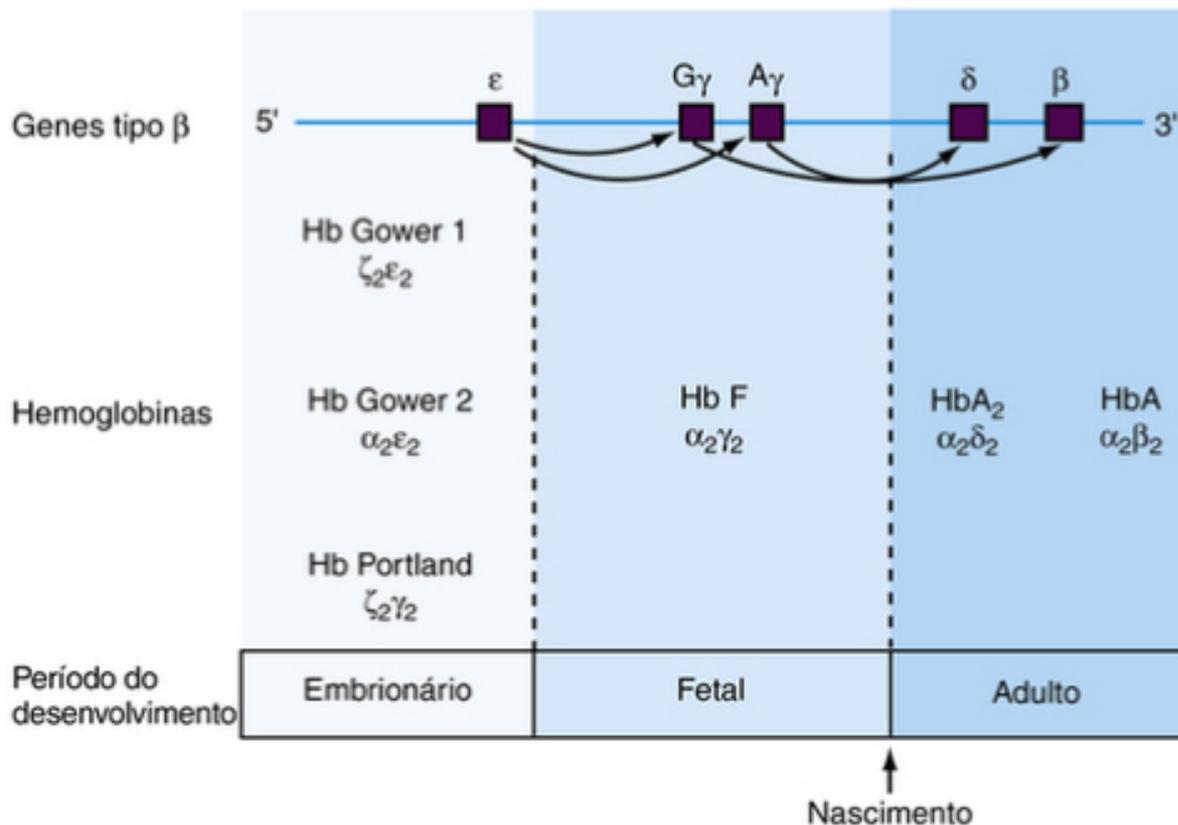
# Globinas: GENE

- Locus da  $\alpha$ -globina e locus da  $\beta$ -globina.

Cromossomo 16



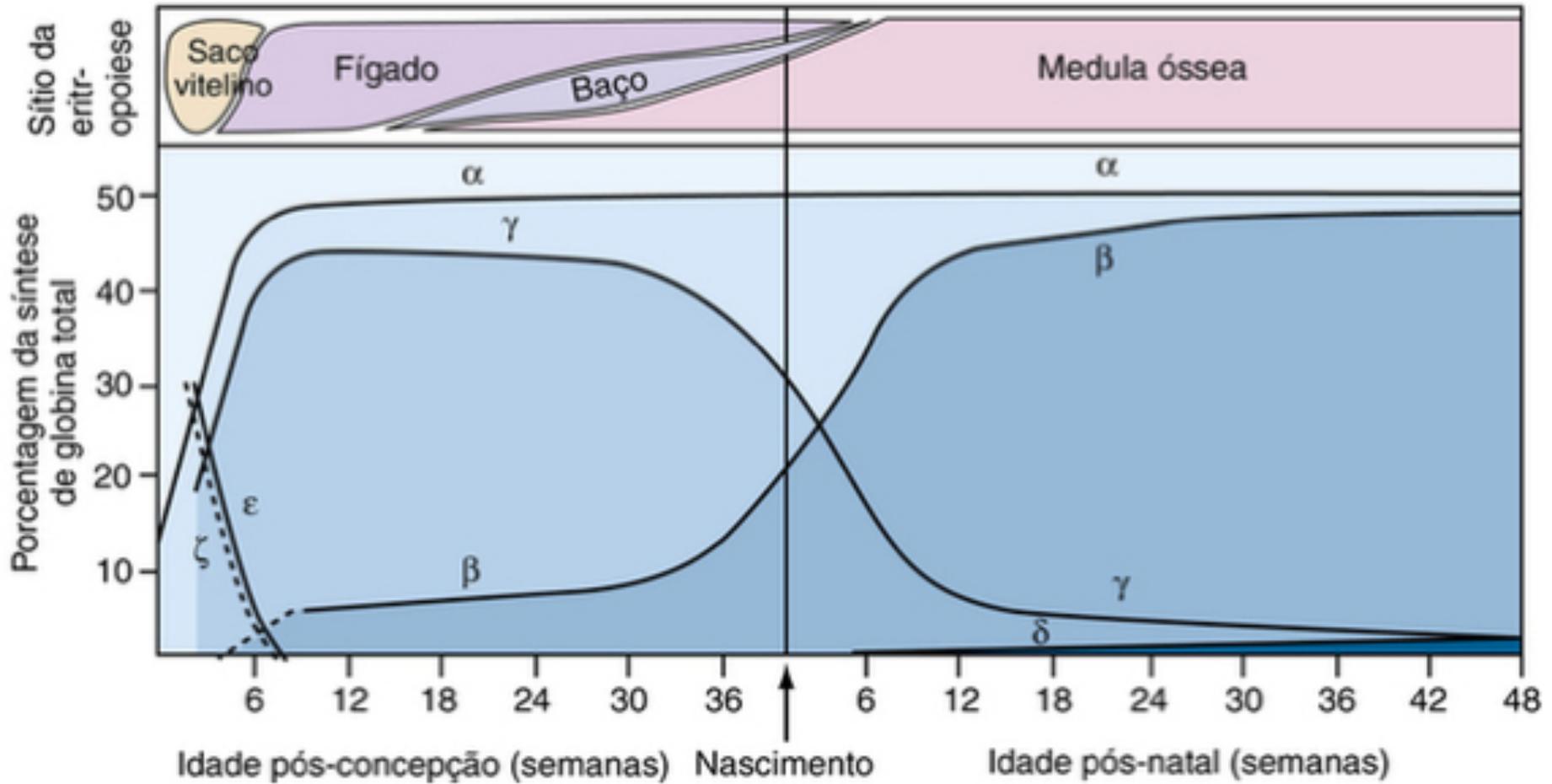
Cromossomo 11



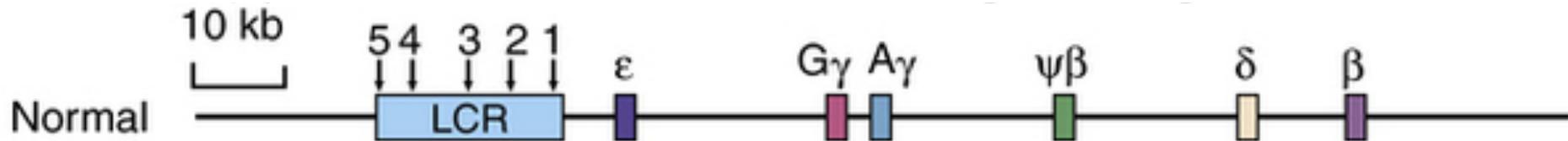
# Hemoglobinas Humanas:

HEMOGLOBINA	COMPOSIÇÃO	REPRESENTAÇÃO
A	$\alpha_2\beta_2$	95-98% da Hb do adulto
A2	$\alpha_2\delta_2$	1,5-3,5% da Hb do adulto
F	$\alpha_2\gamma_2$	HbFetal, 0,5-1% da Hb do adulto
Gower 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Hemoglobina embrionária
Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Hemoglobina embrionária
Portland	$\gamma_2\gamma_2$	Hemoglobina embrionária

# Produção Hemoglobinas: Desenvolvimento



# Regulação Expressão: Desenvolvimento



- LCR é definida por 5 sítios hipersensíveis a Dnase I (estado aberto da cromatina).
- Associação sequencial do LCR a fatores de transcrição: do gene mais proximal para o mais distal (genes de  $\delta$  e  $\beta$ -globina em adultos).

