

Herencia y anemia falciforme

Mar Costa Roger



Caso clínico: ¿eres asesor/a genético/a!

Imagina que eres asesor/a genético/a del Servicio de Genética del Hospital Vall de Hebron y acuden a la consulta Aina y Martí, una pareja de 31 y 30 años, respectivamente. El motivo por el que acuden a la consulta es que se están planteando tener hijos, pero están preocupados por sus antecedentes familiares. Por parte de Martí, te explican que tiene 2 hermanos, uno de los cuales sufre anemia falciforme. El otro hermano tiene pareja y una hija sana. Sus padres también están aparentemente sanos. Por parte de Aina, te dicen que su padre tiene daltonismo y que desgraciadamente su madre murió de un accidente de coche hace unos años.

La abuela paterna todavía está viva, y está aparentemente sana. Además, Aina tiene una hermana que ha tenido 2 hijos, la hija pequeña afectada de anemia falciforme y el hijo mayor con daltonismo. Así, tanto el hermano de Martí como la sobrina de Aina sufren anemia falciforme, mientras que el padre y el sobrino de Aina tienen daltonismo.



Caso clínico: ¿eres asesor/a genético/a!

Preguntas iniciales a contestar primero individualmente y después en grupo:

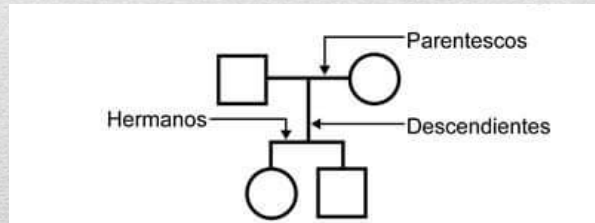
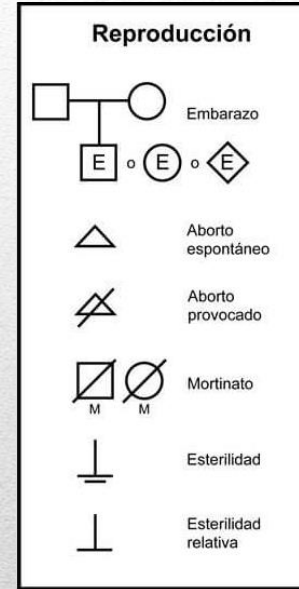
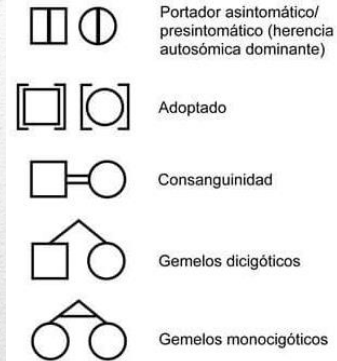
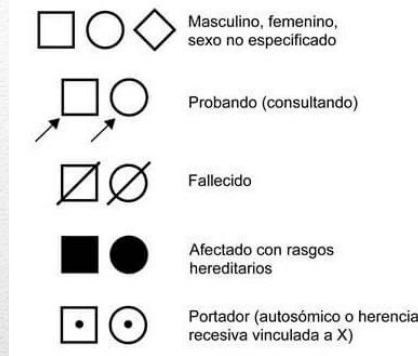


¿Han hecho bien en ir a un servicio de genética?

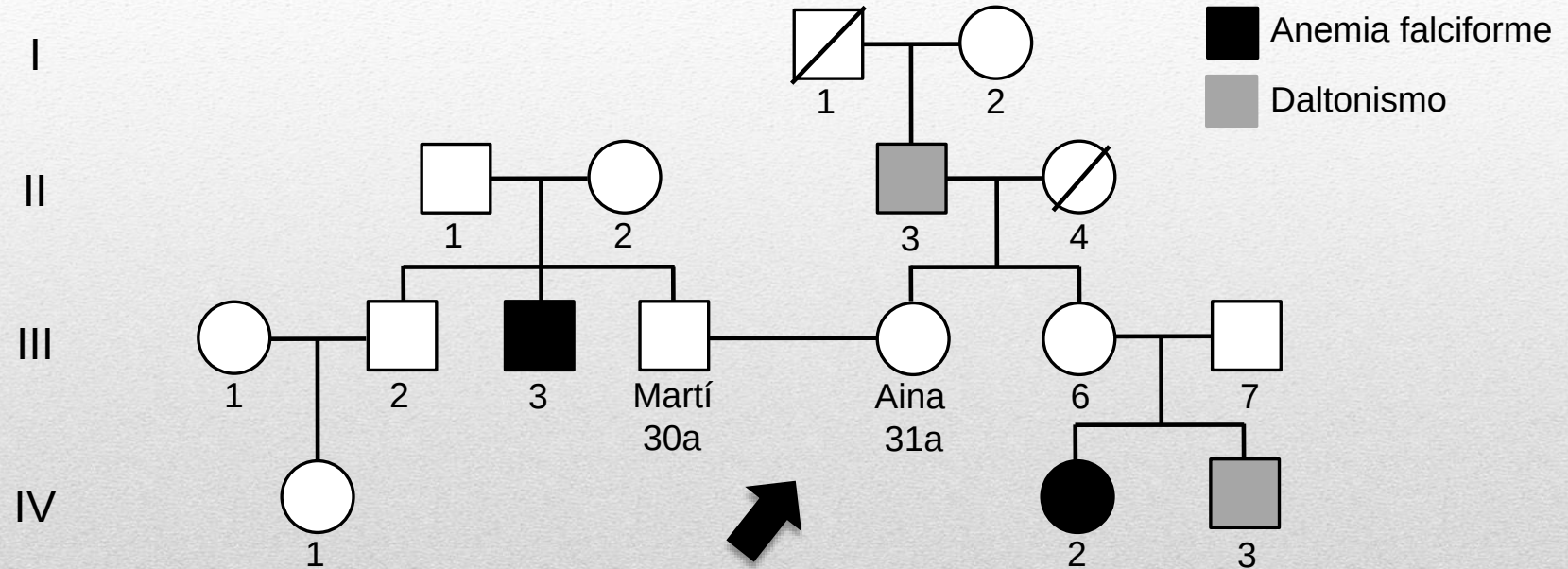
¿Cómo sabemos que se trata de una enfermedad hereditaria?

¿Cuál es el papel de un/a asesor/a genético/a?

Construcción de un pedigrí



Construcción de un pedigrí



¿Cómo podemos saber el tipo de herencia?

4 casos clínicos (en grupos)

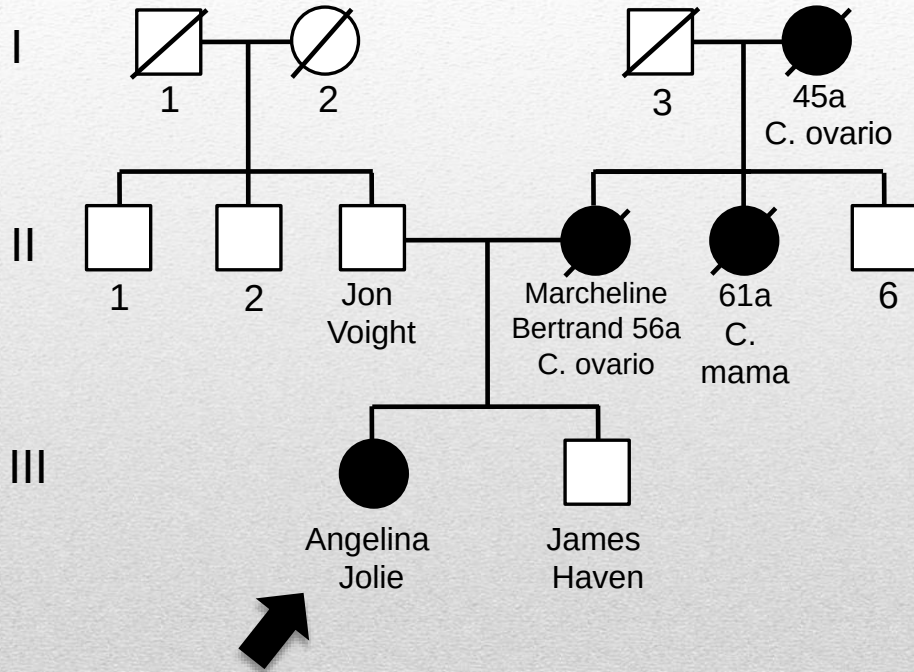
Caso 1: Cáncer de mama y *BRCA1*



El año 2013 la actriz norteamericana Angelina Jolie hizo público que se había sometido a una doble mastectomía preventiva después de conocer que tenía una mutación en el gen BRCA1. Dos años después se sometió a una histerectomía (extirpación del útero, los ovarios y las trompas de Falopio). Su madre y su abuela materna murieron de cáncer de ovario a los 56 y 45 años, respectivamente. Además, su tía materna sabía que tenía el mismo gen BRCA1 defectuoso y murió de cáncer de mama a los 61 años.

