

Herència i anèmia falciforme

Mar Costa Roger



Cas clínic: ets assessor/a genètic/a!

Imagina que ets assessor/a genètic del Servei de Genètica de l'Hospital Vall d'Hebrón i venen a la consulta l'Aina i en Martí, una parella de 31 i 30 anys, respectivament. El motiu pel qual venen a la consulta és que s'estan plantejant tenir fills, però estan preocupats pels seus antecedents familiars. Per part d'en Martí, t'expliquen que té 2 germans, un dels quals pateix **anèmia falciforme**. L'altra germà té parella i una filla sana. Els seus pares també són aparentment sans. Per part de l'Aina, et diuen que el seu pare té **daltonisme** i que malauradament la seva mare va morir d'un accident de cotxe farà uns anys.

L'àvia paterna encara és viva, i és aparentment sana. A més, l'Aina té una germana que ha tingut 2 fills, la filla petita afecta d'anèmia falciforme i el fill gran amb daltonisme. Per tant, tant el germà del Martí com la neboda de l'Aina pateixen anèmia falciforme, mentre que el pare i el nebot de l'Aina tenen daltonisme.



Cas clínic: ets assessor/a genètic/a!

Preguntes inicials per a respondre primer individualment i després en grup:



Han fet bé d'anar a un Servei de Genètica?

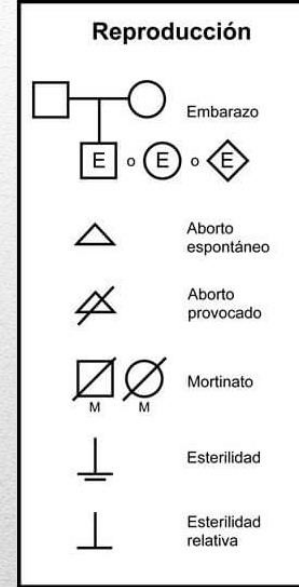
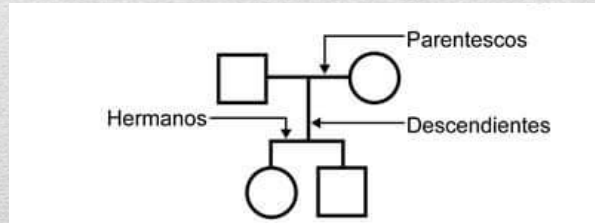
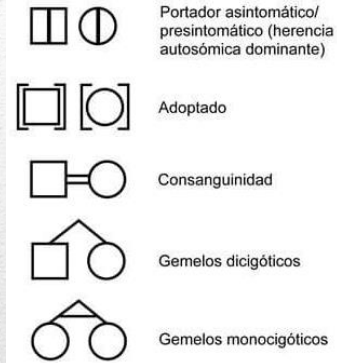
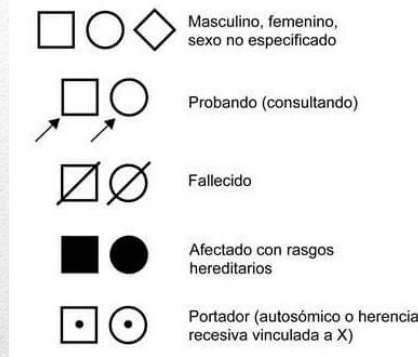


Com sabem que es tracta d'una malaltia hereditària?

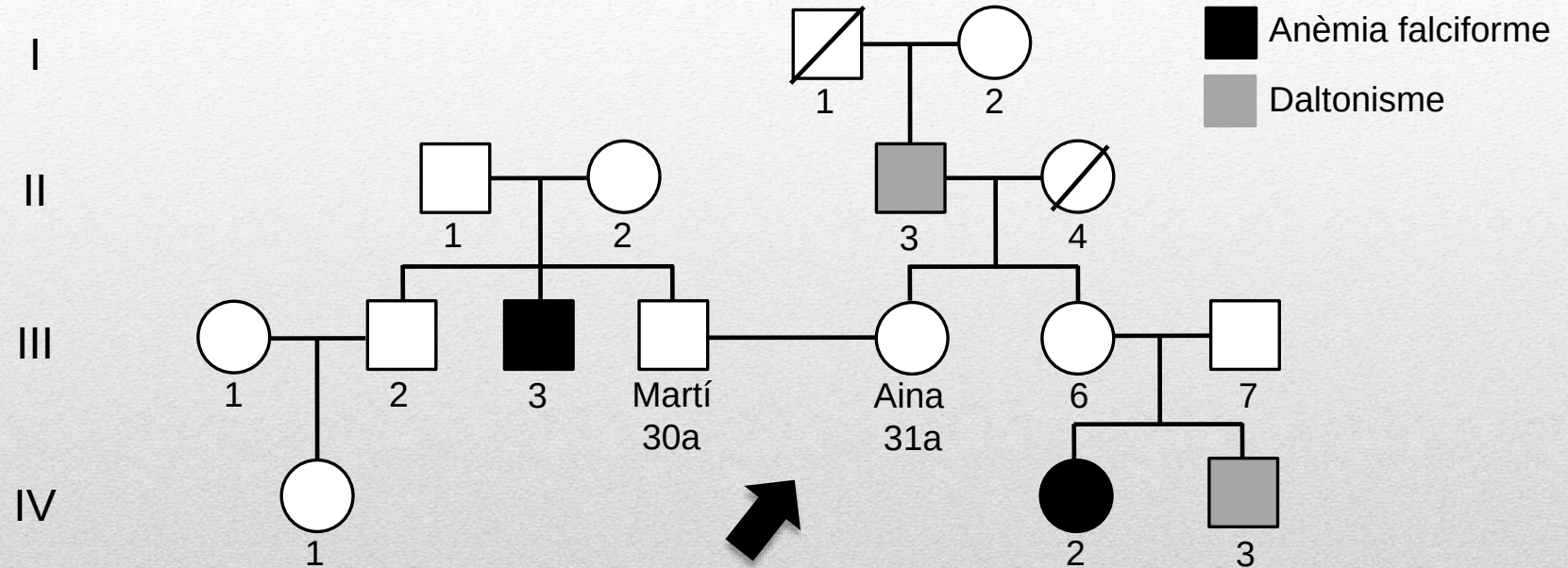


Quin és el paper d'un/a assessor/a genètic/a?

Construcció d'un pedigrí



Construcció d'un pedigrí



Com podem saber el tipus d'herència?

4 casos clínics (en grups)

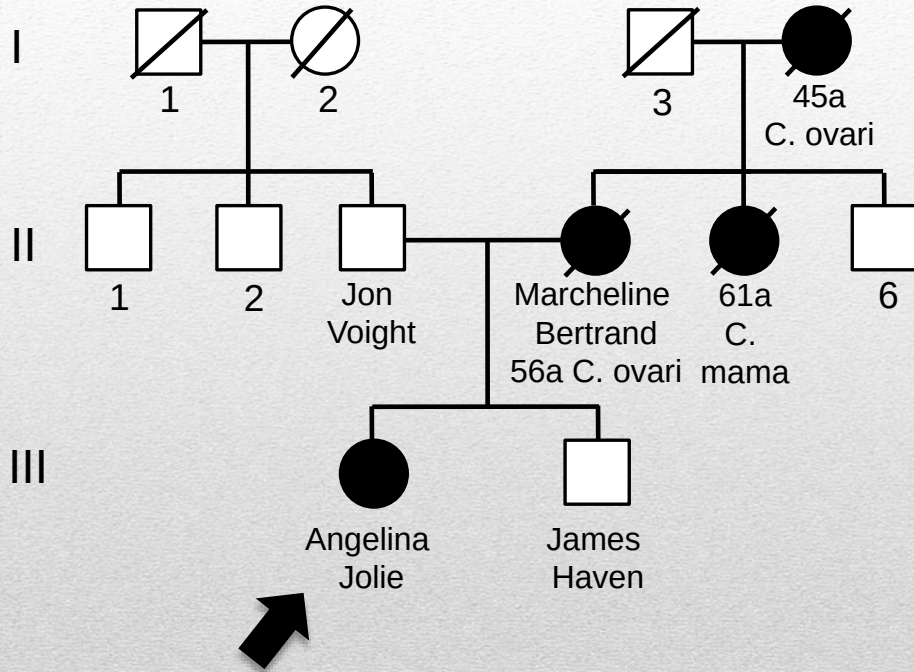
Cas 1: Càncer de mama i *BRCA1*



L'any 2013 l'actriu nord-americana Angelina Jolie va fer públic que s'havia sotmès a una doble mastectomia preventiva després de conèixer que tenia una mutació al gen *BRCA1*. Dos anys després es va sotmetre a una histerectomia (extirpació de l'úter, els ovaris i les trompes de Falopi). La seva mare i la seva àvia materna van morir de càncer d'ovari als 56 i 45 anys, respectivament. A més, la seva tieta materna sabia que tenia el mateix gen *BRCA1* defectuós i va morir de càncer de mama als 61 anys.