# Gene das Globinas: consequências da mutação

## ■ Mutações no gene da $\beta$ -globina:

- causam mais doenças que mutações no gene da  $\alpha$ -globina.
- Uma única mutação no gene da  $\beta$ -globina afeta 50% das cadeias  $\beta$ .
- Sem consequências pré-natais

## ■ Mutações no gene da $\alpha$ -globina:

- Uma única mutação no gene da  $\alpha$ -globina afeta 25% das cadeias  $\alpha$ .
- com consequências na vida fetal e pós-natal.

# VARIANTES ESTRUTURAIS

---

Hemoglobinopatias

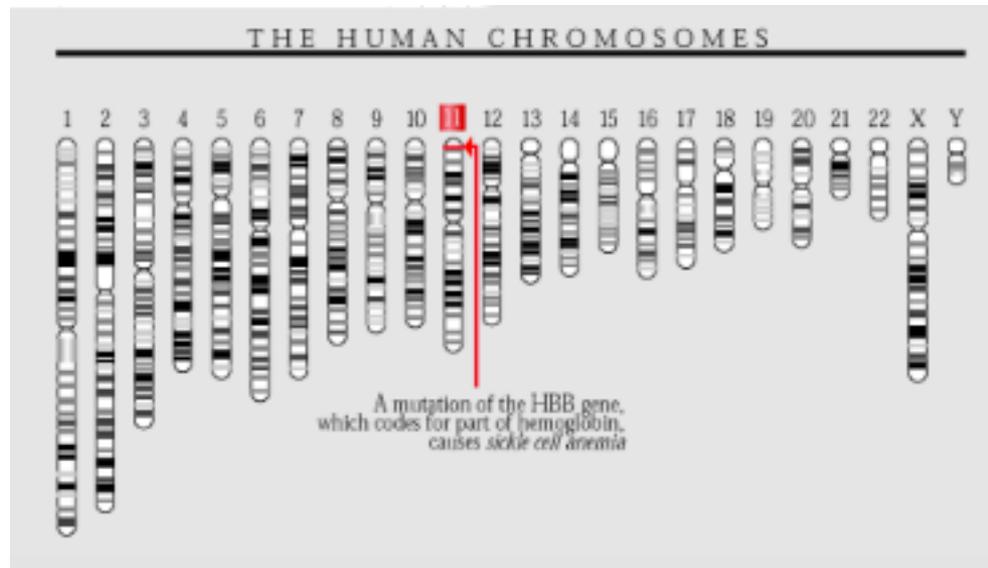
# Principais Classes de Variantes Estruturais

Classe Variante	Subs. aa	Efeito Fisiopatológico Mutação
Hb S	cadeia $\beta$ : Glu6Val	HbS desoxigenada polimeriza – células falciformes – oclusão vascular e hemólise
Hb Hammersmith	cadeia $\beta$ : Phe42Ser	Hb instável – precipita�o da Hb – hemólise; também baixa afinidade pelo oxigênio
Hb Hyde Park (Hb M)	cadeia $\beta$ : His92Tyr	A substitui�o torna o ferro oxidado do heme resistente � meta-hemoglobina redutase – HbM, não pode transportar oxigênio – cianose (assintomático)
Hb Kempsey	cadeia $\beta$ : Asp99Asn	A substitui�o mant�m a Hb na estrutura de seu estado de alta afinidade pelo O <sub>2</sub> – menos O <sub>2</sub> para os tecidos - policitemia

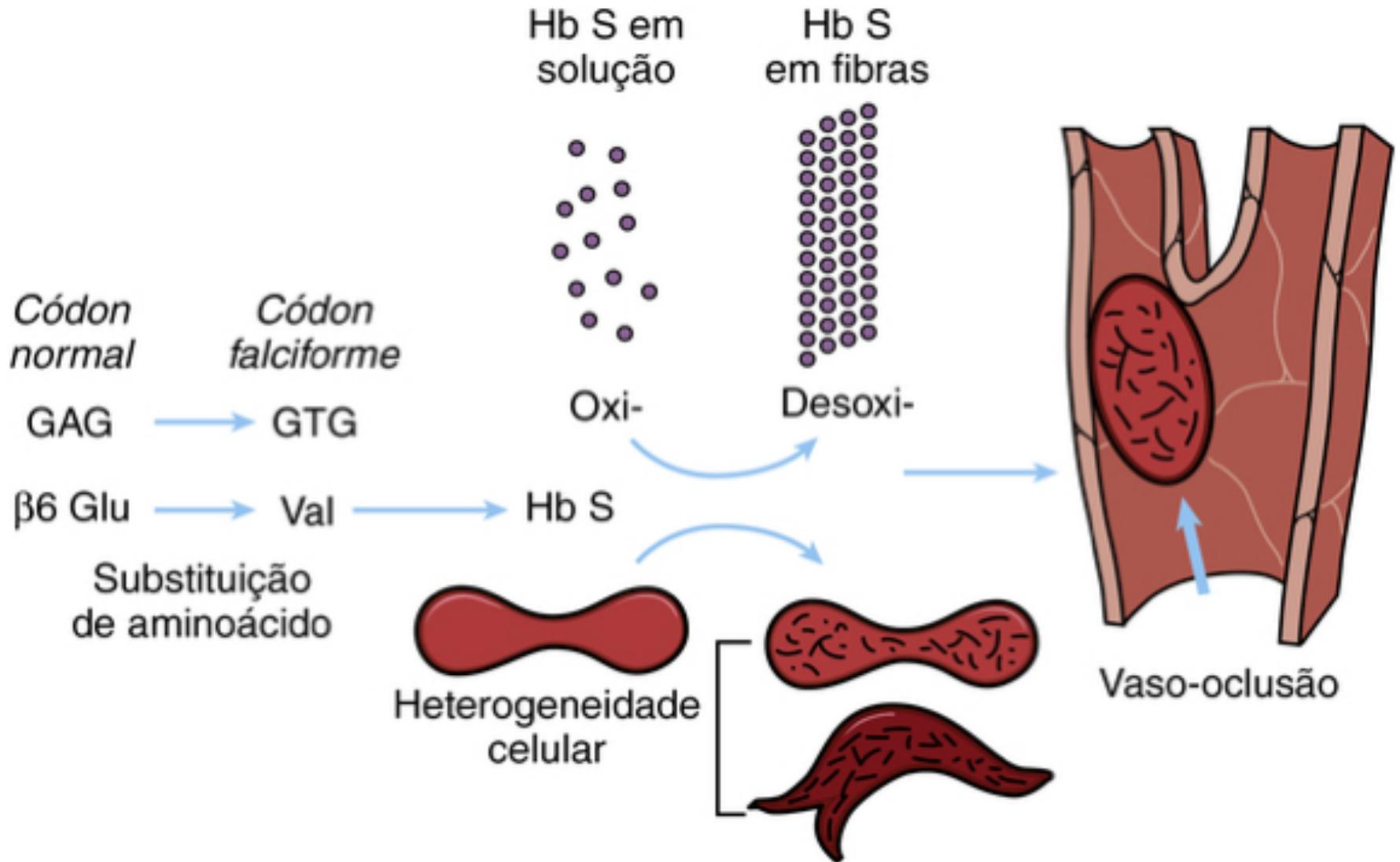
# 1. ANEMIA FALCIFORME

---

Gene da cadeia- $\beta$



# Anemia Falciforme: Patogênese



# Anemia Falciforme:

- Hemoglobina com propriedades físicas novas.