Hay cánceres que tienen un componente hereditario, como es el caso de la familia de Angelina Jolie. Uno de los más frecuentes es el cáncer de mama y ovario producido por mutaciones en el gen BRCA1, localizado en el cromosoma 17. Este gen es un gen supresor de tumores que cuando es defectuoso aumenta las probabilidades de sufrir cáncer de mama en un 70% y cáncer de ovario en un 45%.

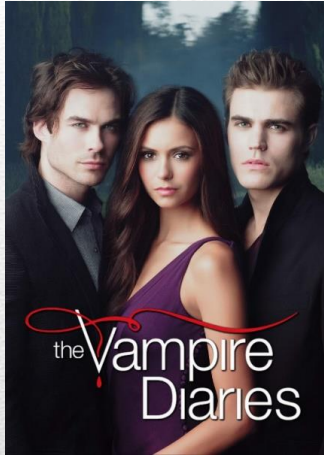
Caso 1: Cáncer de mama y BRCA1



a) ¿Qué patrón de herencia presenta esta susceptibilidad a sufrir cáncer de mama y/o de ovario?

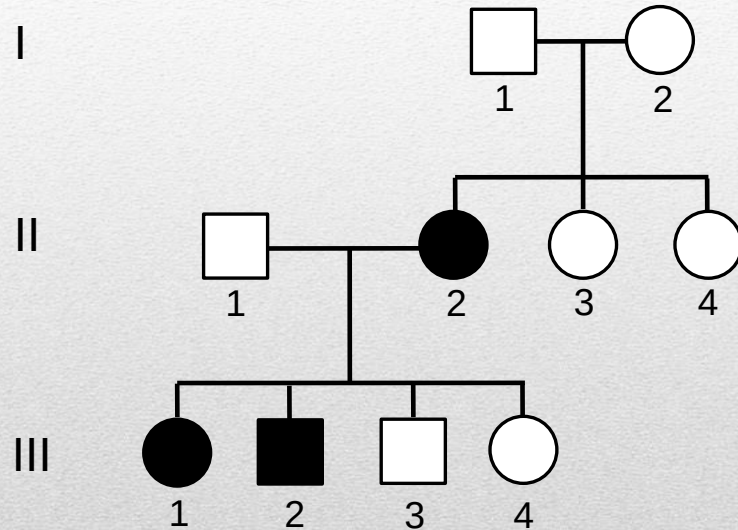
b) Si Angelina Jolie (III.1) hubiera tenido dos hermanos (o hermanas) más, ¿qué probabilidad habría de que los dos hubieran heredado la mutación al gen BRCA1?

Caso 2: Enfermedad de Günther y vampirismo



En la actualidad, hay muchas series o películas, como *The Vampire Diaries* o *Twilight*, donde aparecen vampiros. El año 1985 el bioquímico canadiense David Dolphin propuso una explicación científica para el vampirismo. Dolphin observó que el fenotipo de los individuos afectados por la enfermedad de Günther (o porfiria eritropoética congénita) y la descripción de los vampiros en la literatura era muy similar. Estos pacientes eran altos y delgados, con los dientes largos y puntiagudos y además, la luz solar les daña gravemente la piel. La enfermedad de Günther está causada por mutaciones en el gen UROS, situado en el cromosoma 10.

Caso 2: Enfermedad de Günther y vampirismo



- a) ¿Qué patrón de herencia presenta la enfermedad de Günther?
- b) Si los individuos II.1 y II.2 tienen dos descendientes más, ¿qué probabilidad hay de que ambos estén afectados por la enfermedad de Günther?

Caso 3: Tyrion Lannister y acondroplasia



La Casa Lannister está formada por personas altas y mayoritariamente esbeltas. Aun así, entre sus descendientes se encuentra Tyrion Lannister, que sufre enanismo. La principal causa del enanismo es la acondroplasia, una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen FGF3, localizado en el cromosoma 4. A continuación se muestra el pedigrí de la Casa Lannister.

Fuente: https://twitter.com/got_tyrior/status/341241076356636672

1



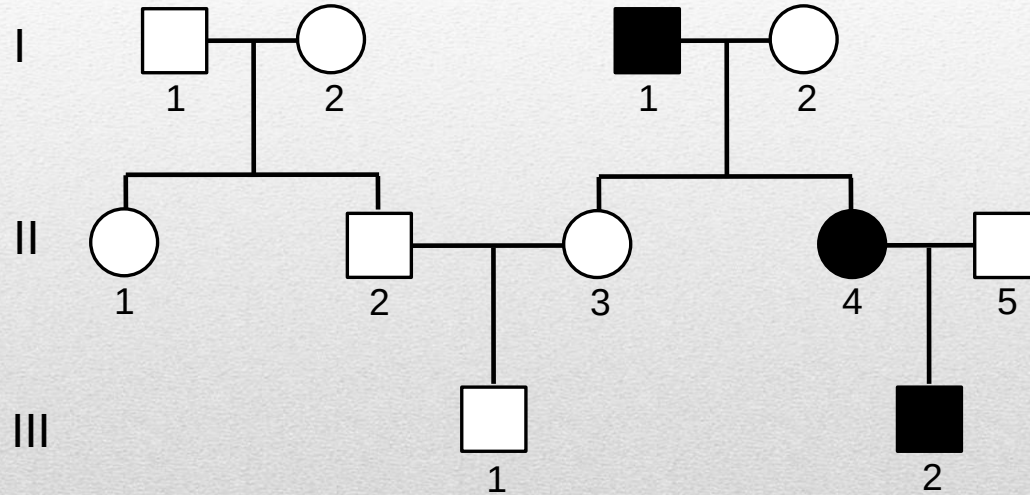
III

IV

Joffrey Myrcella Tommen
Baratheon Baratheon Baratheon

Caso 3: Tyrion Lannister y acondroplasia

Pedigrí de una familia con acondroplasia

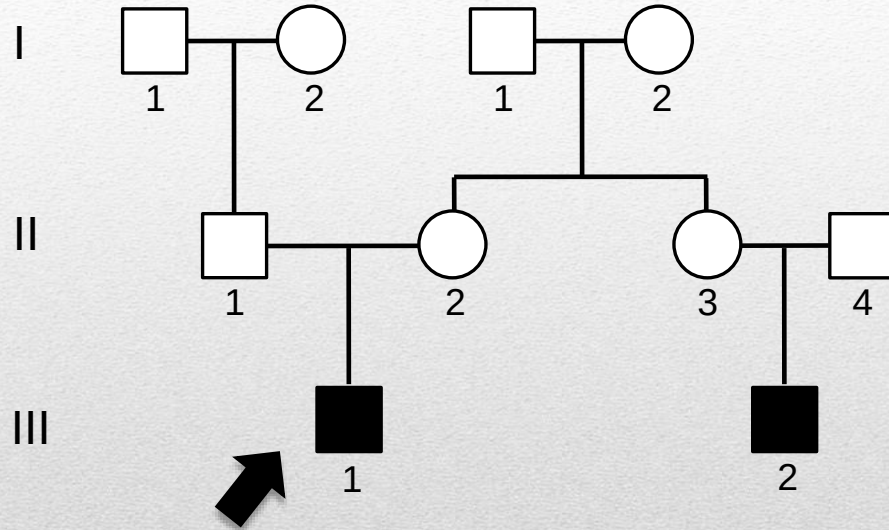


Caso 4: Lorenzo's Oil y adrenoleucodistrofia



El año 1992 se estrenó la película *Lorenzo's Oil* (El aceite de la vida) de George Miller. El protagonista, Lorenzo, es un niño afecto de adrenoleucodistrofia (ALD), una enfermedad hereditaria debido a mutaciones en el cromosoma X que provocan un deterioro progresivo e irreversible del sistema nervioso. Los padres y los abuelos de Lorenzo están sanos, mientras que la hermana de la madre tiene un hijo afectado por la misma enfermedad.