Hi ha càncers que tenen un component hereditari, com és el cas de la família de l'Angelina Jolie. Un dels més freqüents és el càncer de mama i ovari produït per mutacions en el gen *BRCA1*, localitzat en el cromosoma 17. Aquest gen és un gen supressor de tumors que quan és defectuós augmenta les probabilitats de patir **càncer de mama** en un 70% i **càncer d'ovari** en un 45%.

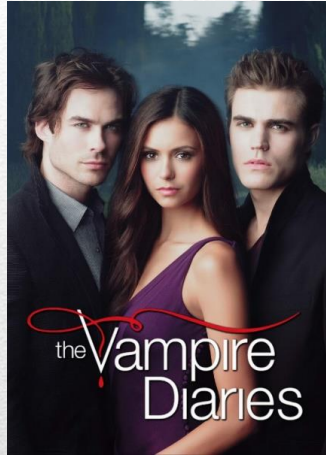
Cas 1: Càncer de mama i *BRCA1*



a) Quin patró d'herència presenta aquesta susceptibilitat a patir càncer de mama i/o ovari?

b) Si l'Angelina Jolie (III.1) hagués tingut dos germans (o germanes) més, quina seria la probabilitat que tots dos haguessin heretat la mutació al gen *BRCA1*?

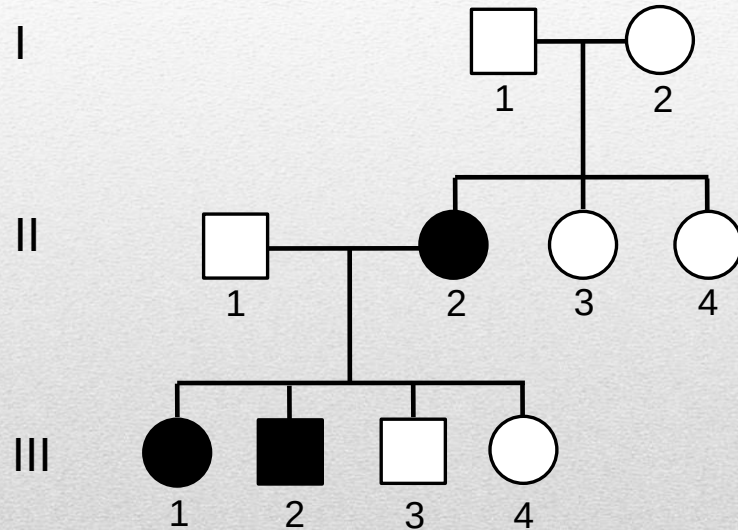
Cas 2: Malaltia de Günther i vampirisme



En l'actualitat, hi ha moltes sèries o pel·lícules, com *The Vampire Diaries* o *Twilight*, on apareixen vampirs. L'any 1985 el bioquímic canadenc David Dolphin va proposar una explicació científica pel vampirisme.

Dolphin va observar que el fenotip dels individus afectats per la **malaltia de Günther** (o porfíria eritropoètica congènita) i la descripció dels vampirs en la literatura era molt similar. Aquests pacients eren alts i prims, amb les dents llargues i punxegudes i a més, la llum solar els danya greument la pell. La malaltia de Günther està causada per mutacions en el gen *UROS*, situat en el cromosoma 10.

Cas 2: Malaltia de Günther i vampirisme



- a) Quin patró d'herència presenta la malaltia de Günther?
- b) Si els individus II.1 i II.2 tenen dos descendents més, quina és la probabilitat que tots dos estiguin afectats per la malaltia de Günther?

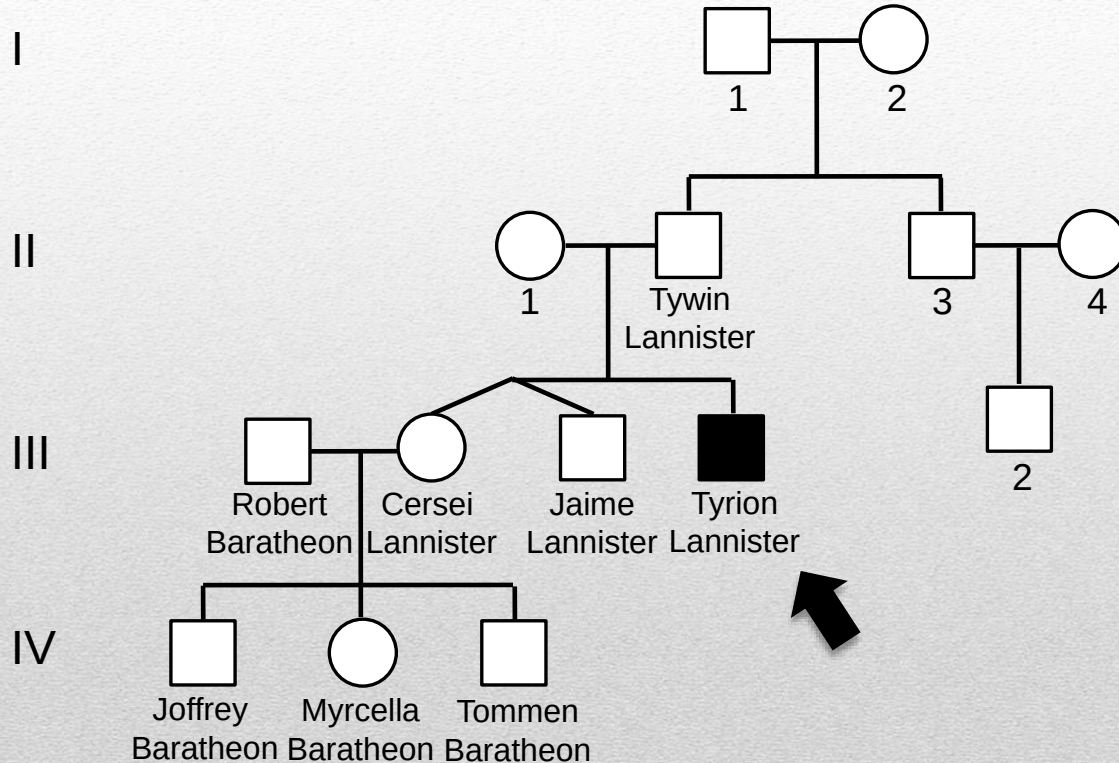
Cas 3: Tyrion Lannister i acondroplàsia



La Casa Lannister està formada per persones altes i majoritàriament esveltes. Tot i així, entre els seus descendents es troba en Tyrion Lannister, el qual pateix enanisme. La principal causa de l'enanisme és l'**acondroplàsia**, una malaltia genètica causada per mutacions en el gen *FGF3*, localitzat al cromosoma 4. A continuació es mostra el pedigrí de la Casa Lannister.