# Anemia Falciforme: Padrão de Herança e Epidemiologia

## ■ Autossômica recessiva: $Hb^S Hb^S$

□ Hemoglobina falciforme =  $\alpha_2\beta_2^S$

## ■ Heterozigoto = traço falciforme: $Hb^A Hb^S$

✓ 8% afro-americanos

✓ > 8% africanos (centro-oeste)

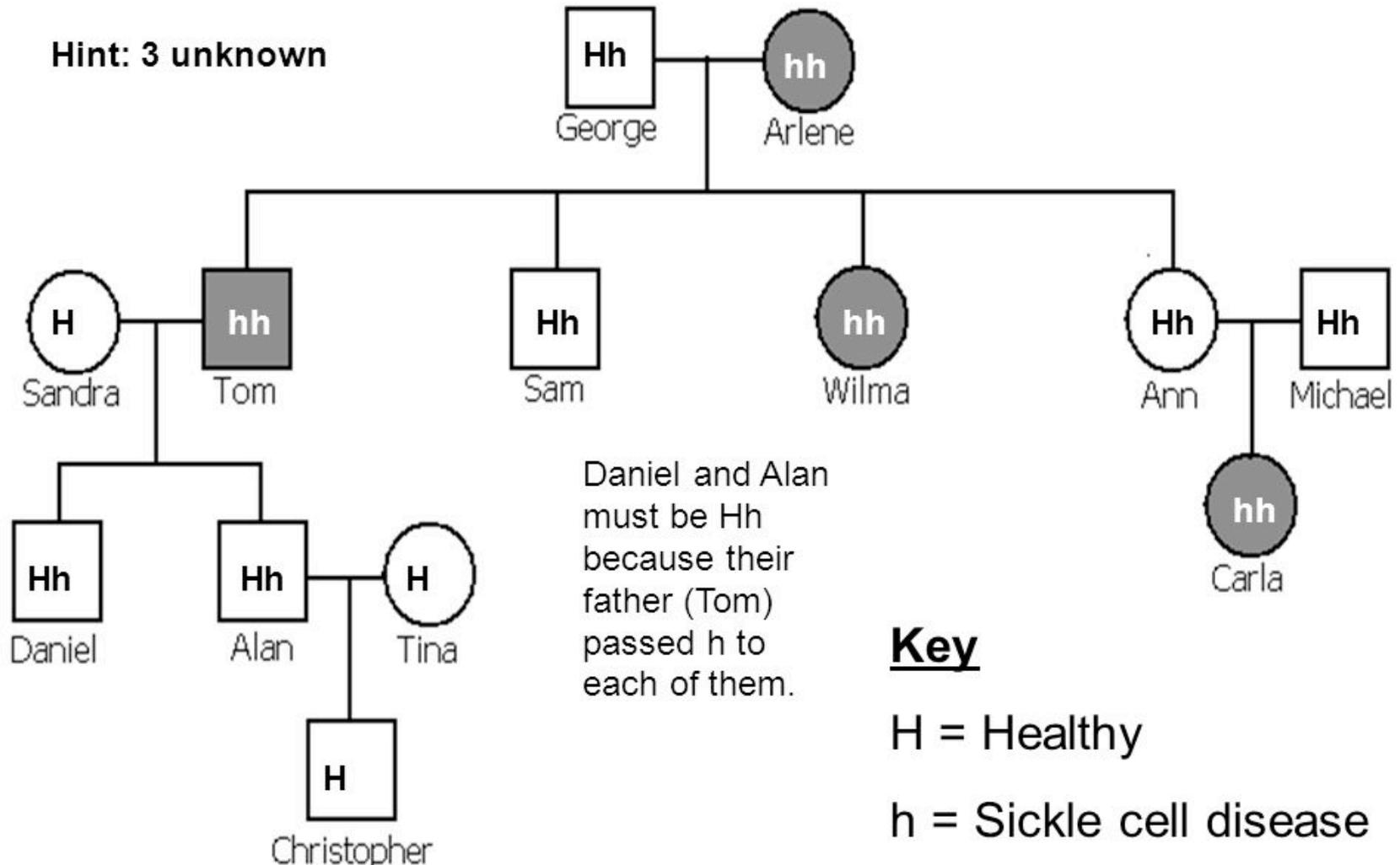
□ Dois tipos hemoglobina:  $\alpha_2^A\beta_2^A / \alpha_2^A\beta_2^S$ .

■ **Hemoglobina falciforme:** apresenta função primária de ligação ao  $O_2$ , mas no sangue desoxigenado apresenta 1/5 da solubilidade.

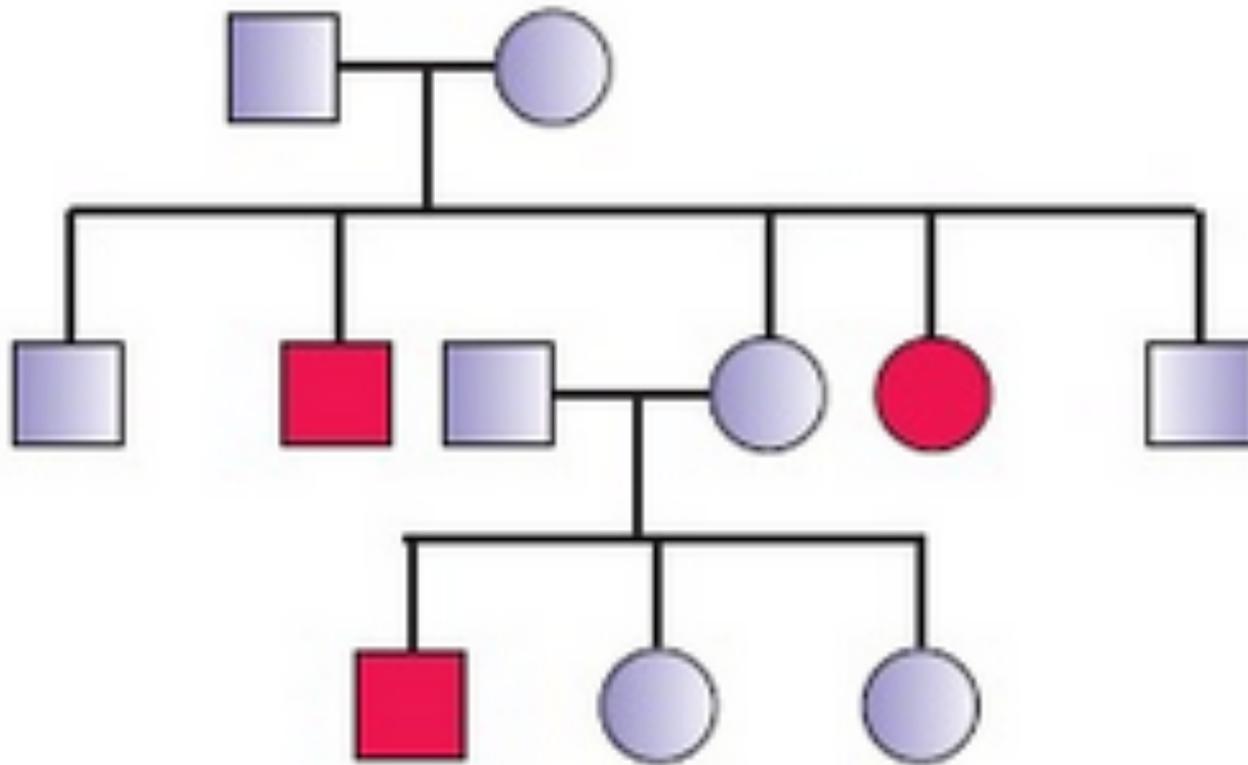
# Anemia Falciforme: Padrão de Herança

## Sickle cell anemia (recessive) pedigree

Hint: 3 unknown



## Anemia Falciforme: Padrão de Herança



Autosomal recessive trait (for example: Sickle-cell anaemia)

Anemia Falciforme: É um exemplo de co-dominância?

## Co-dominance in Humans

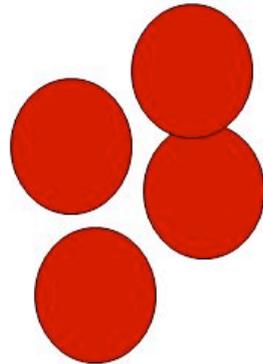
The heterozygous condition, **both** alleles are expressed

**Hb<sup>A</sup>Hb<sup>S</sup>**

---

### Sickle Cell Anemia in Humans

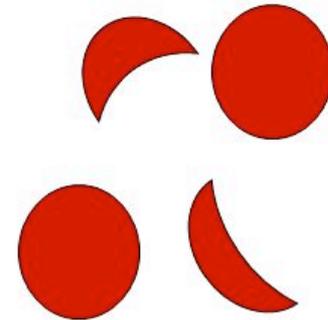
**Hb<sup>A</sup>Hb<sup>A</sup>** =  
normal cells



**Hb<sup>S</sup>Hb<sup>S</sup>** =  
sickle cells



**Hb<sup>A</sup>Hb<sup>S</sup>** =  
some of each



## Anemia Falciforme: Exercício 1

- Pai com anemia falciforme e mãe com traço falcêmico. Qual a probabilidade de ter um filho com anemia falciforme?

