

GENÉTICA

CAPÍTULO 10

HEMOGLOBINOPATIAS/ALTERAÇÕES NA HEMOGLOBINA: Alteração que leva a falha na sua produção de células sanguíneas. Se divide em dois grandes grupos:

1. **ANEMIAS:** Alteração nas hemácias.
2. **TALASEMIAS:** Falha na produção das cadeias da hemoglobina.

DISTURBIOS GENÉTICOS DA HEMOGLOBINA:

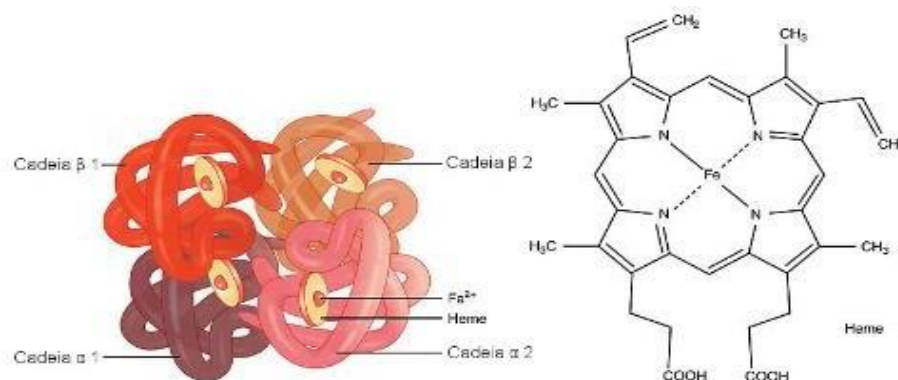
1 pessoa a cada 4 acaba nascendo com algum problema relacionado com sua **hemoglobina**. É um transtorno herdado e possui a morbidade – qualidade de vida prejudicada e mortalidade alterada.

HEMOGLOBINAS: Responsável pela cor vermelha do sangue. É uma proteína presente dentro dos eritrócitos. Faz homeostase no corpo.

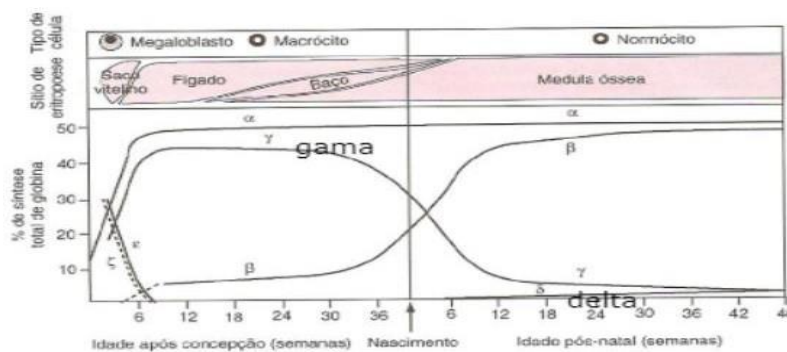
Proteína presente nos eritrócitos → tem capacidade de pegar CO₂ e levar as moléculas de O₂.

VIAS METABÓLICAS: Respiração - liberação final de CO₂ e fermentação - trabalha na ausência de O₂ para produzir ATP, liberação de hidroxila (álcool)

ESQUEMA QUÍMICO:



ADULTO – possui duas cadeias α (alfa) e duas β (beta). **RECÉM-NASCIDO** – cadeia α (alfa) e γ (gama)



FASE INICIAL: Regiões que produzem células sanguíneas – fígado fetal e saco vitelino.

INÍCIO DA VIDA: Baixa concentração de hemoglobina β e alta concentração de α e gamma.

APÓS O NASCIMENTO: Concentração de hemoglobina \rightarrow gama cai e α se mantém, a de β vai aumentar e a produção das células sanguíneas vai para a medula óssea. “SUBSTITUIÇÃO DAS CADEIAS GAMMA PELAS CADEIAS β ”.

Os adultos que produzem cadeia gamma tem mais tendencia de obesidade e desenvolvimento físico mais atrasado, pois elas gostam de distribuir muitos nutrientes e pouco O₂.