Font: https://twitter.com/got_tyion/status/341241076356636672

Cas 3: Tyrion Lannister i acondroplàsia

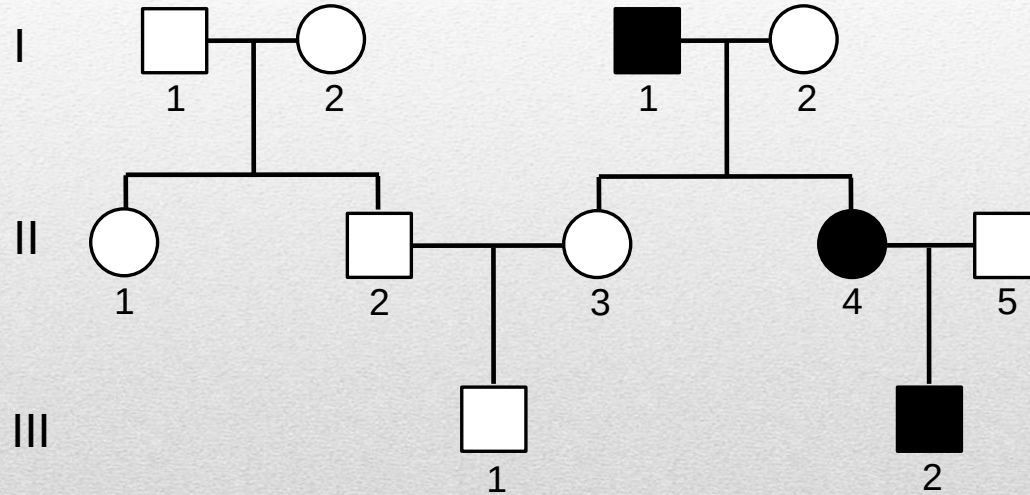


a) Quin patró d'herència presenta l'acondroplàsia?

b) Si en Tyrion Lannister tingués dos descendents amb una parella amb estatura normal, quina seria la probabilitat que els dos siguin afectes?

Cas 3: Tyrion Lannister i acondroplàsia

Pedigrí d'una família amb acondroplàsia

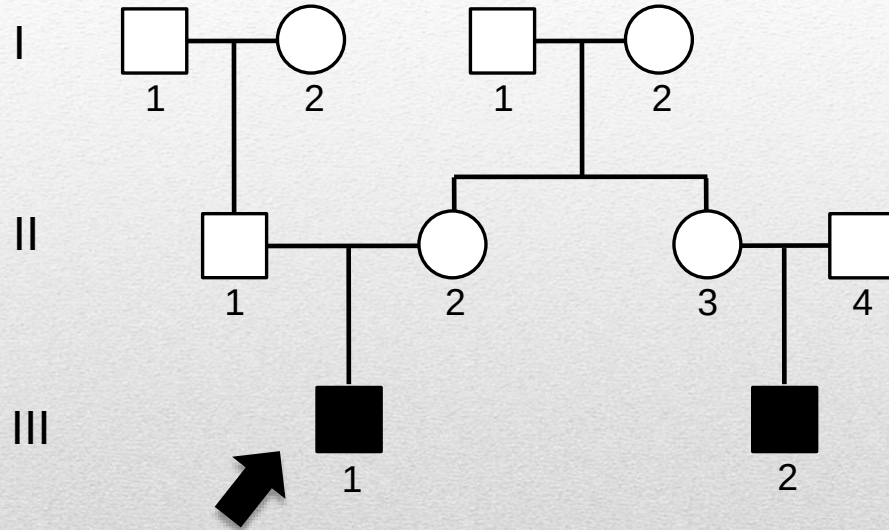


Cas 4: Lorenzo's Oil i adrenoleucodistròfia



L'any 1992 es va estrenar la pel·lícula *Lorenzo's Oil* (L'oli de la vida) de George Miller. El protagonista, en Lorenzo, és un nen afecte d'adrenoleucodistròfia (ALD), una malaltia hereditària degut a mutacions en el cromosoma X que provoquen un deteriorament progressiu i irreversible del sistema nerviós. Els pares i els avis d'en Lorenzo estan sans, mentre que la germana de la mare té un fill afectat per la mateixa malaltia.

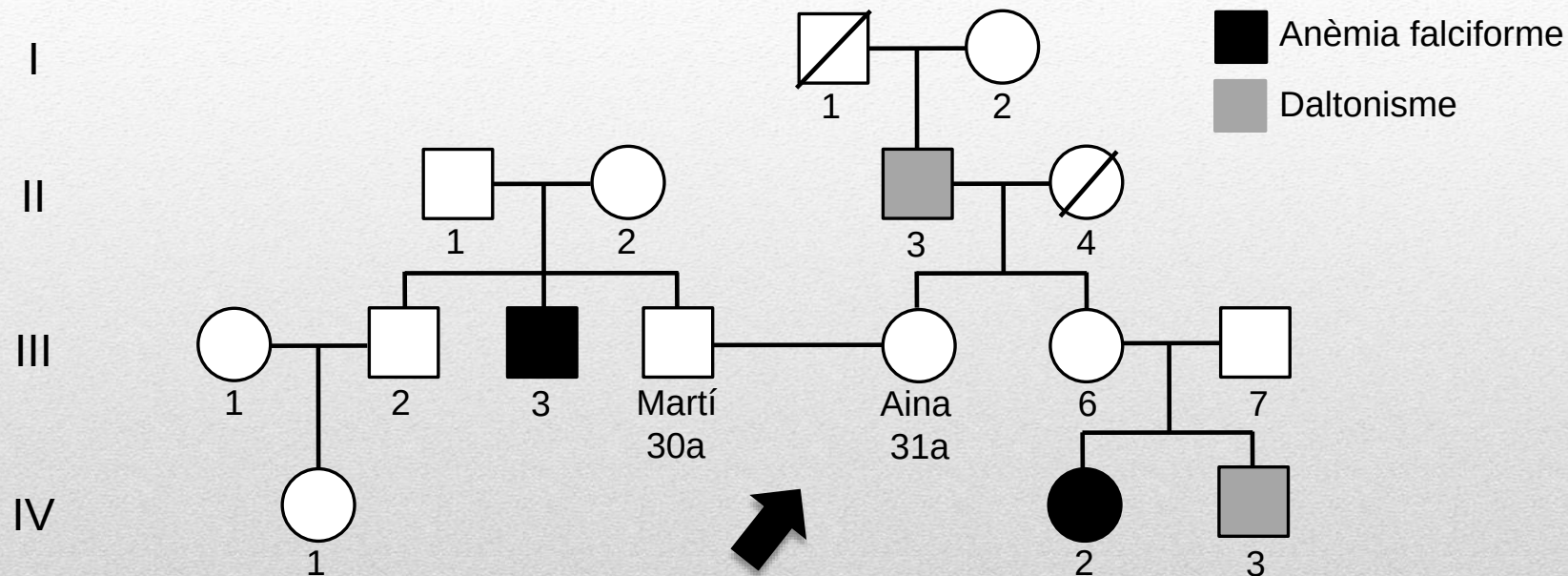
Cas 4: Lorenzo's Oil i adrenoleucodistrofia



a) Quin patró d'herència presenta l'ALD?

b) Si en Lorenzo hagués tingut un germà, quina probabilitat hagués tingut de ser afecte d'aquesta malaltia? I si hagués tingut una germana?