	$Hb^S$	$Hb^S$
$Hb^S$	$Hb^S Hb^S$	$Hb^S Hb^S$
$Hb^A$	$Hb^S Hb^A$	$Hb^S Hb^A$

# Anemia Falciforme: Exercício 2

## ■ Na tabela a seguir:

**TABELA 11-3** As Principais Classes de Variantes Estruturais da Hemoglobina

Classe Variante*	Substituição de Aminoácido	Efeito Fisiopatológico da Mutação	Herança
Hb S	Cadeia $\beta$ : Glu6Val	Hb S desoxigenada polimeriza $\rightarrow$ células falciformes $\rightarrow$ oclusão vascular e hemólise	AR
Hb Hammersmith	Cadeia $\beta$ : Phe42Ser	Hb instável $\rightarrow$ precipitação da Hb $\rightarrow$ hemólise; também baixa afinidade pelo oxigênio	AD
Hb Hyde Park (a Hb M)	Cadeia $\beta$ : His92Tyr	A substituição torna o ferro oxidado do heme resistente à meta-hemoglobina redutase $\rightarrow$ Hb M, não pode transportar oxigênio $\rightarrow$ cianose (assintomático)	AD
Hb Kempsey	Cadeia $\beta$ : Asp99Asn	A substituição mantém a Hb na estrutura de seu estado de alta afinidade pelo oxigênio $\rightarrow$ menos oxigênio para os tecidos $\rightarrow$ policitemia	AD
Hb E	Cadeia $\beta$ : Glu26Lys	A mutação $\rightarrow$ Hb anormal e com síntese diminuída ( <i>splicing</i> anormal do RNA) $\rightarrow$ talassemia branda <sup>†</sup> (Fig. 11-11)	AR

\*Variantes de hemoglobina são nomeadas após o nome da cidade do primeiro paciente descrito.

<sup>†</sup>Variantes estruturais adicionais de cadeia  $\beta$  que causam  $\beta$ -talassemia são mostradas na Tabela 11-5.

AD, autossômica dominante AR, autossômica recessivo; Hb M, meta-hemoglobina; veja o texto.

## Anemia Falciforme: Exercício 2

Voce identifica alguma complicação na aplicação dos termos “dominante” e “recessivo”?

# Anemia Falciforme: Exercício 2

**TABELA 11-3 As Principais Classes de Variantes Estruturais da Hemoglobina**

Classe Variante*	Substituição de Aminoácido	Efeito Fisiopatológico da Mutação	Herança
Hb S	Cadeia $\beta$ : Glu6Val	Hb S desoxigenada polimeriza $\rightarrow$ células falciformes $\rightarrow$ oclusão vascular e hemólise	AR
Hb Hammersmith	Cadeia $\beta$ : Phe42Ser	Hb instável $\rightarrow$ precipitação da Hb $\rightarrow$ hemólise; também baixa afinidade pelo oxigênio	AD
Hb Hyde Park (a Hb M)	Cadeia $\beta$ : His92Tyr	A substituição torna o ferro oxidado do heme resistente à meta-hemoglobina redutase $\rightarrow$ Hb M, não pode transportar oxigênio $\rightarrow$ cianose (assintomático)	AD
Hb Kempsey	Cadeia $\beta$ : Asp99Asn	A substituição mantém a Hb na estrutura de seu estado de alta afinidade pelo oxigênio $\rightarrow$ menos oxigênio para os tecidos $\rightarrow$ policitemia	AD
Hb E	Cadeia $\beta$ : Glu26Lys	A mutação $\rightarrow$ Hb anormal e com síntese diminuída ( <i>splicing</i> anormal do RNA) $\rightarrow$ talassemia branda <sup>†</sup> (Fig. 11-11)	AR

\*Variantes de hemoglobina são nomeadas após o nome da cidade do primeiro paciente descrito.

<sup>†</sup>Variantes estruturais adicionais de cadeia  $\beta$  que causam  $\beta$ -talassemia são mostradas na Tabela 11-5.

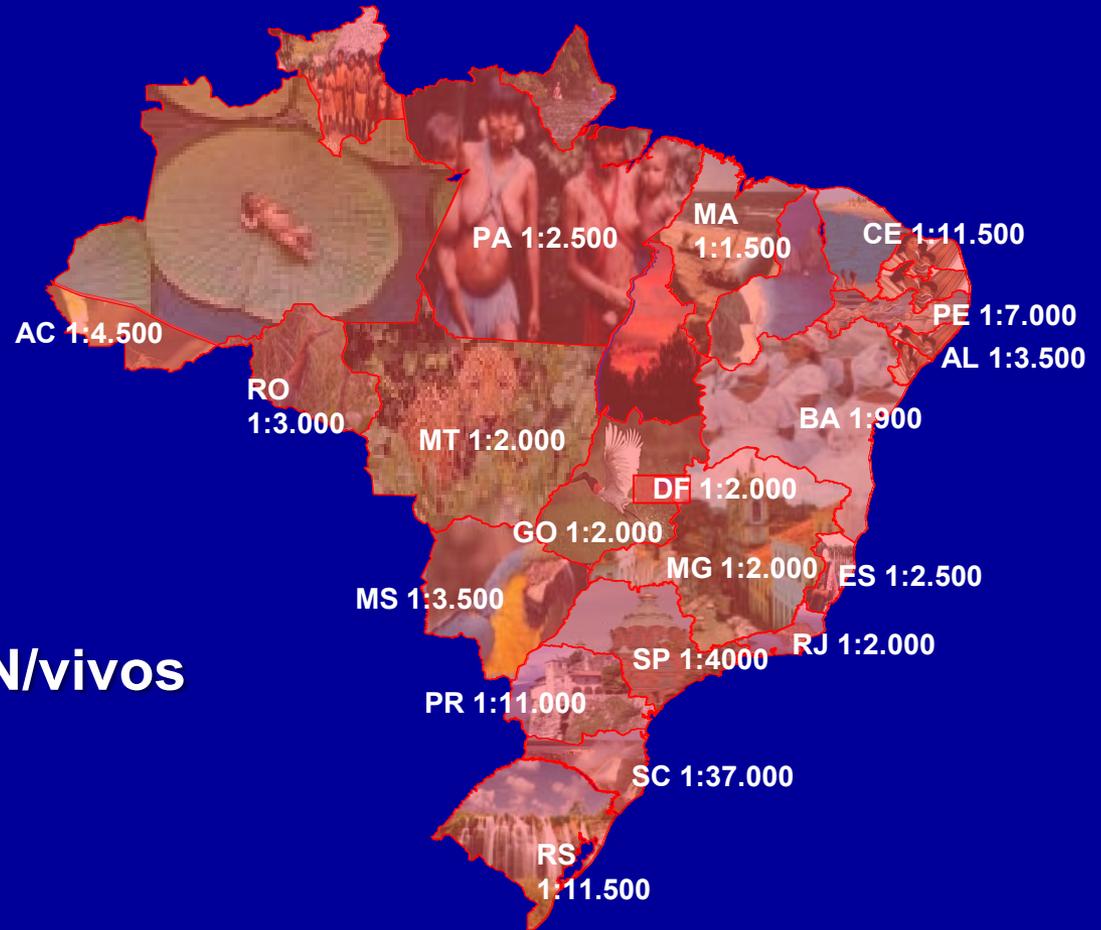
AD, autossômica dominante AR, autossômica recessivo; Hb M, meta-hemoglobina; veja o texto.

## Anemia Falciforme: Exercício 2

Os termos dominante e recessivo se aplicam as características e não a genes.

Em alguns casos dependendo da natureza da mutação, a **doença pode ser herdada** de maneira autossômica dominante ou autossômica recessiva.