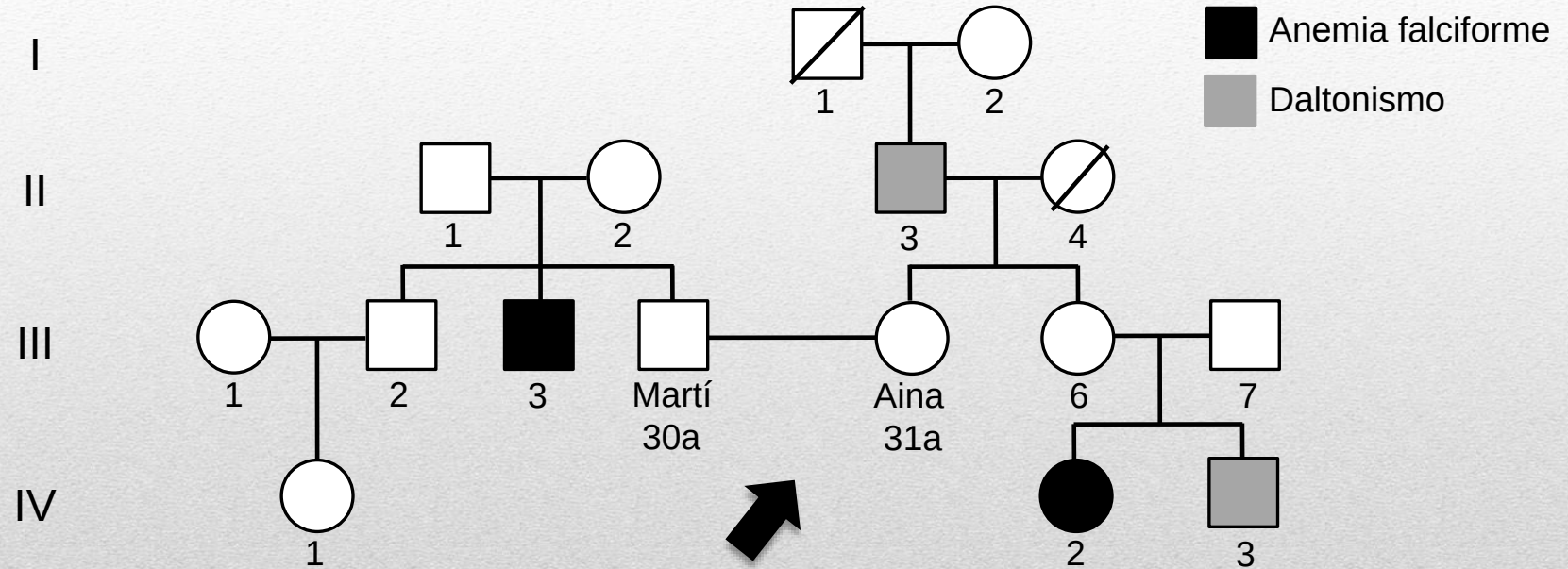
Caso 4: Lorenzo's Oil y adrenoleucodistrofia



a) ¿Qué patrón de herencia presenta el ALD?

b) Si Lorenzo hubiese tenido un hermano, ¿qué probabilidad habría de que estuviese afectado por esta enfermedad? ¿Y si hubiese tenido una hermana?

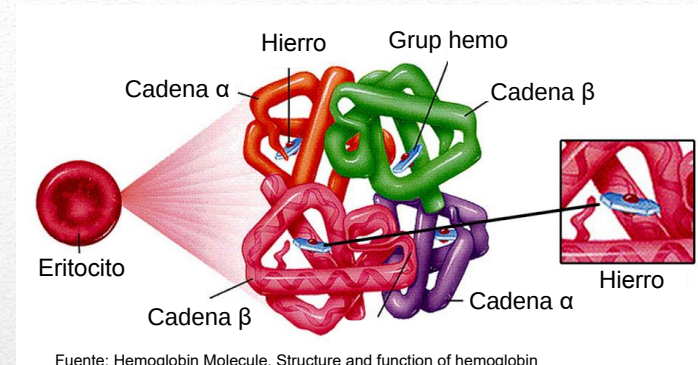
La familia de Aina y Martí



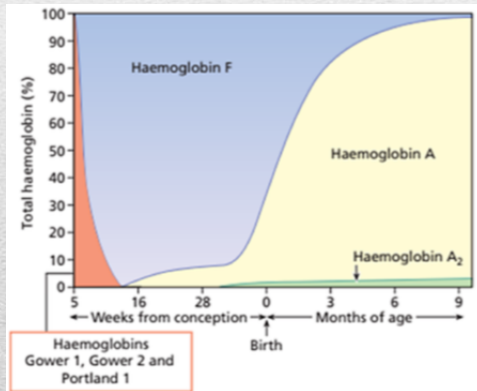
La hemoglobina (Hb)

Proteína que se encuentra dentro de los eritrocitos encargada de transportar el oxígeno hacia los tejidos.

La combinación de las cadenas de globinas da lugar a la formación de:



Fuente: Hemoglobin Molecule. Structure and function of hemoglobin
es.slideshare.net/asifzeb2/structure-and-function-of-hemoglobin/9)(https://



Fuente: <https://www.seqc.es/download/tema/13/4413/803351306/2167177/cms/tema-5-diagnostico-diferencial-de-las-hemoglobinopatias.pdf>

HbF

- 2 cadenas α y 2 cadenas γ
- Mayoritaria en la etapa fetal, después representa <1%

HbA

- 2 cadenas α y 2 cadenas β
- A partir de los 6 meses, 85-98%

HbA₂

- 2 cadenas α y 2 cadenas δ
- Minoritaria (2,5-3,5%)

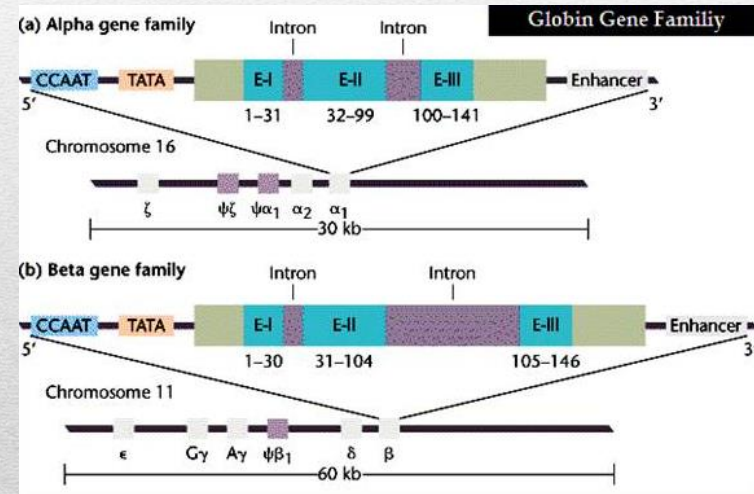
Hemoglobinopatías

Grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva que afectan a los genes de las cadenas de globina de la molécula de Hb.