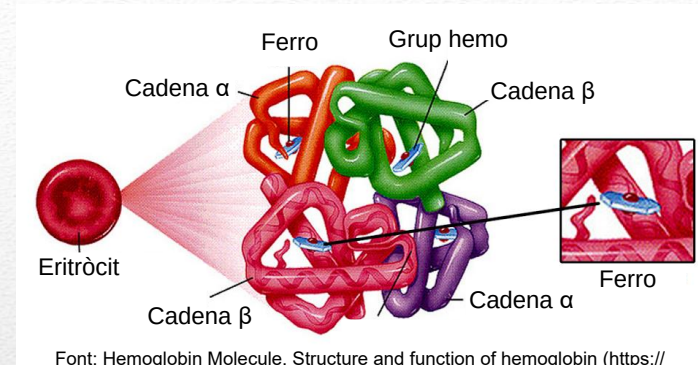
La família de l'Aina i en Martí



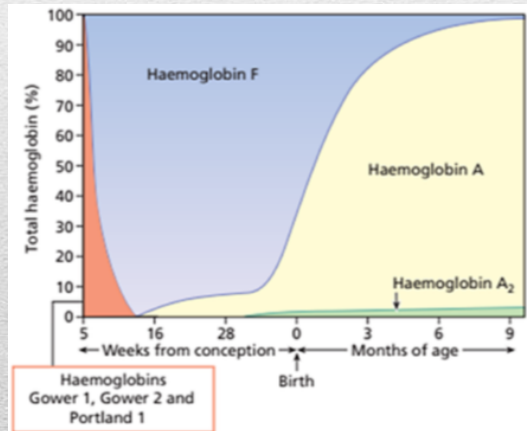
L'hemoglobina (Hb)

Proteïna que es troba dins dels eritròcits encarregada de transportar l'oxigen cap als teixits.

La combinació de les cadenes de globines dona lloc la formació de:



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



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

HbF

- 2 cadenes α i 2 cadenes γ
- Majoritària en l'etapa fetal, després representa <1%

HbA

- 2 cadenes α i 2 cadenes β
- A partir dels 6 mesos, 85-98%

HbA₂

- 2 cadenes α i 2 cadenes δ
- Minoritària (2,5-3,5%)

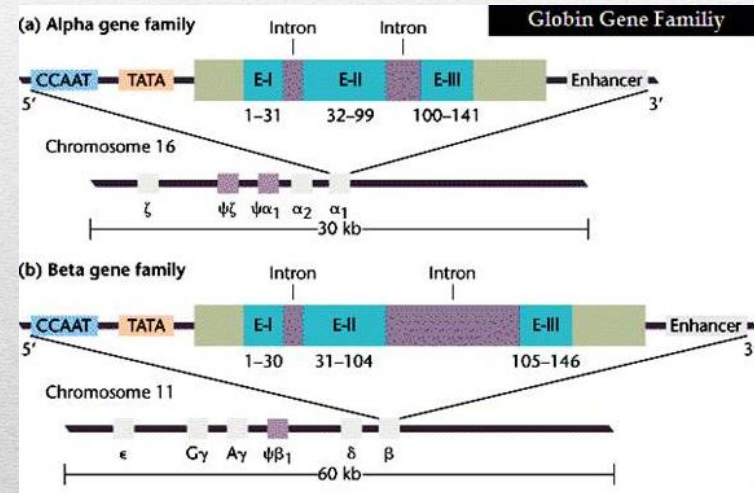
Hemoglobinopaties

Grup de malalties genètiques d'herència autosòmica recessiva que afecten els gens de les cadenes de globina de la molècula d'Hb.

- 7% població mundial portadora
- >500.000 nounats afectes

Talassèmies: alteració quantitativa

Hemoglobines variants: alteració estructural



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

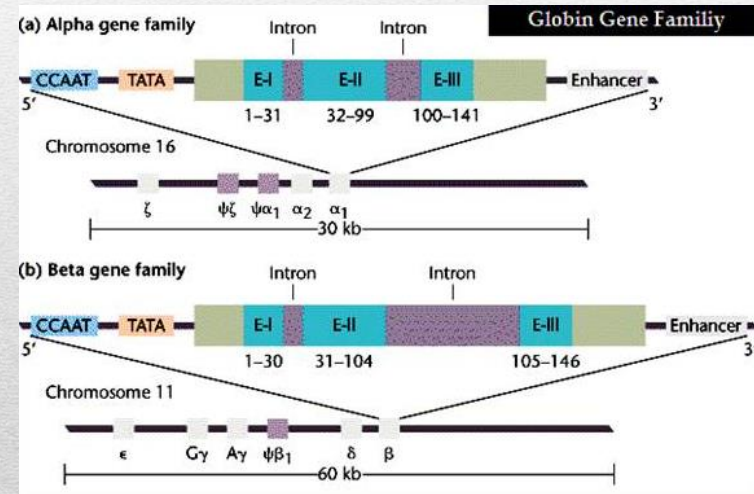
Hemoglobinopaties

Grup de malalties genètiques d'herència autosòmica recessiva que afecten els gens de les cadenes de globina de la molècula d'Hb.

- 7% població mundial portadora
- >500.000 nounats afectes

Talassèmies: alteració
quantitativa

Hemoglobines variants:
alteració estructural



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

Talassèmies

Mutació genètica en els gens de les cadenes de globina



Disminució o absència de la síntesi d'una o més cadenes de globina



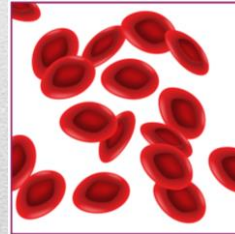
Reducció de la formació d'Hb de les que formen part (augment de les altres Hb)



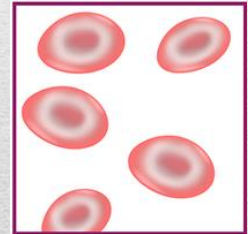
Eritròcits amb menor contingut d'Hb

α - i β -talassèmies
(majoritàries)

Glòbuls vermells normals



Glòbuls vermells talassèmics



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

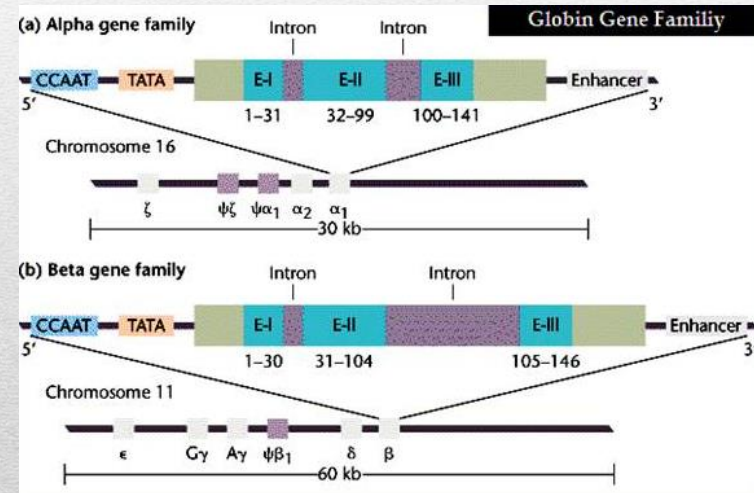
Hemoglobinopaties

Grup de malalties genètiques d'herència autosòmica recessiva que afecten els gens de les cadenes de globina de la molècula d'Hb.

- 7% població mundial portadora
- >500.000 nounats afectes

Talassèmies: alteració quantitativa

Hemoglobines variants: alteració estructural



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

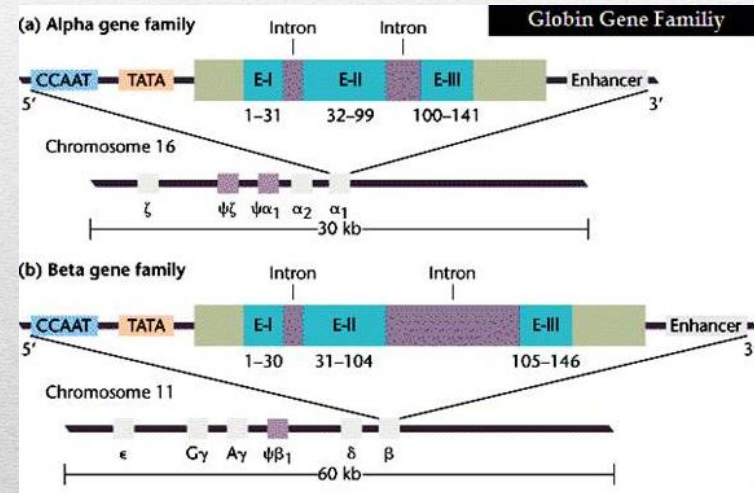
Hemoglobinopaties

Grup de malalties genètiques d'herència autosòmica recessiva que afecten els gens de les cadenes de globina de la molècula d'Hb.