# Anemia Falciforme: Brasil – Incidência

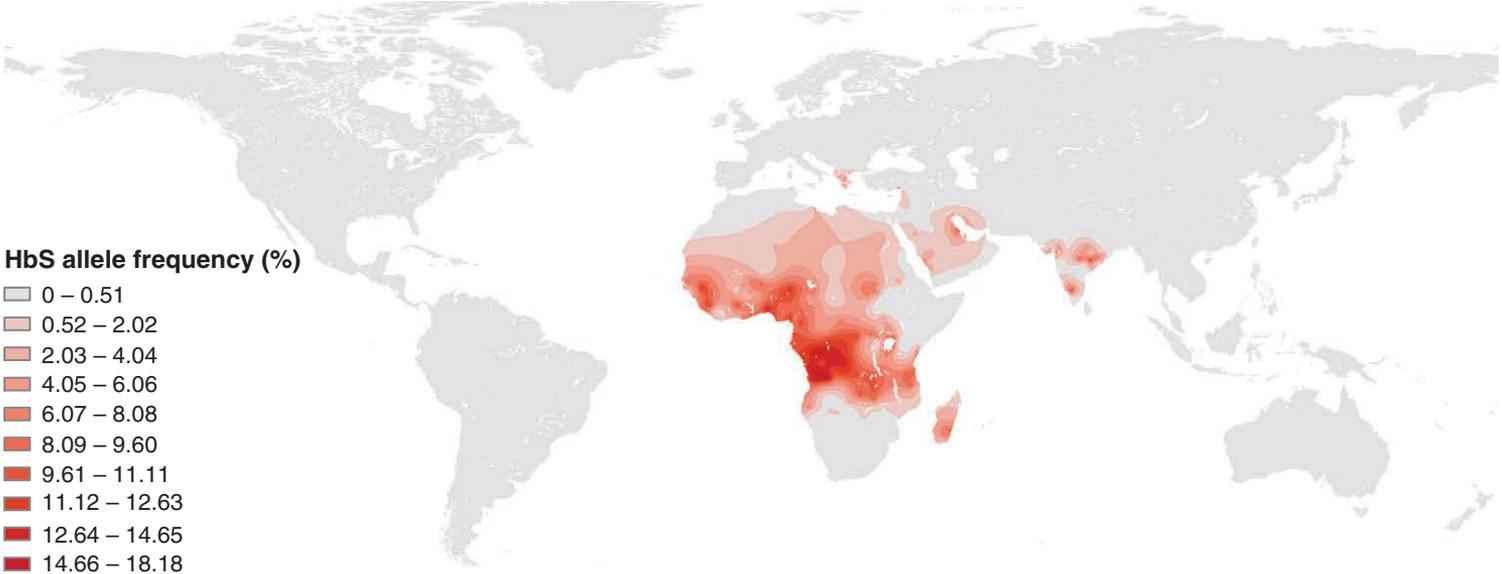


**Incidência: 1 / 2.700 RN/vivos**

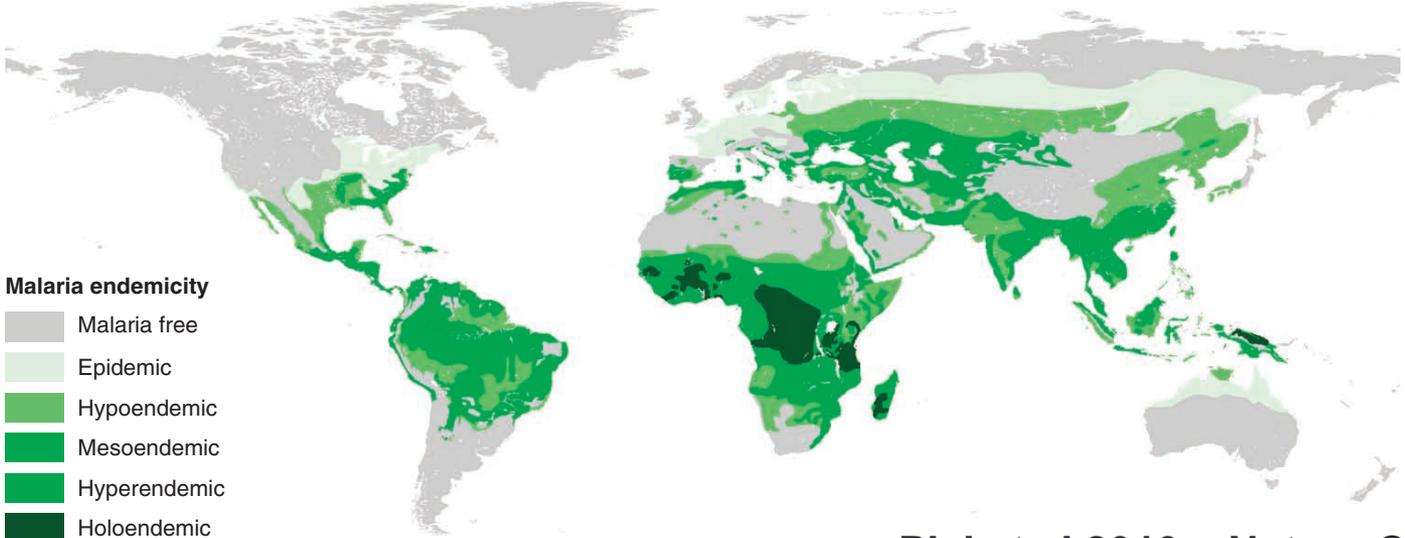
**Fonte:** PNTN- Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados/  
DAHU/SAS/MS - 2013

# Alelo Falciforme: Vantagem do Heterozigoto

**B**

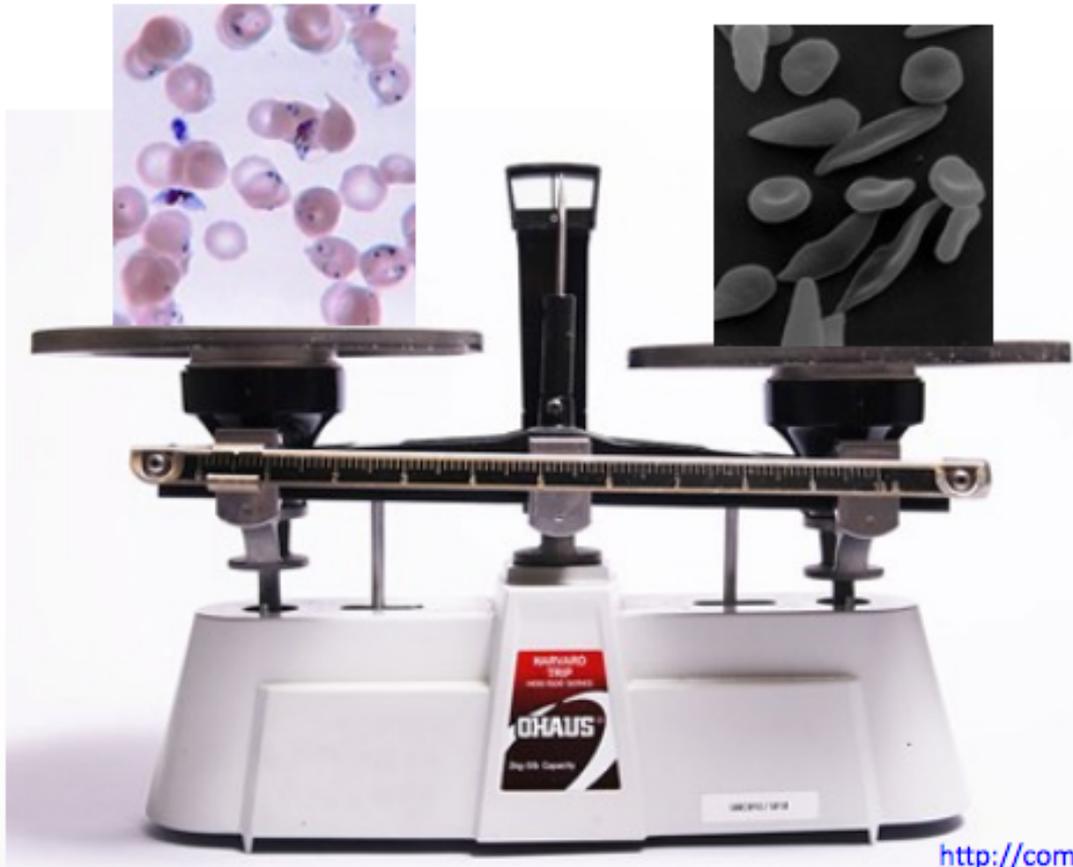


**C**



# Anemia Falciforme: Seleção balanceada e polimorfismo balanceado

- Indivíduos HbSHbS são severamente anêmicos e tem pouca chance de sobreviver até a fase reprodutiva.
- Indivíduos HbAHbA podem contrair malária e tem pouca chance de sobreviver até a fase adulta.