- 7% población mundial portadora
- >500.000 neonatos afectados

Talasemias:
alteración cuantitativa

**Hemoglobinas
variantes:** alteración
estructural



Fuente: https://www.mun.ca/biology/scarr/Globin_gene_families.html

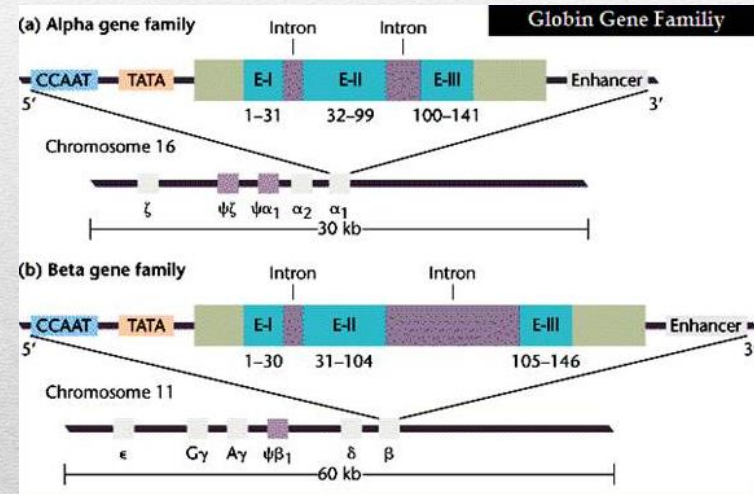
Hemoglobinopatías

Grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva que afectan a los genes de las cadenas de globina de la molécula de Hb.

- 7% población mundial portadora
- >500.000 neonatos afectados

Talasemias:
alteración cuantitativa

**Hemoglobinas
variantes:** alteración
estructural



Fuente: https://www.mun.ca/biology/scarr/Globin_gene_families.html

Talasemias

Mutación genética en los genes de las cadenas de globina



Disminución o ausencia de la síntesis de una o más cadenas de globina



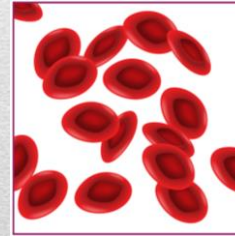
Reducción de la formación de Hb de las que forman parte (aumento de las otras Hb)



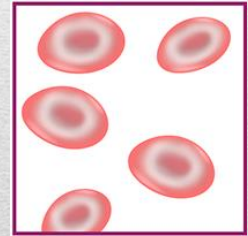
Eritrocitos con menor contenido de Hb

α - y β -talasemias
(mayoritarias)

Glóbulos rojos normales



Glóbulos rojos talasémicos



Fuente: <https://imaratx.com/our-programs/>

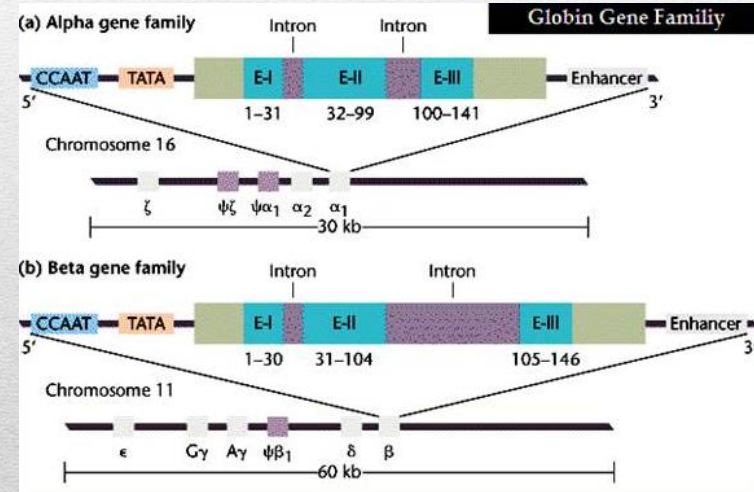
Hemoglobinopatías

Grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva que afectan a los genes de las cadenas de globina de la molécula de Hb.

- 7% población mundial portadora
- >500.000 neonatos afectados

Talasemias:
alteración cuantitativa

**Hemoglobinas
variantes:** alteración
estructural



Fuente: https://www.mun.ca/biology/scarr/Globin_gene_families.html

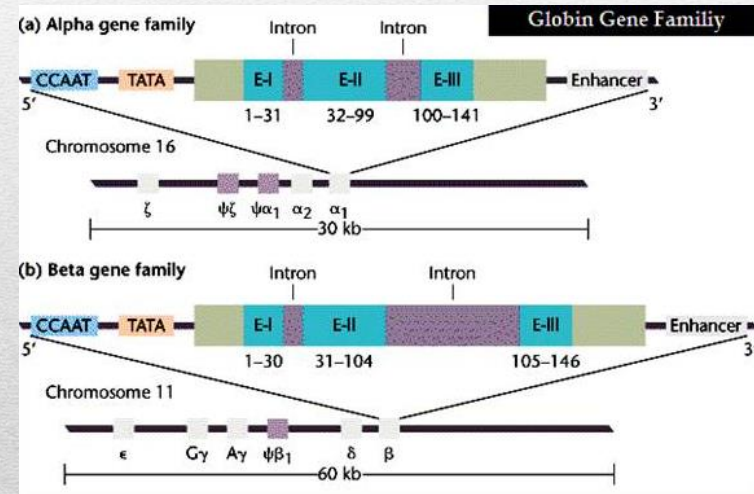
Hemoglobinopatías

Grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva que afectan a los genes de las cadenas de globina de la molécula de Hb.

- 7% población mundial portadora
- >500.000 neonatos afectados

Talasemias:
alteración cuantitativa

**Hemoglobinas
variantes:** alteración
estructural



Fuente: https://www.mun.ca/biology/scarr/Globin_gene_families.html

Hemoglobinas variantes

Más de 1.200 variantes estructurales de la Hb descritas, principalmente debido a un cambio de aminoácido que puede alterar las características físico-químicas.

- Hemoglobina S (HbS)
- HbC
- HbD
- HbE
- Hb Lepore

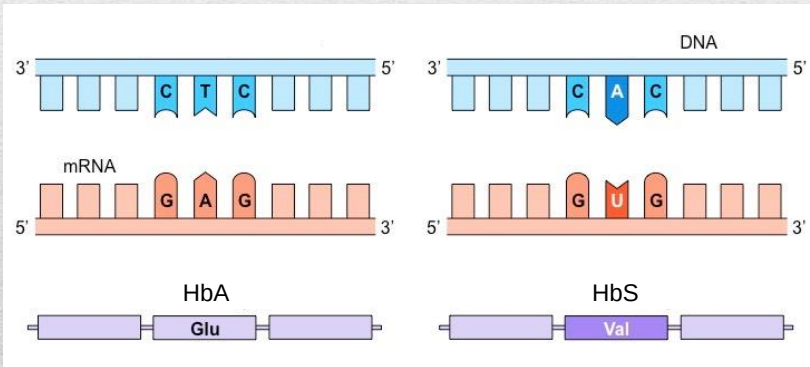


Fuente: <https://www.fi.edu/heart/red-blood-cells>

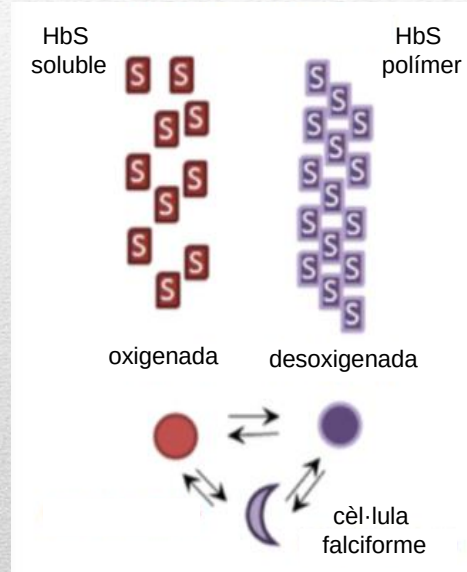
Hemoglobina S

La hemoglobinopatía más frecuente del mundo es la causada por la HbS.