- 7% població mundial portadora
- >500.000 nounats afectes

Talassèmies: alteració quantitativa

Hemoglobines variants: alteració estructural



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

Hemoglobines variants

Més de 1200 variants estructurals de l'Hb descrites, principalment a causa d'un canvi d'aminoàcid que pot alterar les característiques fisicoquímiques.

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

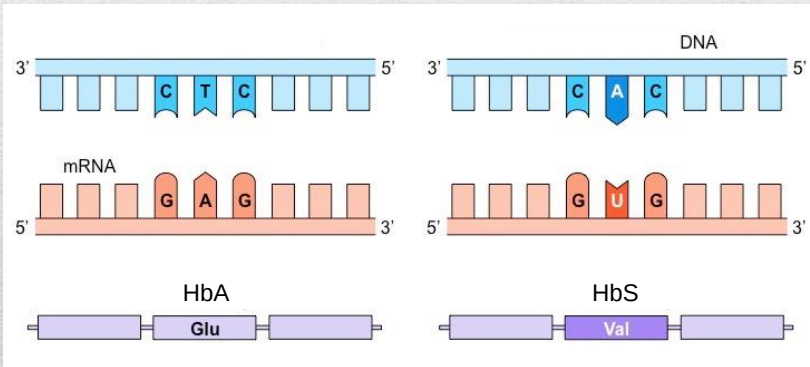


Font: <https://www.fi.edu/heart/red-blood-cells>

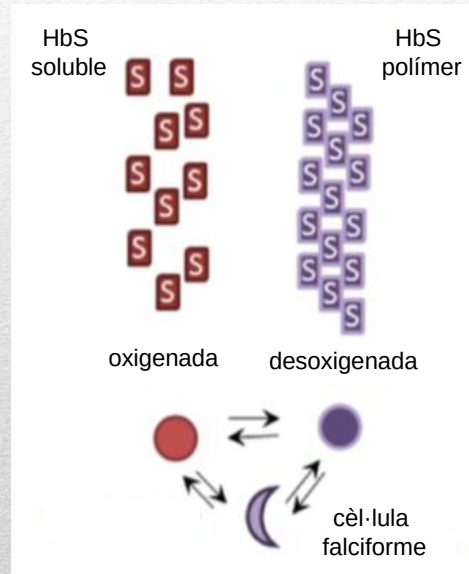
Hemoglobina S

L'hemoglobinopatia més freqüent del món és la causada per l'HbS.

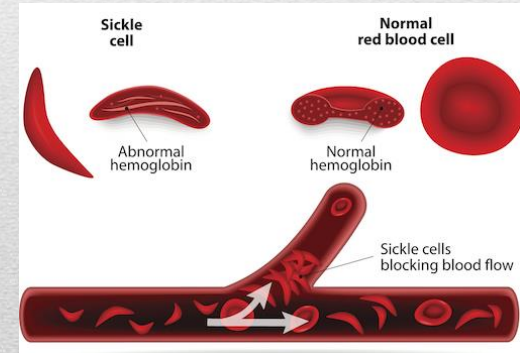
HBB:p.Glu6Val



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



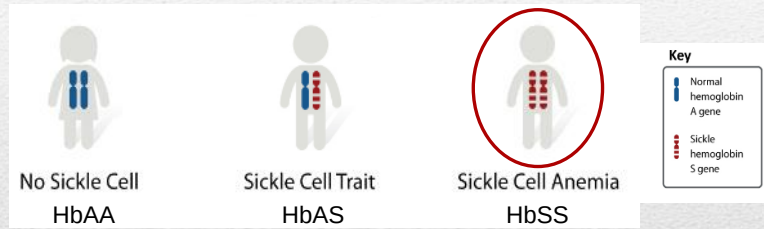
Font: <https://www.seqc.es/download/tema/13/4413/803351306/2167177/cms/tema-5-diagnostico-diferencial-de-las-hemoglobinopatias.pdf/>



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

Anèmia falciforme (Sickle cell)

Malaltia autosòmica recessiva. Els dos gens *HBB* afectats.

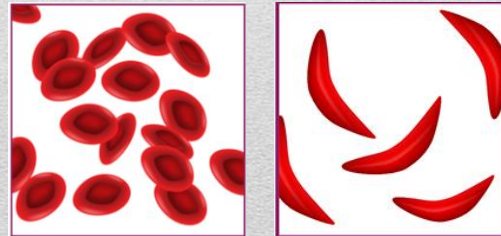


Font: https://twitter.com/locum_pro/status/1273925592505880576?lang=hi

**Anèmia
falciforme**

Síntomes durant el 1r any de vida:

- Cèl·lules falciformes
- Anèmia i cansament
- Inflor de mans i peus
- Infeccions repetides
- Dolor agut i crònic
- Esdeveniments vaso-oclusius
- Sepsis, accidents cerebrovasculars o hipertensió pulmonar

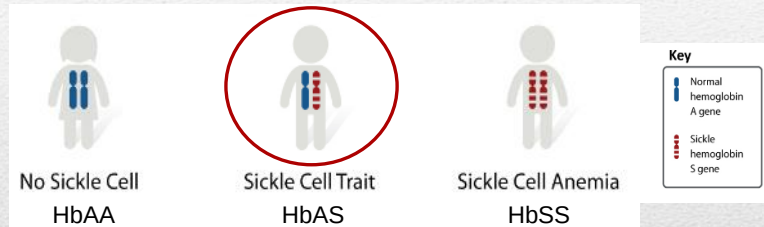


Font: <https://imaratx.com/our-programs/>

Anèmia falciforme (Sickle cell)

Malaltia autosòmica recessiva. Els dos gens *HBB* afectats.

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

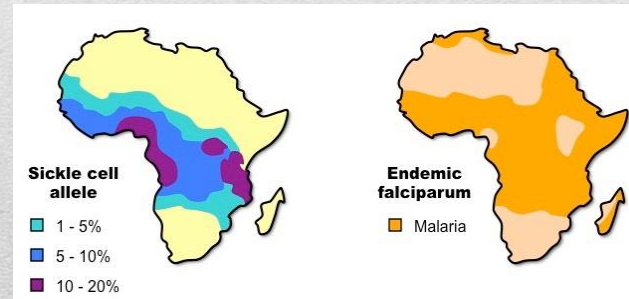


**Tret de cèl·lules
falciformes**



Individus heterozigots (HbAS):

- No presenten símptomes, però tenen alguns eritròcits en forma falciforme
- Confereix protecció contra la malària
- Molt freqüent a l'Àfrica, per l'elevada incidència de malària



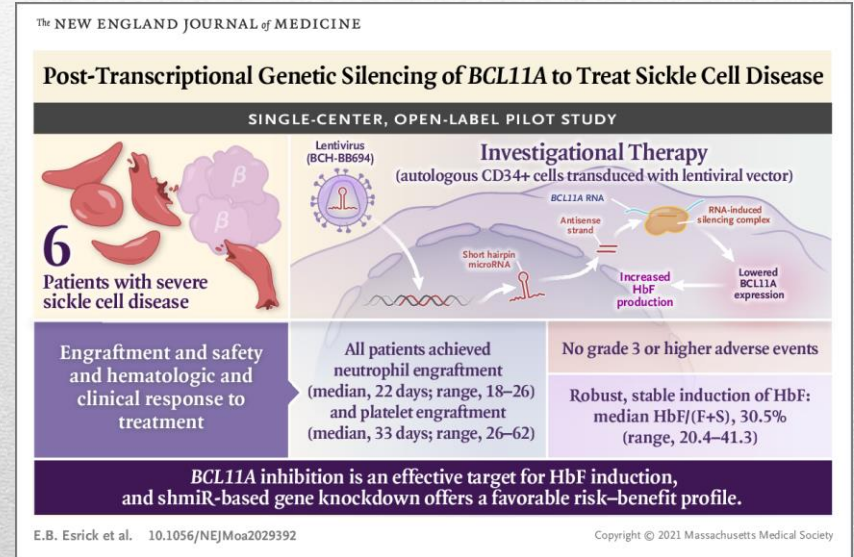
Font: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-3-genetics/31-genes/sickle-cell-versus-malaria.html>