Indivíduos HbAHbS podem sobreviver e reproduzir.



Ambos alelos HbA e HbS são mantidos na população.

# Anemia Falciforme: Tratamento

- Transfusão sanguínea.
- Transplante de medula óssea.
- Quimioterapia: Hidroxiuréia.

# DESIQUILÍBRIO DA SÍNTESE DE CADEIAS DE GLOBINA

---

Hemoglobinopatias

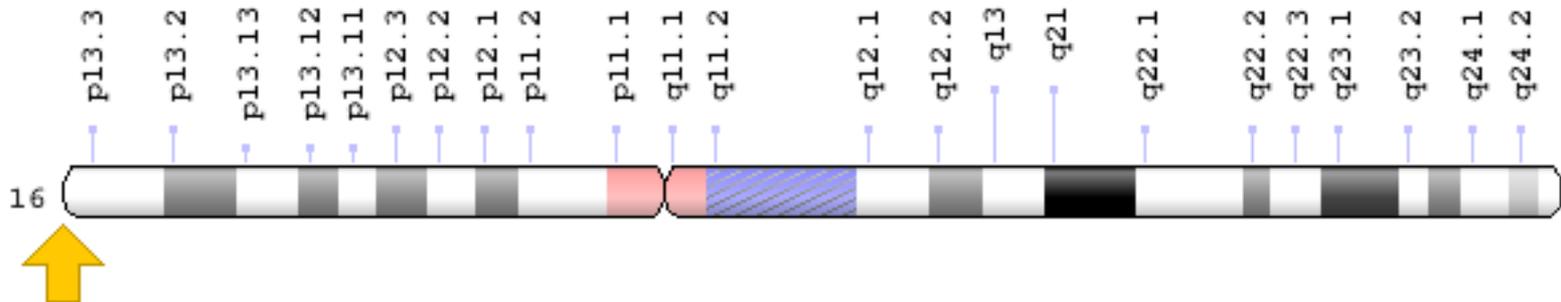
## 2. TALASSEMIAS

---

Gene da cadeia  $\alpha$ -globina =  $\alpha$ -talassemia

Gene da cadeia  $\beta$ -globina =  $\beta$ -talassemia

# $\alpha$ -TALASSEMIAS

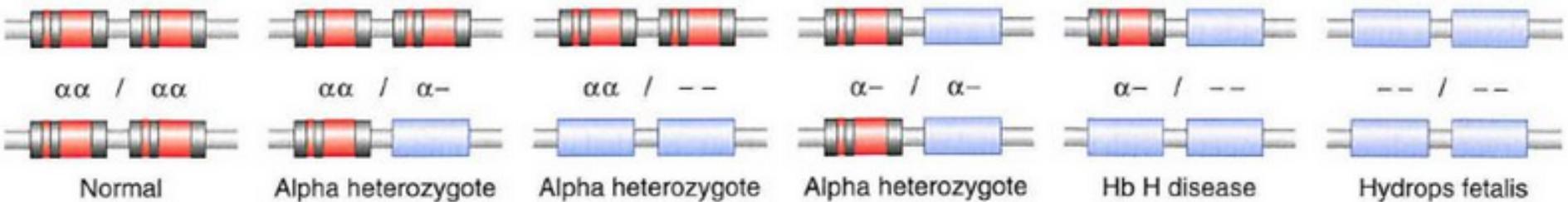


# Talassemia alfa: Definição

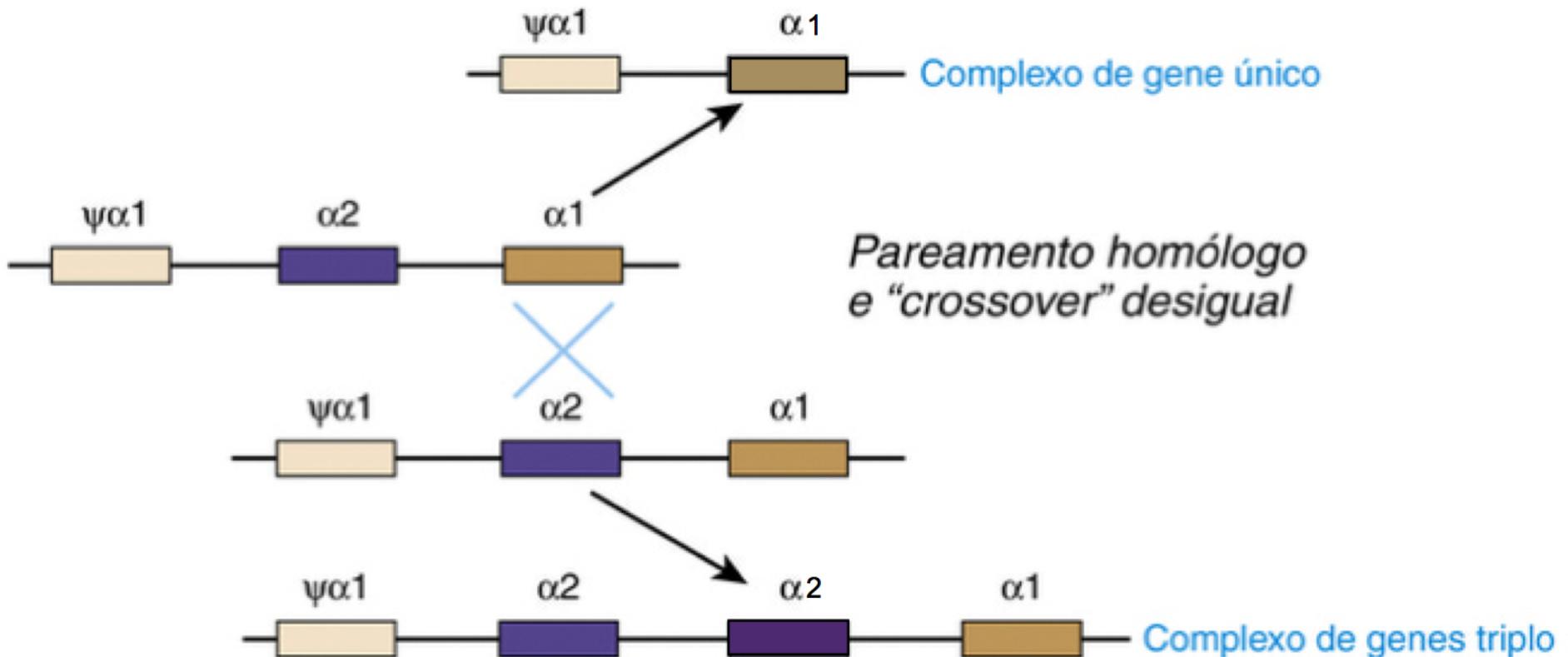
- Autossômica recessiva.
- Geralmente causada pela **deleção** de genes de globina- $\alpha$ .
- Formação de uma hemoglobina anormal, o que resulta na destruição das hemácias e consequente anemia.