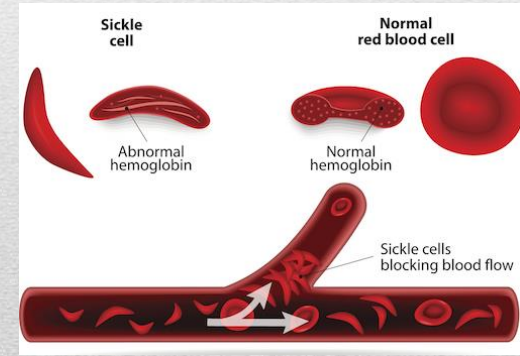
HBB:p.Glu6Val



Fuente: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-3-genetics/31-genes/mutations.html>



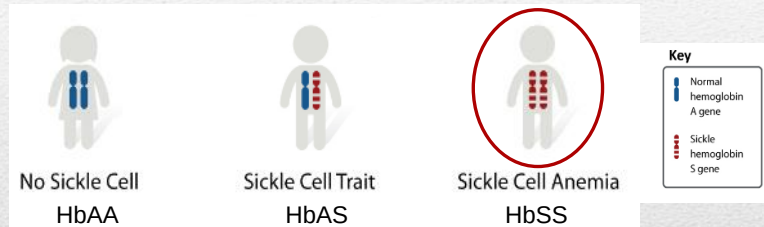
Fuente: <https://www.seqc.es/download/tema/13/4413/803351306/2167177/cms/tema-5-diagnostico-diferencial-de-las-hemoglobinopatias.pdf/>



Fuente: <https://www.augusta.edu/centers/blood-disorders/sickle-cell/about.php>

Anemia falciforme (Sickle cell)

Enfermedad autosómica recesiva. Los dos genes *HBB* afectados.

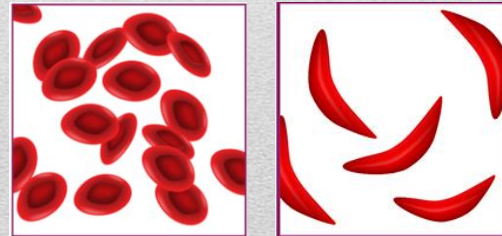


Fuente: https://twitter.com/locum_pro/status/1273925592505880576?lang=hi

**Anemia
falciforme**

Síntomas durante el 1º año de vida:

- Células falciformes
- Anemia y cansancio
- Abultamiento de manos y pies
- Infecciones repetidas
- Dolor agudo y crónico
- Acontecimientos vaso-oclusivos
- Sepsis, accidentes cerebrovasculares o hipertensión pulmonar

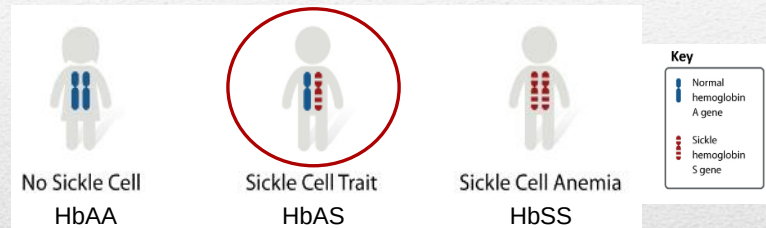


Fuente: <https://imaratx.com/our-programs/>

Anemia falciforme (Sickle cell)

Enfermedad autosómica recesiva. Los dos genes *HBB* afectados.

Fuente: https://twitter.com/locum_pro/status/1273925592505880576?lang=hi

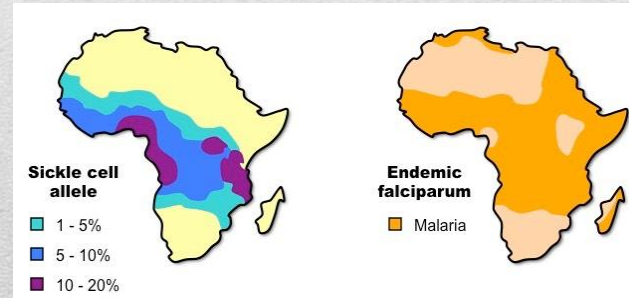


**Rasgo de
células
falciformes**



Individuos heterocigotos o (HbAS):

- No presentan síntomas, pero tienen algunos eritrocitos en forma falciforme
- Confiere protección contra la malaria
- Muy frecuente en África, debido a la elevada incidencia de malaria



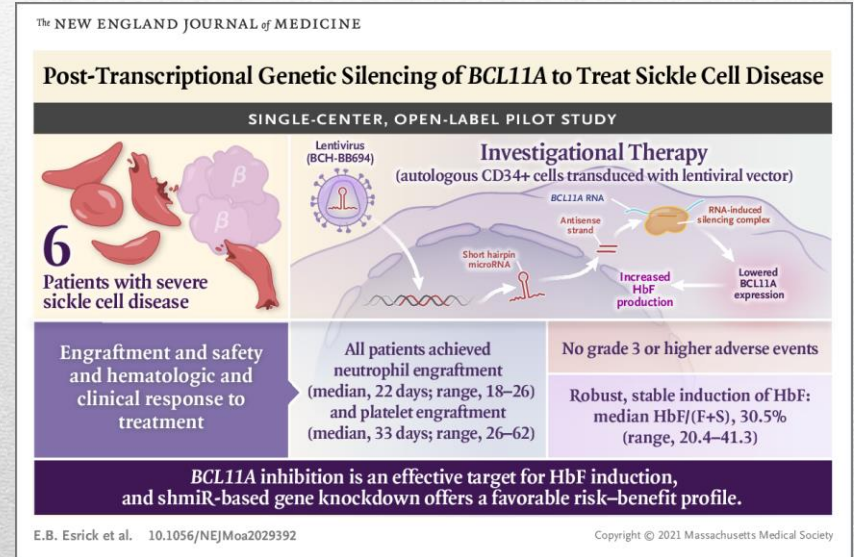
Fuente: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-3-genetics/31-genes/sickle-cell-versus-malaria.html>

Tratamiento

Única cura por la anemia falciforme: trasplante de médula ósea o células madre.

Tratamientos para los distintos síntomas:

- Analgésicos
- Antibióticos
- Vacunas infantiles
- Hidroxiurea
- Transfusiones sanguíneas



Bioética: acuerdo/desacuerdo

Seguros privados de salud
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)



Bioética: acuerdo/desacuerdo

Seguros privados de salud
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)



Bioética: acuerdo/desacuerdo

Seguros privados de salud
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)