Tractament

Única **cura** per a l'anèmia falciforme: transplantament de medul·la òssia o cèl·lules mare

Tractaments pels diversos símptomes:

- Analgèsics
- Antibiòtics
- Vacunes infantils
- Hidroxiurea
- Transfusions sanguínies



Bioètica: acord/desacord

Assegurances privades de salut
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)



Bioètica: acord/desacord

Assegurances privades de salut
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)



Bioètica: acord/desacord

Assegurances privades de salut
familiar



My sister's keeper
(La decisión de Anne)





Diagnòstic d'anèmia falciforme

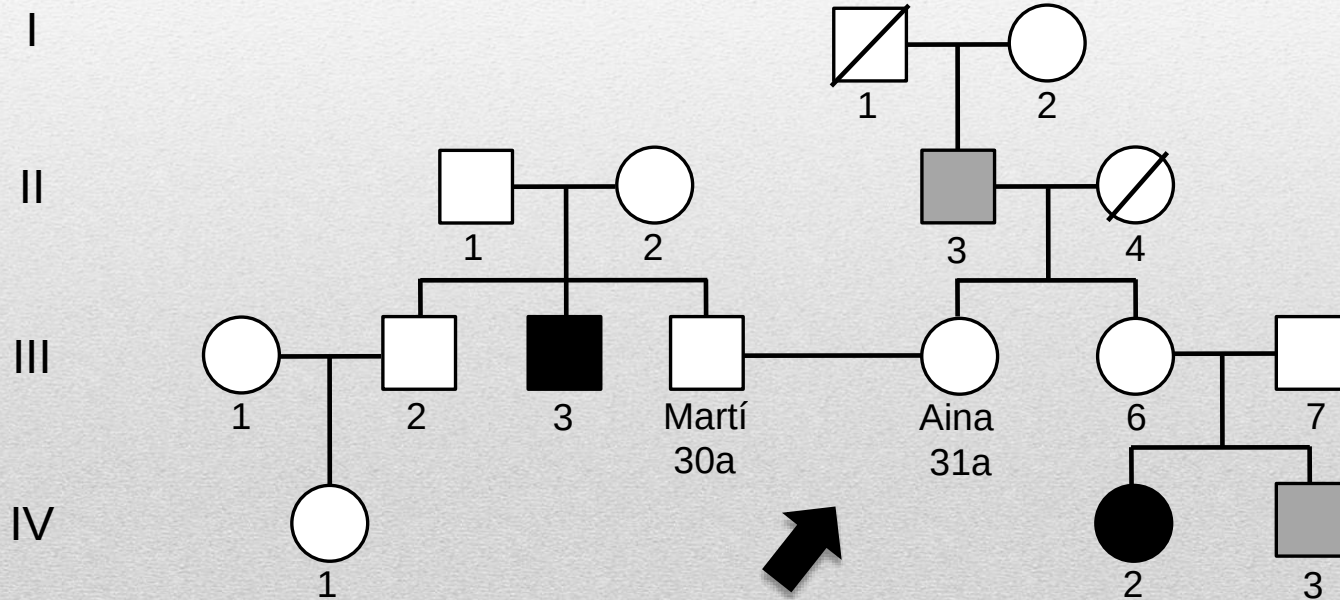
Pràctica per fer al laboratori

Mar Costa Roger



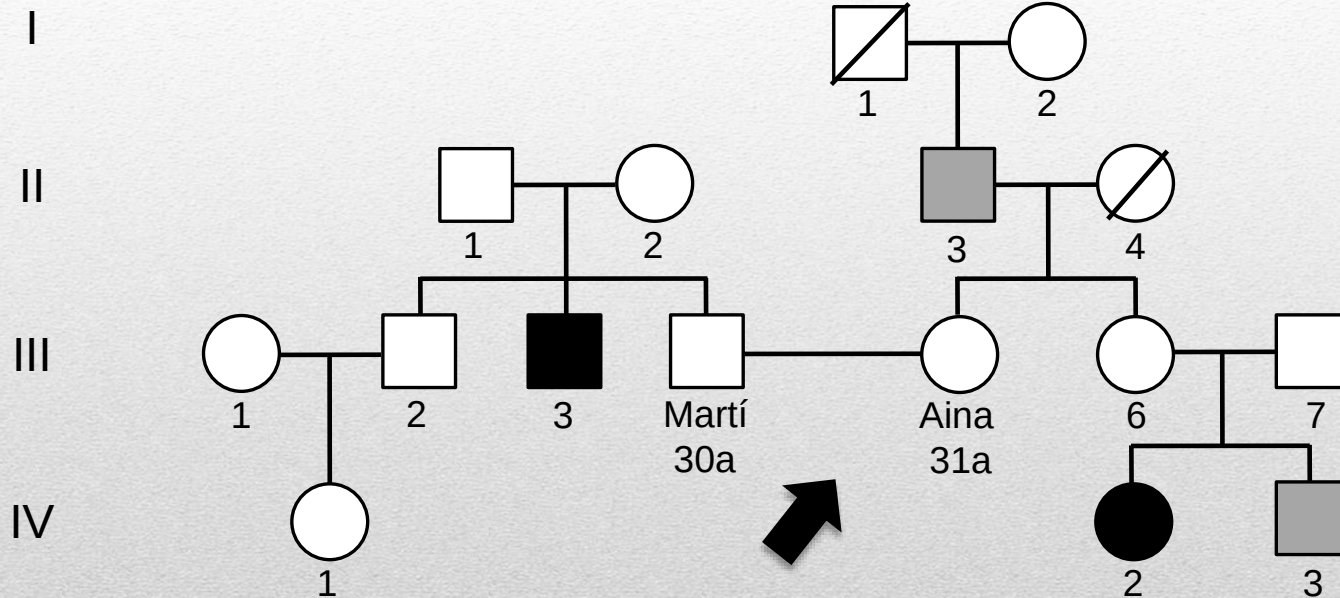
Cas clínic: ets assessor/a genètic/a!

Venen a la consulta del Servei de Genètica de l'Hospital Vall d'Hebrón en Martí (III.3) i l'Aina (III.4), una parella de 30 i 31 anys, respectivament. T'expliquen que tant el germà del Martí (III.2) com la neboda de l'Aina (III.2) pateixen **anèmia falciforme**.



Cas clínic: ets assessor/a genètic!

Quina creus que és la pregunta clau que et faran l'Aina i en Martí a la consulta?