# $\alpha$ -Talassemia: Genótipos

Condição Clínica	No de genes $\alpha$ funcionais	Genótipo gene da $\alpha$ -globina	Produção de cadeia $\alpha$
Normal	4	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	100%
Portador silencioso	3	$\alpha\alpha / \alpha-$	75%
Traço de $\alpha$ -talassemia	2	$\alpha\alpha / --$ ou $\alpha- / \alpha-$	50%
Doença da Hemoglobina H ( $\beta_4$ )	1	$\alpha- / --$	25%
Hidropsia fetal ou Hemoglobina Bart (Hb Bart: $\gamma_4$ )	0	$-- / --$	0%



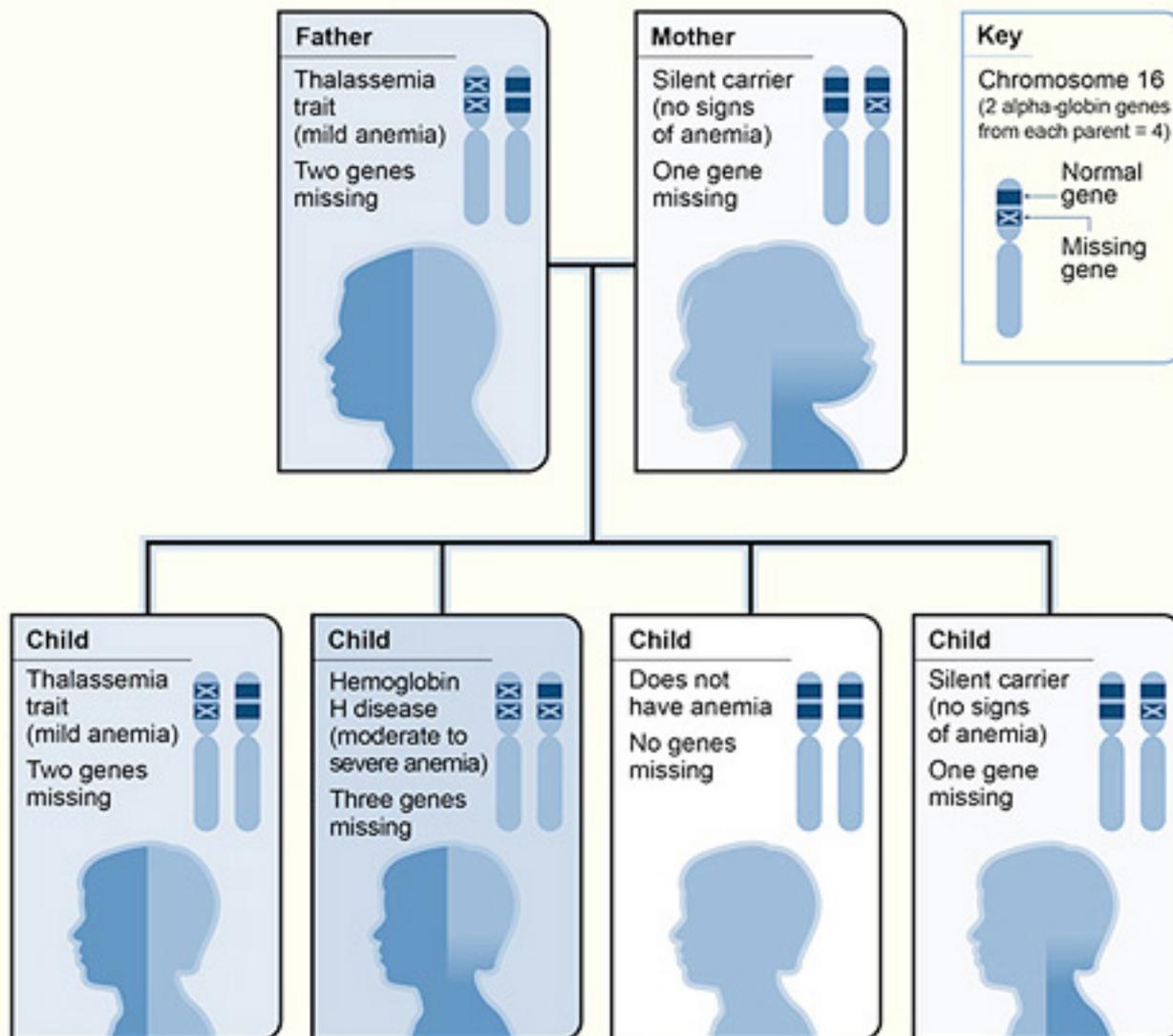
## Traço Talassêmico: mecanismo mais comum para deleção de um dos genes de $\alpha$ -globina



- Alinhamento incorreto durante o pareamento homólogo e subsequente recombinação.

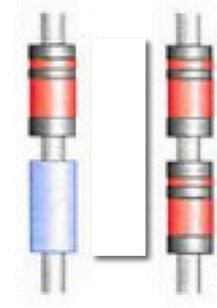
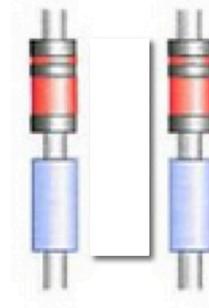
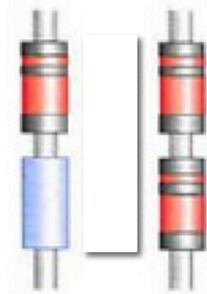
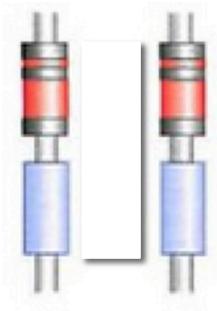
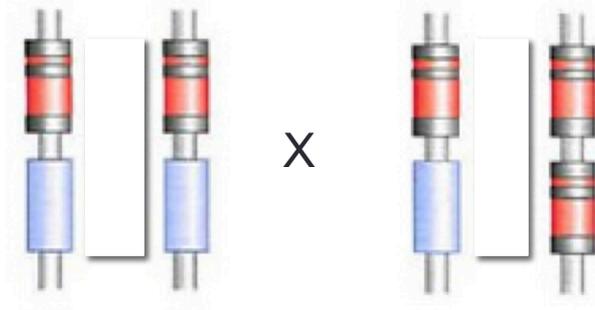
# $\alpha$ -Thalassemia: exercício 1

- Pai - traço talassêmico e a mãe – silenciosa: qual a probabilidade de ter um filho afetado de forma similar ao pai?



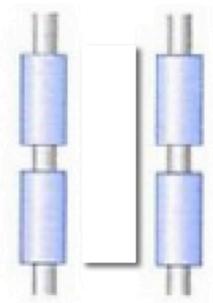
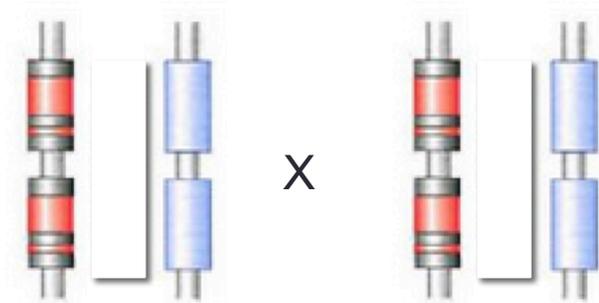
# $\alpha$ -Talassemia: exercício 1

- Pai - traço talassêmico e a mãe – silenciosa: qual a probabilidade de ter um filho afetado de forma similar ao pai?

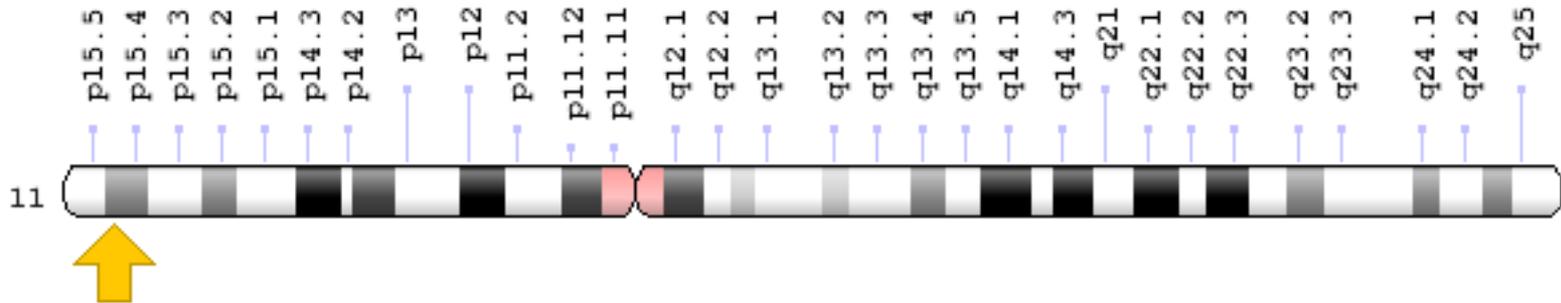


## $\alpha$ -Talassemia: exercício 2

- Um criança morreu de hidropsia fetal. Quais os genótipos dos pais?