Diagnóstico de anemia falciforme

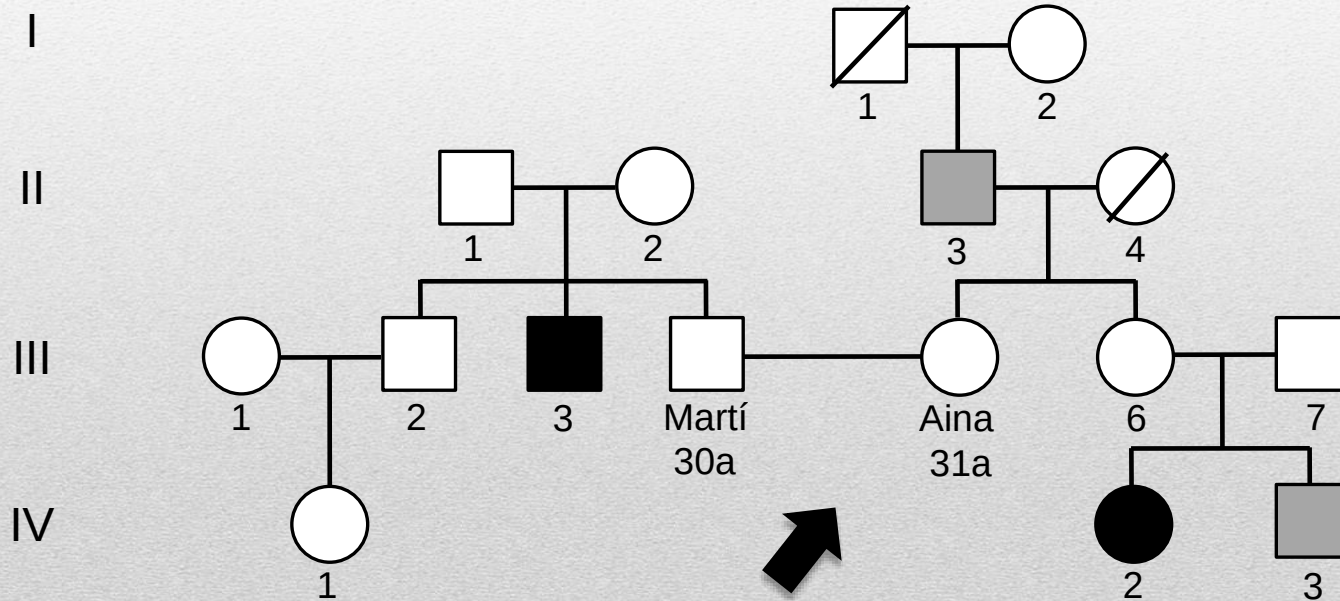
Práctica para realizar en el laboratorio

Mar Costa Roger



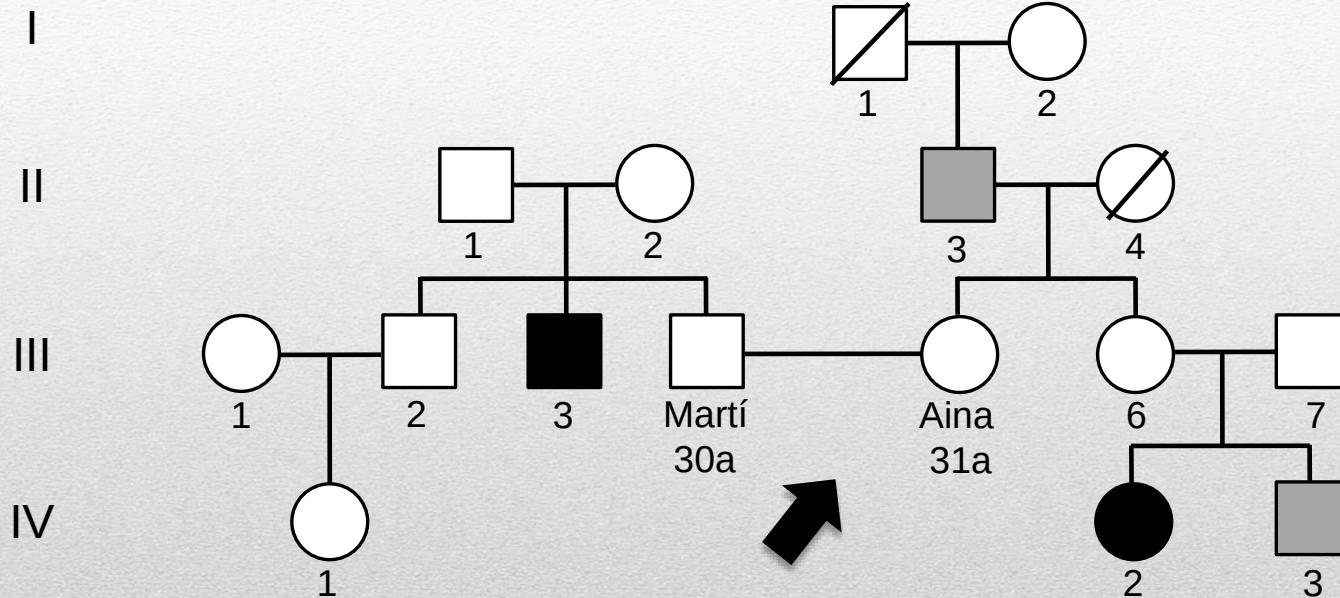
Caso clínico: ¿eres asesor/a genético/a!

Acuden a la consulta del Servicio de Genética del Hospital Vall de Hebron Martí (III.3) y Aina (III.4), una pareja de 30 y 31 años, respectivamente. Te explican que tanto el hermano de Martí (III.2) como la sobrina de Aina (III.2) sufren anemia falciforme.



Caso clínico: ¿eres asesor/a genético/a!

¿Cuál crees que es la pregunta clave que te harán Aina y Martí en la consulta?

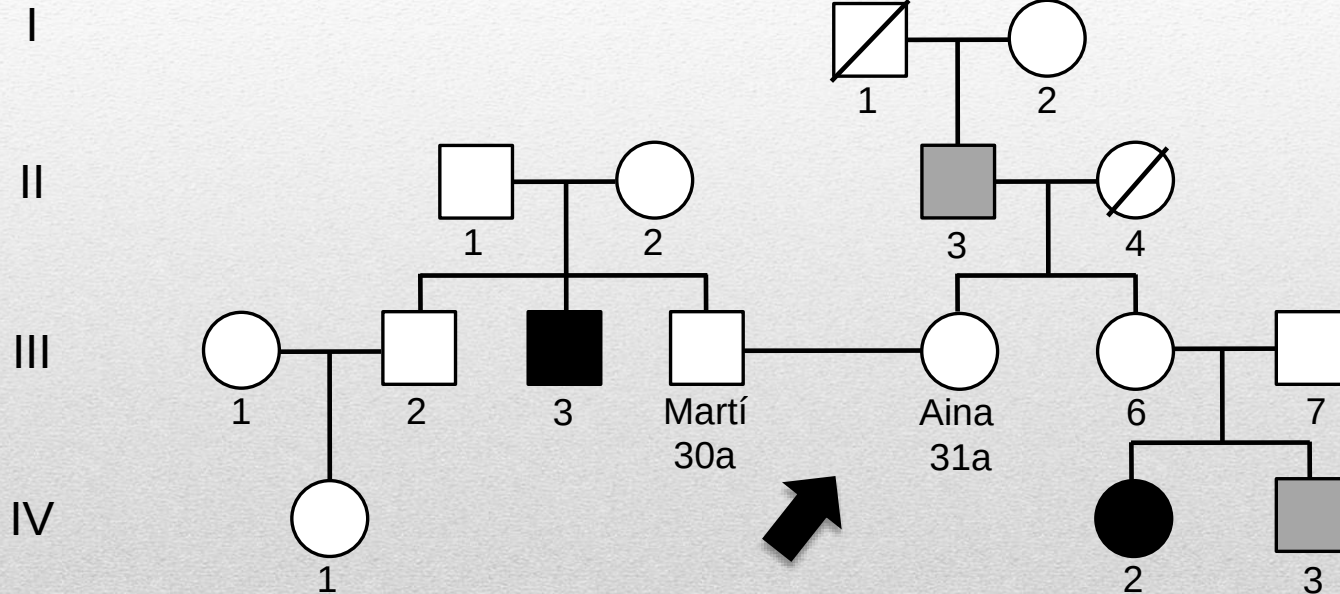


¿Qué probabilidad tenemos de tener un hijo afectado de anemia falciforme?



Caso clínico: cálculo riesgo empírico

¿Cuál es el genotipo de la familia de Aina y Martí?