TIPOS DE HEMOGLOBINAS:

- ✓ **HEMOGLOBINA A:** Hemoglobina normal, ap 97% de hemoglobina em um adulto, *formada por duas globinas α e duas β .*
- ✓ **HEMOGLOBINA A₂:** Menos de 2,5% das hemoglobinas após o nascimento, *formada por duas globinas α e duas delta.* Não se sabe sua função e sofre um aumento na beta-talassemia, pois não pode sintetizar globinas β .
- ✓ **HEMOGLOBINA S:** Geralmente em pessoas com *anemia falciforme.*
- ✓ **HEMOGLOBINA F:** *Hemoglobina fetal:* - duas globinas α e duas gamma, passou dos 2 anos e a criança está produzindo muita hemoglobina fetal, pode-se ter alguma alteração nas células sanguíneas.
- ✓ **OXIHEMOGLOBINA:** Globulina rica em O₂ (Hb+O₂).
- ✓ **METAHEMOGLOBINA:** Globulina rica em ferro Fe (III).
- ✓ **CARBAMINOHEMOGLOBINA:** Hemoglobina unida ao *dióxido* de carbono e todos os dejetos. (CO₂)
- ✓ **CARBOXIHEMOGLOBINA:** Hemoglobina unida ao *monóxido* de carbono. Ex: paciente morreu de carboxihemoglobina \rightarrow asfixiado. CAUSA HIPOXIA TISSULAR.
- ✓ **HEMOGLOBINA GLUCOSILADA/GLICADA (HbA_{1c}):** Baixas quantidades.

TRANSTORNOS DA HEMOGLOBINA:

- ✓ Variantes/relação estruturais da cadeia de hemoglobina.
- ✓ Transtorno na síntese da cadeia de globina.

VARIANTES/TRANSTORNOS ESTRUTURAIS:

- ✓ Substituição da **Valina por Ac. Glutâmico**, dando origem a Hb S – anemia falciforme.

TIPOS DE MUTAÇÕES:

- ✓ Mutação pontual – **HbS:** Anemia falciforme.
- ✓ Deleção – **Hb Freiburg:** Base nitrogenada desaparece.
- ✓ Inserção – **Hb Grady.**

Tabla 10-3 Anomalías funcionales de las variantes estructurales de la hemoglobina

Características clínicas	Ejemplos
Anemia hemolítica Trastornos de falciformidad	Hb S Hb C Hb E
Hemoglobina inestable	Hb Köln Hb Gun Hill Hb Bristol
Cianosis Hemoglobina M (metahemoglobinemia)	Hb M (Boston) Hb M (Hyde Park)
Baja afinidad por el oxígeno	Hb Kansas
Policitemia Alta afinidad por el oxígeno	Hb Chesapeake Hb Heathrow

ANEMIA HEMOLÍTICA: Falciforme

- ✓ **Hbs:** polimeriza -> na hora do bazo reciclar as hemácias ele produz um acumado de polímeros que formam troços.
- ✓ **Hbc:** cristaliza -> na hora de reciclar as hemácias, o restinho dela cristaliza, os cristais normalmente lesionam os vasos sanguíneos.

CIANOSSES: Falta de oxigenação, vê as extremidades do corpo azuladas no frio. Baixa afinidade pelo oxigenio: não carrega O₂, carrega monóxido de carbono.

POLICITEMIA: Hemoglobinas que segura O₂, não distribui.

HEMOGLOBINOPATIAS – A MAIORIA RESULTA DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS.

Os tipos podem ser:

DE VARIANTES ESTRUTURAIS:

- ✓ Alterar o polipeptídeo da globina sem alterar sua síntese.

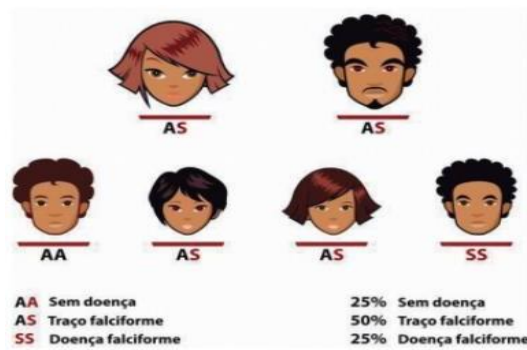
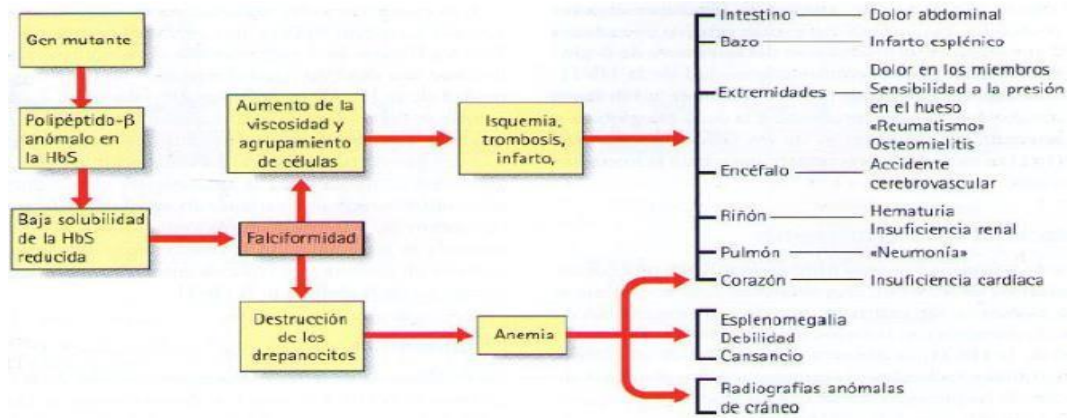
TALASSEMIAS:

- ✓ A síntese de globina é diminuída.
- ✓ Persistência de HbF.

ANEMIA DREPANOCÍTICA/DREPANOCITOSE - FALCIFORME

Descrita em 1949 por Linus Pauling. A sequência de aminoácidos, ao invés de ser **GAG**, é **GTG**. **Incidência maior em africanos e ameríndios.**

Hemácia em formato de foice, carrega O₂, mas ao invés de reciclar, ela polimeriza e, por serem insolúveis, vão se acumulando, fazendo com que a pessoa sinta dor. O bazo aumenta de tamanho.



CARACTERÍSTICAS DA ANEMIA FALCIFORME:

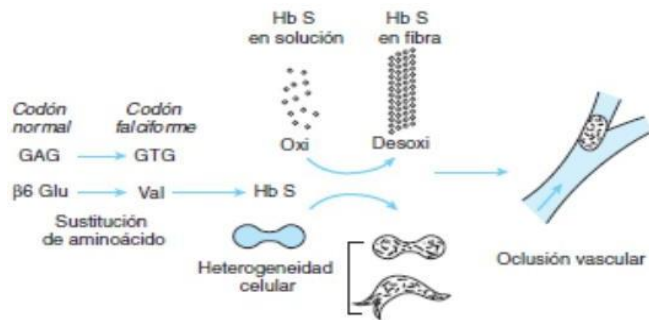
- ✓ Tendência a desenvolver anemia nos primeiros 2 anos.
- ✓ Esplenomegalia – aumento do bazo.
- ✓ Infarto esplênico.
- ✓ Oclusão de vasos sanguíneos.
- ✓ Crise de dor até um AVC.
- ✓ Insuficiência renal.
- ✓ Infecções urinárias.
- ✓ Hematúria - sangue na urina.
- ✓ Insuficiência pulmonar.
- ✓ Morte súbita.

TRATAMENTOS:

- ✓ Trate as características que afetam o indivíduo - Ex: está com dor? Tomar remédio para parar a dor.
- ✓ Transfusão de sangue – ap de 120 dias a 120 dias, pois essa é a vida de uma hemácia.
- ✓ Transplante de medula – muita dificuldade para achar alguém compatível
- ✓ Células-tronco hematopoiéticas – “guardar o cordão umbilical e retirar as células”

RECOMENDAÇÕES:

- ✓ Evitar viagens longas.
- ✓ Evitar locais de grande altitude.
- ✓ Evitar fadiga ou cansaço.



Na anemia falciforme, devido a oclusão vascular, é normal o paciente infartar do nada.