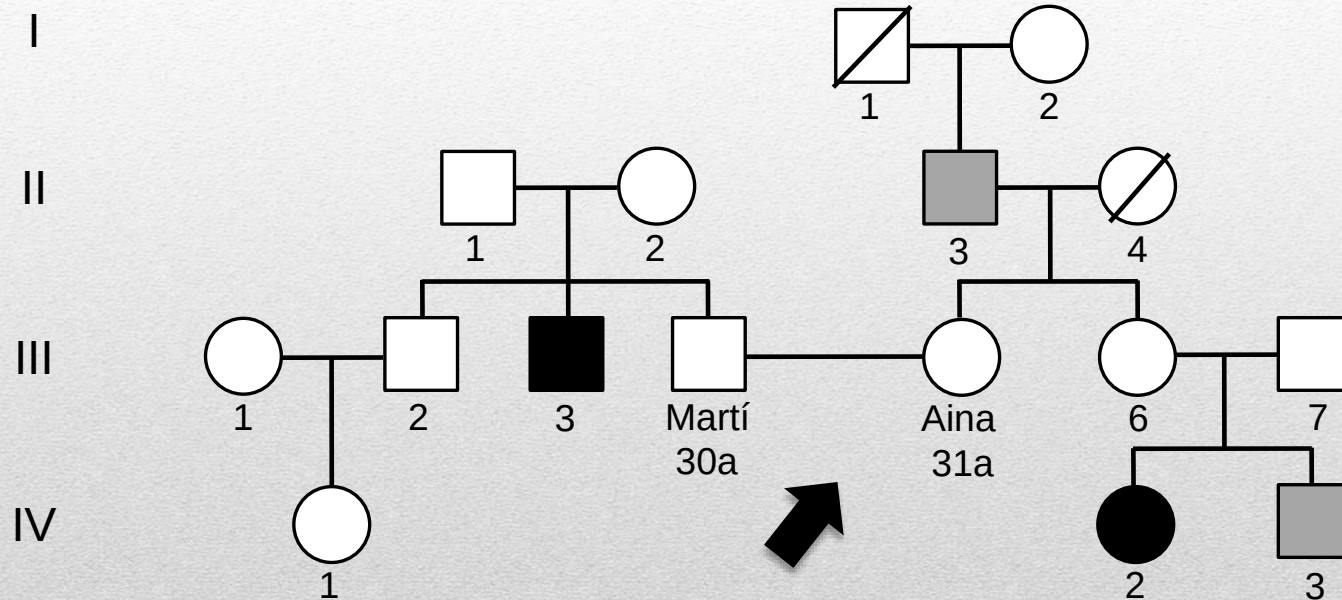


Quina probabilitat tenim de tenir un fill afecte d'anèmia falciforme?



Quin és el genotip de la família de l'Aina i en Martí?

Quin és el genotip de la família de l'Aina i en Martí?



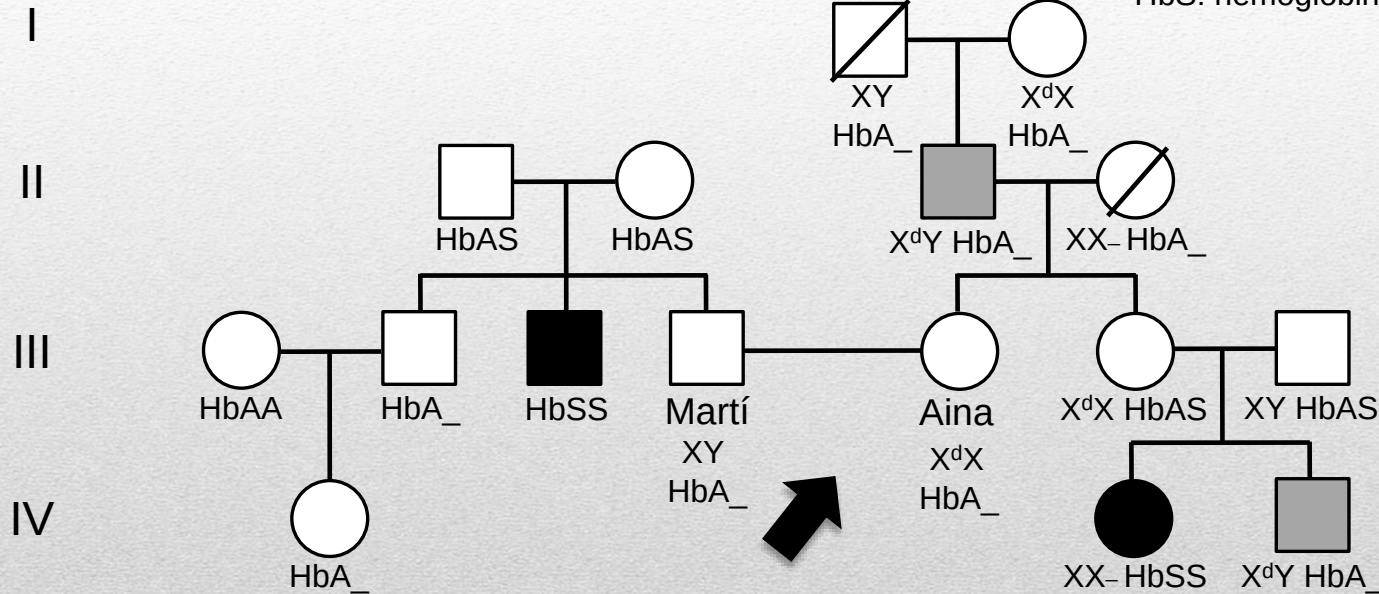
Cas clínic: càlcul risc empíric

Quin és el genotip de la família de l'Aina i en Martí?

X^d: daltonisme

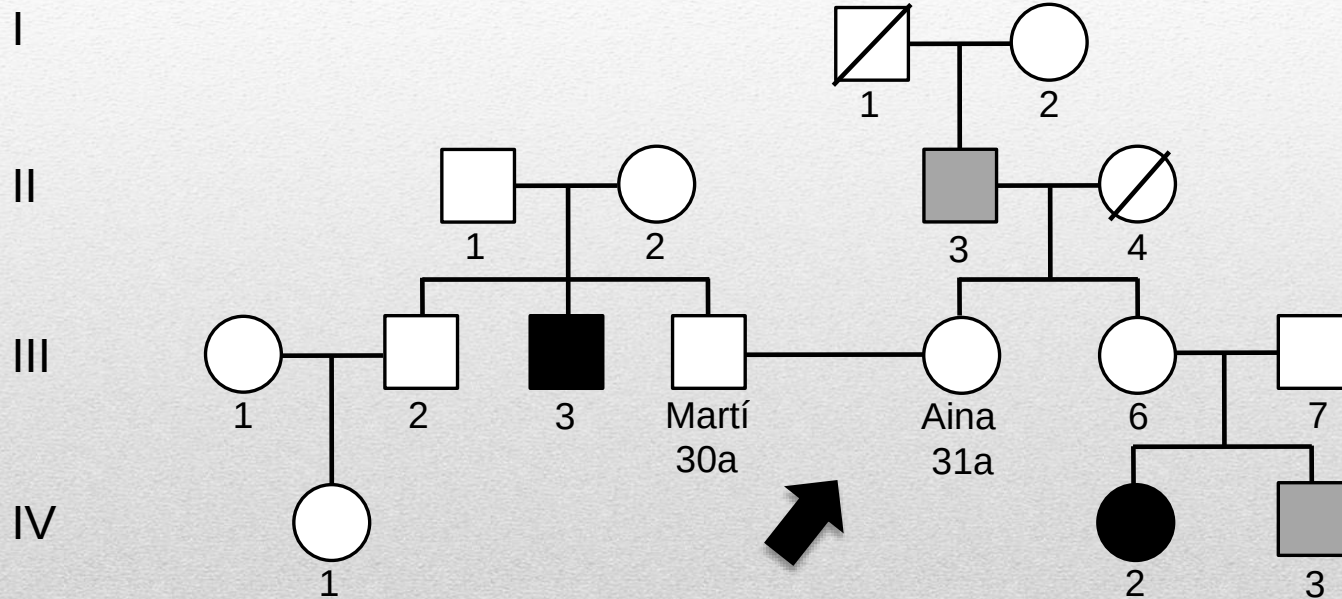
HbA: hemoglobina normal

HbS: hemoglobina alterada (S)



Cas clínic: càlcul risc empíric

Quina és la probabilitat de tenir un fill afecte per anèmia falciforme? I per daltonisme?