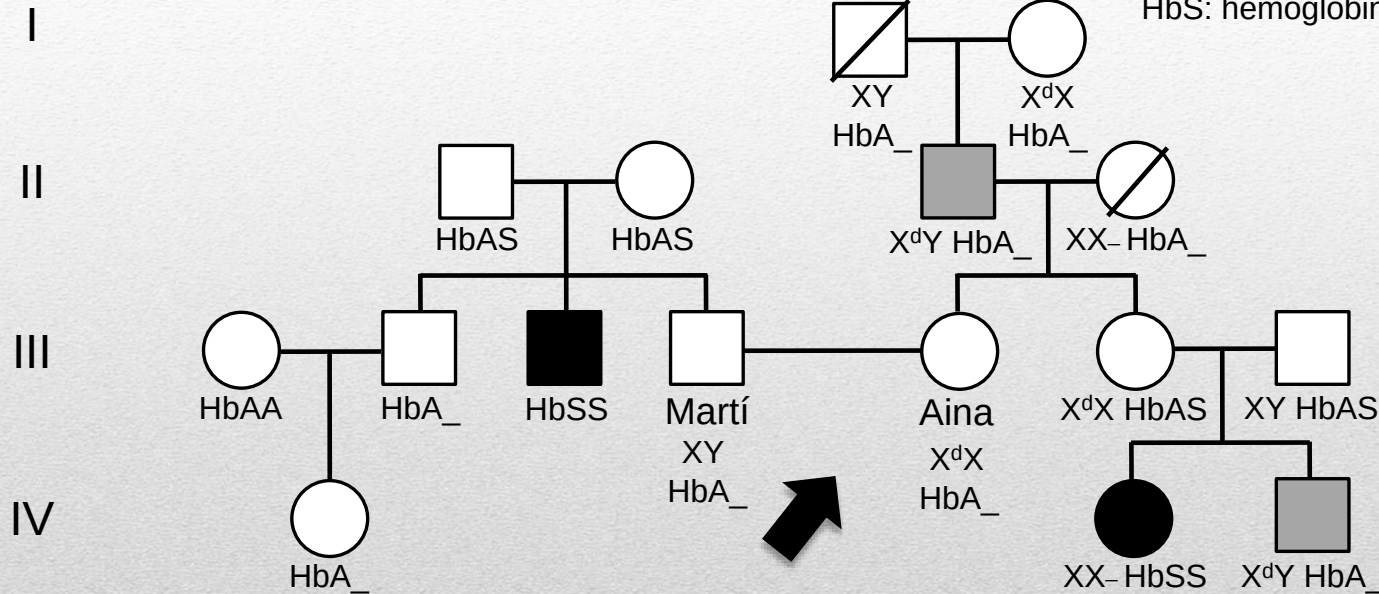
Caso clínico: cálculo riesgo empírico

¿Cuál es el genotipo de la familia de Aina y Martí?

X^d: daltonismo

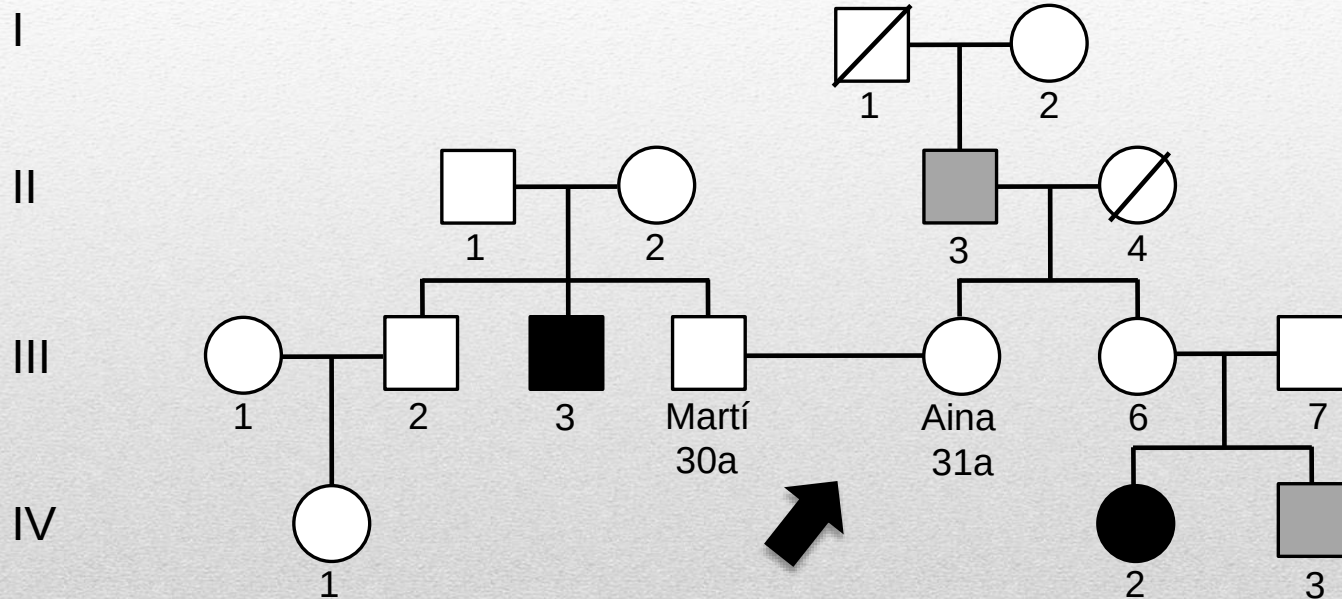
HbA: hemoglobina normal

HbS: hemoglobina alterada (S)



Caso clínico: cálculo riesgo empírico

¿Cuál es la probabilidad de tener un hijo afecto por anemia falciforme? ¿Y por daltonismo?



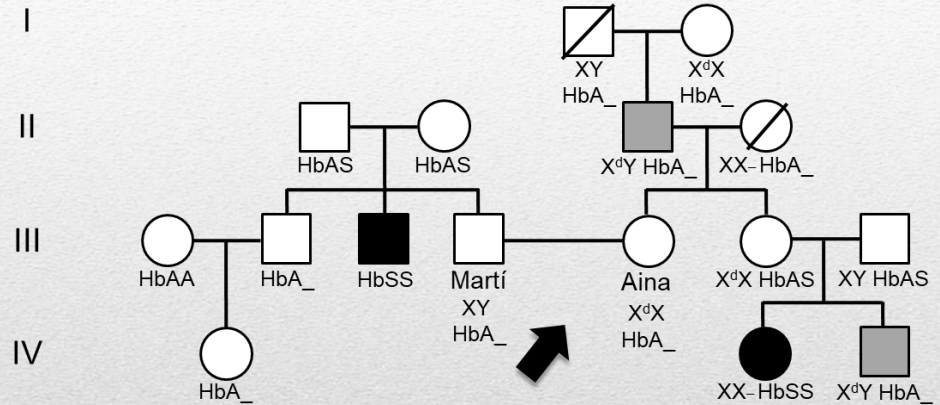
Caso clínico: cálculo riesgo empírico

Probabilidad de que Martí sea portador: $2/3$

Probabilidad de que Aina sea portadora: $1/2$

Probabilidad de que el posible hijo reciba los dos alelos mutados: $1/4$

Probabilidad de que Aina y Martí tengan un hijo afecto: $2/3 \cdot 1/2 \cdot 1/4 = 1/12$



Objetivos

¿Qué probabilidad tienen Martí y Aina de tener un hijo afecto de anemia falciforme?



- Familiarizarse con la anemia falciforme y las hemoglobinopatías
- Conocer el funcionamiento de la cromatografía
- Relacionar los resultados de la cromatografía con el tipo de hemoglobina
- Aprender el proceso que se podría llevar a cabo en una consulta de asesoramiento genético



Hipótesis y predicciones

Contestad estas preguntas de manera individual, y posteriormente, las pondremos en común con toda la clase.



¿Cómo podríamos identificar los genotipos relacionados con la anemia falciforme?

¿Qué miembros de la familia se tendrían que analizar?

Diseño del experimento

Kit de Cromatografía de exclusión por tamaño de Bio-Rad.