F= G+A

F: fenótipo - tudo que eu vejo e consigo palpar -> características

G: genótipo - carga genética

A: ambiente – influências: ambiente, clima, fatores

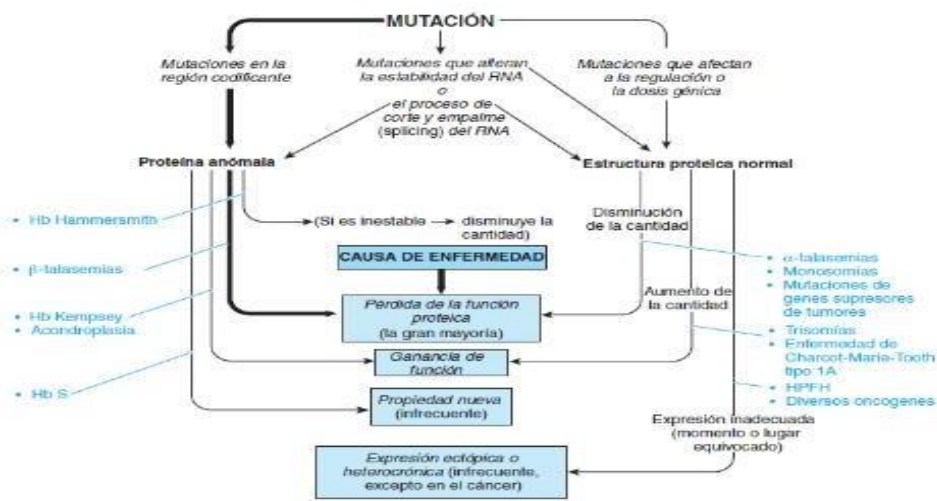
TALASEMIA: Defeito em alguma das cadeias alfa e beta. Presente em 1 a cada 4 pessoas.

MUTAÇÃO: Afeta a produção de uma molécula - produz muito pouco ou de forma equivocada. Ou fazem surgir características anômalas - novas que não vão ser interessantes ao paciente.

ALFA TALASEMIA: Mais presente em regiões pobres da Asia.

O indivíduo pode produzir hemoglobinas totalmente betas, ou betas com gama, ou totalmente gamas - Hb BART, hidropisia fetal é **incompatível** com a vida, pois bazo e fígado aumentam de tamanho

- ✓ Alfa talasemia parcial - deleção de alguma cadeia alfa
- ✓ Alfa talasemia total – as duas cadeias alfas desaparecem, incompatível com a vida, hemoglobina de BART.



Estados clínicos associados a los genotipos de α -talasemia			
Estado clínico	Número de genes funcionales	Genotipo respecto al gen de la α -globina	Producción de la cadena α (%)
Normal	4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	100
Portador asintomático	3	$\alpha\alpha/\alpha-$	75
Rasgo de α -talasemia (anemia leve, microcitosis)	2	$\alpha-/ \alpha-$ or $\alpha\alpha/ -$	50
Enfermedad Hb H (β_4) (anemia hemolítica moderadamente grave)	1	$\alpha-/-$	25
Hidropesía fetal u homocigoto para α -talasemia (Hb Bart; γ_4)	0	$-/-$	0

- ✓ **Anemia hemolítica - Sistema imune matando as hemácias.**

HIDROPESIA FETAL – AUMENTO DO BAZO E FÍGADO:



BETA TALASSEMIA – MAIS LEVE, SÓ SE APRESENTA DEPOIS DOS DOIS ANOS DE IDADE:

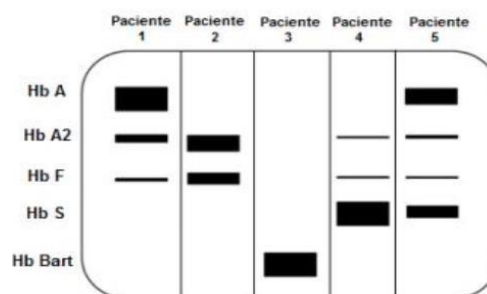
Compartilham muitas características com as alfas, uma diminuição na produção de beta-globina causa anemia hipocrômica microcítica, e o desequilíbrio na síntese de globina resulta na precipitação do excesso de cadeias que danificam a membrana eritrocitária

Só se apresenta depois dos **dois** anos de idade, pois durante a fase embrionária fetal é produzida a hemoglobina fetal – **duas cadeias alfa e duas gamas**. Depois de 2 anos a medula começa a produzir **duas cadeias alfa e duas betas**

PRINCIPAIS CONDIÇÕES:

- ✓ Anemia por baixa associação de ferro.
- ✓ Oxidação interna do ferro.
- ✓ Lisis celular.
- ✓ Esplenomegalia e hepatomegalia.
- ✓ Fadiga.

ELETROFORESE – quando a energia elétrica passa pelo gel, as proteínas começam a andar e o marcador molecular marca a concentração.



- ✓ **Paciente 1:** Pessoa normal.
- ✓ **Paciente 2:** Duas cadeias alfa e duas delta, paciente com beta talassemia.
- ✓ **Paciente 3:** Alfa talassemia total.
- ✓ **Paciente 4:** Anemia falsiforme.
- ✓ **Paciente 5:** Traço falsiforme.