# $\beta$ -TALASSEMIA



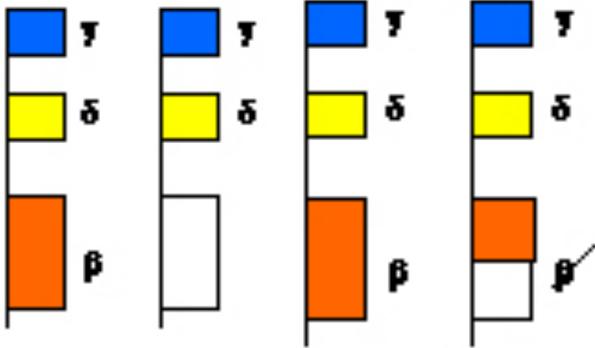
# Talassemia beta: Definição

- Autossômica recessiva.
- Reduz a produção de hemoglobina.
- Sintomas após 6 meses.
- Pode ocorrer a produção de  $\alpha_2\gamma_2$  ou  $\alpha_2\delta_2$ .
- > incidência: norte da África, sudeste da Ásia e Índia.

# $\beta$ -Talassemia: Tipos

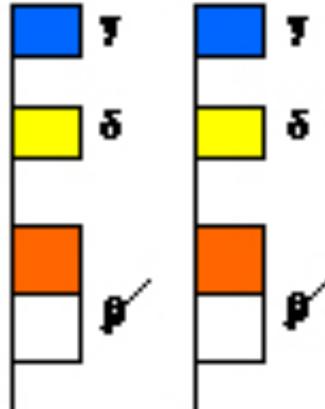
## Talassemia Menor

Heterozigotos.  
Denomina-se:  
**Traço talassêmico**



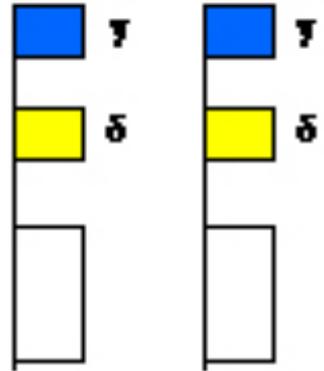
## Talassemia Intermediária

Mutação permite que o gene seja produzido mas reduz a quantidade. Denomina-se: **Talassemia  $\beta^+$**



## Talassemia Maior

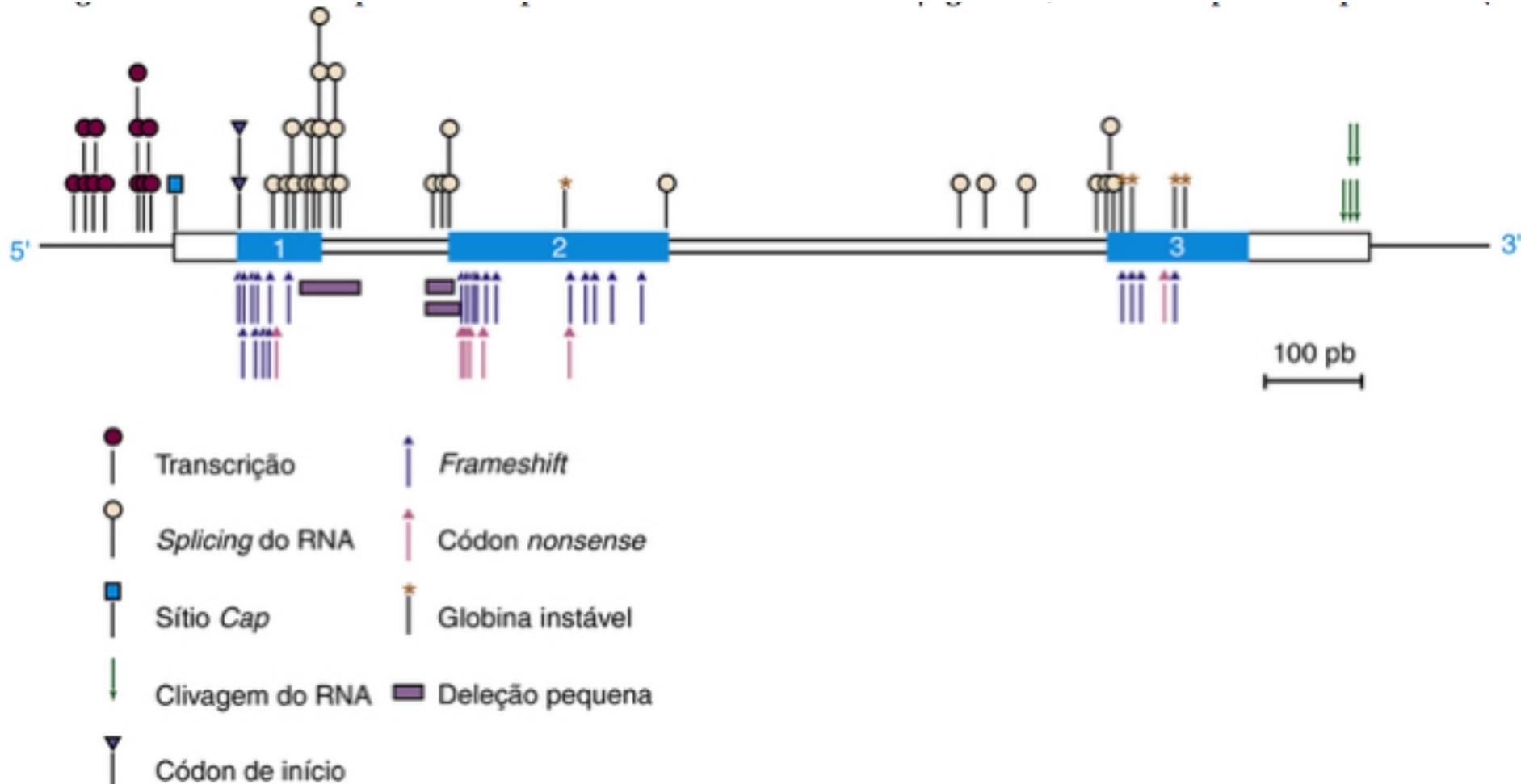
Mutação previne a produção de cadeia de globina  $\beta$ . Denomina-se: **Talassemia  $\beta^0$**



# $\beta$ -Thalassemia: Tipos

Hemoglobin Type	Normal <sup>1</sup>	Affected		Carrier
		$\beta^0$ -Thal Homozygotes <sup>2</sup>	$\beta^+$ -Thal Homozygotes or $\beta^+/\beta^0$ Compound Heterozygotes <sup>3</sup>	$\beta$ -Thal Minor
HbA	96%-98%	0	10%-30%	92%-95%
HbF	<1%	95%-98%	70%-90%	0.5%-4%
HbA <sub>2</sub>	2%-3%	2%-5%	2%-5%	>3.5%

# $\beta$ -Talassemia: Base Molecular



**FIGURA 11-10** Mutações pontuais e pequenas deleções representativas que causam  $\beta$ -talassemia.

# Talassemia $\beta^+$ : Base Molecular

Tipo	Exemplo	Fenótipo	População Afetada
Síntese de RNAm Defeituosa			
Defeitos no <i>splicing</i> de RNA (Fig. 11-11C)	Sítio acceptor anormal no intron 1: AG → GG	$\beta^0$	Negros
Mutantes de promotor	Mutação no TATA box -31 -30 -29 -28 -31 -30 -29 -28 A T A A → G T A A	$\beta^+$	Japoneses
Sítio de <i>cap</i> do RNA anormal	Transversão de A → C no sítio de <i>cap</i> do RNAm	$\beta^+$	Asiáticos
Defeitos no sinal de poliadenilação	AATAAA → AACAAA	$\beta^+$	Negros
RNAs Não Funcionais			
Mutações sem sentido ( <i>nonsense</i> )	Códon 39 Gln → término CAG → UAG	$\beta^0$	Mediterrâneos (especialmente na Sardenha)
Mutações de mudança na matriz de leitura ( <i>frameshift</i> )	Códon 16 (deleção de 1 pb) <i>Normal</i> trp gly lys val asn 15 16 17 18 19 UGG GGC AAG GUG AAC UUG GCA AGG UGA <i>Mutante</i> trp ala arg término	$\beta^0$	Indianos
Mutações em Região Codificante que também Alteram o <i>Splicing</i> *			
Mutações sinônimas	Códon 24 gly → gly GGU → GGA	$\beta^+$	Negros

# $\beta$ -Thalassemia: Exercício 1

- Pai e Mãe - traço talassêmico: qual a probabilidade de ter um filho afetado com a mesma doença?