Fuente: <https://www.bio-rad.com/es-es/product/size-exclusion-chromatography-kit?ID=7d8fb923-21a1-44ab-9077-a81c022cd6e8>

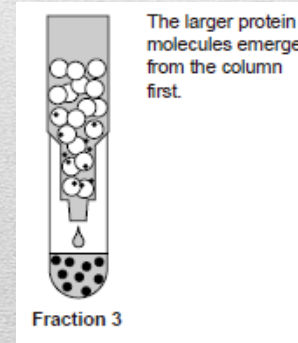
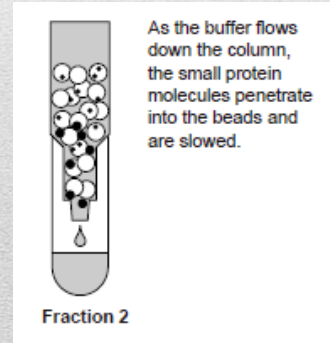
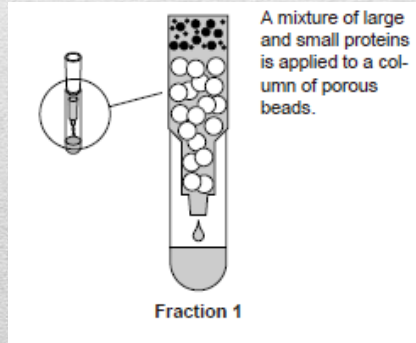
HBB:p.Glu6Val

Cambio de solubilidad

Cambio de **tamaño**: Glu 147,3 g/mol – Val 117,15 g/mol

HbA tendrá un peso superior en la HbS

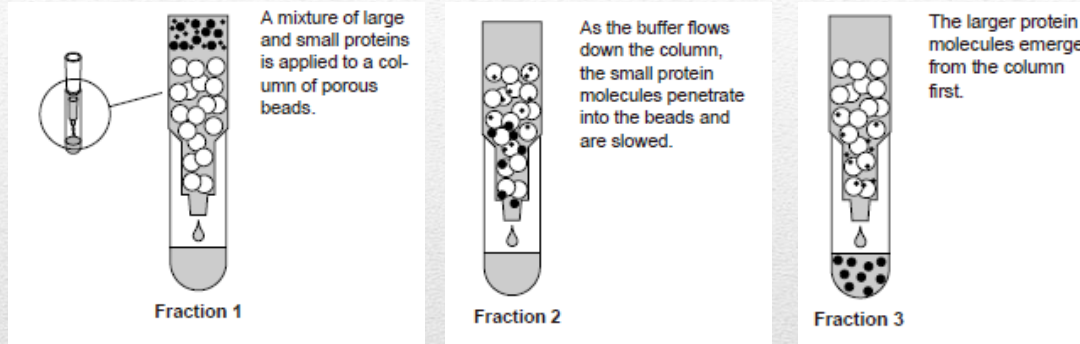
Cambio de **color**: HbA rojo marronoso y HbS rosada



¿Qué resultados esperas obtener en función del tipo de Hb y por qué?

Diseño del experimento

Kit de Cromatografía de exclusión por tamaño de Bio-Rad.



Fuente: PowerPoint Presentation for Educational Use de la página del producto de Bio-Rad.

¿Qué resultados esperas obtener en función del genotipo?

HbAA No habrá separación, todo de color rojo marronoso

HbAS Habrá separación, una fracción de color rojo marronoso y otra rosada

HbSS No habrá separación, todo de color rosado

Lista de material necesario

Imagina que eres el/la técnico/a del laboratorio de Genética y tienes que procesar las muestras de Aina y Martí. Para empezar, dividíos en parejas. Cada grupo tiene que tener:

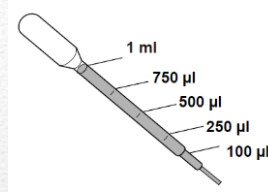
- 12 tubos de recogida
- 1 columna Poly-Prep
- 1 tapón par la columna
- 2 pipetas (1 ml)
- 1 soporte para los tubos*
- 1 rotulador permanente*

Material que tendrá el/la profesor/a:

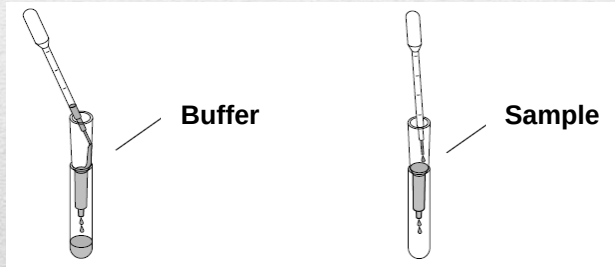
- Muestras (cada grupo debe realizar una muestra)
 - Buffer para las columnas
-

Consejos para la práctica

1. Graduación de las pipetas



2. Aplicar el buffer y la muestra cuidadosamente. ¡NO TOCAR LA SUPERFICIE SUPERIOR!



Al aplicar el buffer, se tiene que hacer poniendo la punta de la pipeta tocando la pared de la columna.

Al aplicar la muestra, se tiene que soltar la gota colocando la pipeta sobre la columna, pero sin llegar a tocarla.

3. El tapón de la columna no se tiene que girar, sino arrancar.

4. Colocar la columna suavemente en los diferentes tubos de recogida. Mover la columna lo menos posible, solo cuando sea necesario.

Interpretación y comunicación de los resultados

Contestad a las actividades en grupos de 4 personas (cada pareja ha analizado una muestra diferente).

	Aina	Martí
Resultado		
Genotipo deducido		

Preparad una teatralización de la consulta de asesoramiento genético a la que acuden Aina y Martí para saber los resultados y aclarar algunas dudas.

Interpretación y comunicación de los resultados

Contestad a las actividades en grupos de 4 personas (cada pareja ha analizado una muestra diferente).

	Aina	Martí
Resultado	Fracciones con colores diferentes (rojo marronoso y rosa), indicando que presentan los dos tipos de hemoglobina.	
Genotipo deducido	HbAS	HbAS

Preparad una teatralización de la consulta de asesoramiento genético a la que acuden Aina y Martí para saber los resultados y aclarar algunas dudas.

Opciones reproductivas

En la sesión de asesoramiento genético también se suelen discutir las opciones reproductivas.

Diagram illustrating three reproductive options, each with a red label box and a white description box connected by a red line:

- Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

Donación de gametos

Adopción

¿Qué adaptaciones creéis que hemos hecho para llevar a cabo esta práctica?



En realidad...

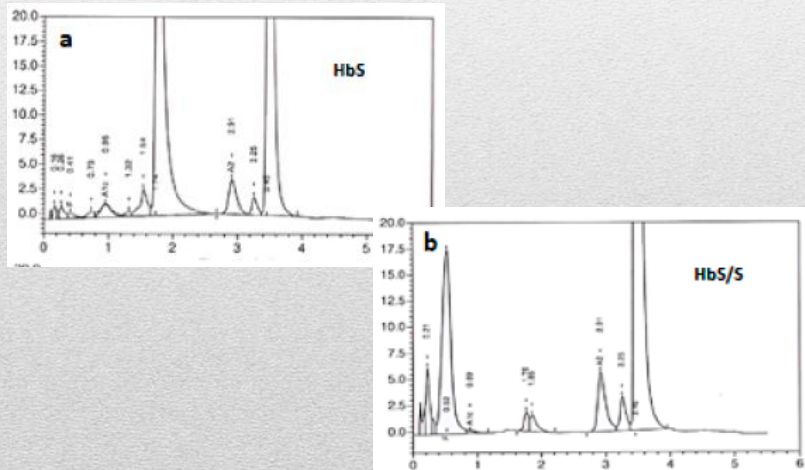
La diferencia de tamaño entre la HbA y HbS es muy pequeña (medida entre dos aminoácidos), y no podríamos separarlas con este tipo de cromatografía.

HbA	HbS
Hemoglobina (bovina)	Vitamina B12
65.000 daltons	1.350 daltons
Rojo marronoso (grupo hemo)	Rosada

En realidad...

Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de intercambio iónico. Técnica para detectar las diferentes fracciones de Hb humanas.

Las diferentes Hb quedaron retenidas más o menos tiempo en la columna en función de su interacción iónica.



¿Alguna pregunta?



¡Gracias y buen trabajo como científicos/científicas!