Cas clínic: càlcul risc empíric

Probabilitat que en Martí sigui portador:

$2/3$

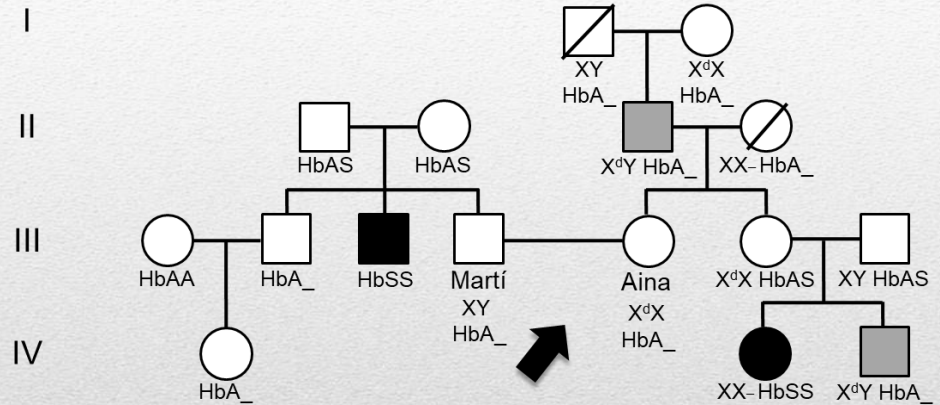
Probabilitat que l'Aina sigui portadora:

$1/2$

Probabilitat que el possible fill rebi els dos al·lels mutats:

$1/4$

Probabilitat que l'Aina i en Martí tinguin un fill afecte: $2/3 \cdot 1/2 \cdot 1/4 = 1/12$



Objectius

Quina probabilitat tenen el Martí i l'Aina de tenir un fill afecte d'anèmia falciforme?



- Familiaritzar-se amb l'anèmia falciforme i les hemoglobinopaties
- Conèixer el funcionament de la cromatografia
- Relacionar els resultats de la cromatografia amb el tipus d'hemoglobina
- Aprendre el procés que es podria dur a terme a una consulta d'assessorament genètic



Hipòtesis i prediccions

Responen aquestes preguntes de manera individual, i posteriorment, les posarem en comú amb tota la classe.



Com podríem identificar els genotips relacionats amb l'anèmia falciforme?

Quins membres de la família s'haurien d'analitzar?

Disseny de l'experiment

Kit de Cromatografia d'exclusió per mida de Bio-Rad.



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

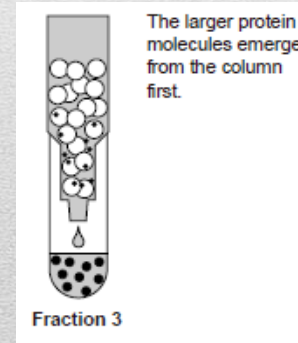
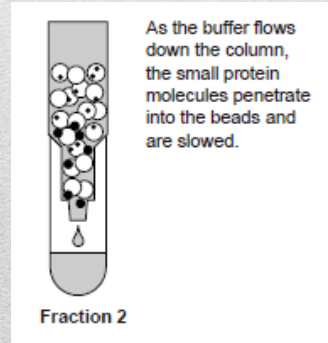
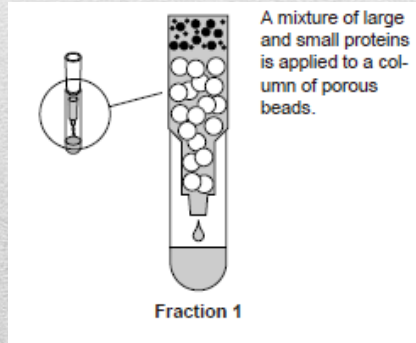
HBB:p.Glu6Val

Canvi de solubilitat

Canvi de mida: Glu 147,3 g/mol – Val 117,15 g/mol

HbA tindrà un pes superior a la HbS

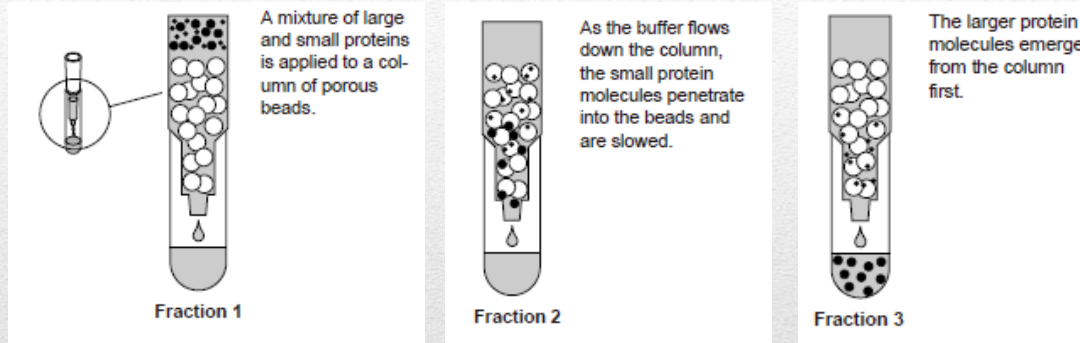
Canvi de **color**: HbA vermell marronós i HbS rosada



Quins resultats esperes obtenir en funció del tipus d'Hb i per què?

Disseny de l'experiment

Kit de Cromatografia d'exclusió per mida de Bio-Rad.



Font: Font: PowerPoint Presentatio for Educational Use de la pàgina del producte de Bio-Rad.

Quins resultats esperes obtenir en funció del genotip?

HbAA No hi haurà separació, tot de color vermell marronós

HbAS Hi haurà separació, una fracció de color vermell marronós i una altra rosada

HbSS No hi haurà separació, tot de color rosat

Llista de material necessari

Imagina que ets el/la tècnic/a del laboratori de Genètica i has de processar les mostres de l'Aina i en Martí. Per començar, dividiu-vos en parelles. Cada grup ha de tenir:

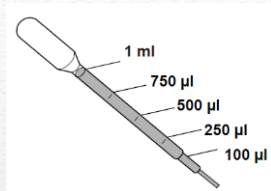
- 12 tubs de recollida
- 1 columna Poly-Prep
- 1 tap per la columna
- 2 pipetes (1 ml)
- 1 suport pels tubs*
- 1 retolador permanent*

Material que tindrà el/la professor/ora:

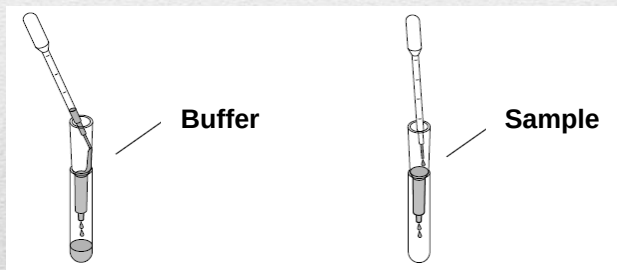
- Mostres (cada grup n'ha de fer 1)
 - Buffer per les columnes
-

Consells per a la pràctica

1. Graduació de les pipetes



2. Apliqueu el buffer i la mostra amb cura. NO TOQUEU LA SUPERFÍCIE SUPERIOR!



En aplicar el buffer, s'ha de fer posant la punta de la pipeta tocant la paret de la columna.

En aplicar la mostra, s'ha de deixar anar la gota col·locant la pipeta sobre la columna, però sense arribar a tocar-la.

3. El tap de la columna no s'ha de girar, sinó d'arrencar.

4. Col·loqueu la columna suaument en els diferents tubs de recollida. Moveu la columna el menys possible, només quan sigui necessari.

Interpretació i comunicació dels resultats

Responen les activitats en grups de 4 persones (cada parella ha analitzat una mostra diferent).

	Aina	Martí
Resultat		
Genotip deduït		

Prepareu una teatralització de la consulta d'assessorament genètic on venen l'Aina i en Martí per saber els resultats i aclarir alguns dubtes.

Interpretació i comunicació dels resultats

Responen les activitats en grups de 4 persones (cada parella ha analitzat una mostra diferent).

	Aina	Martí
Resultat	Fraccions amb colors diferents (vermell marronós i rosa), indicant que presenten els dos tipus d'hemoglobina.	
Genotip deduït	HbAS	HbAS

Prepareu una teatralització de la consulta d'assessorament genètic on venen l'Aina i en Martí per saber els resultats i aclarir alguns dubtes.

Opcions reproductives

En la sessió d'assessorament genètic també s'acostumen a discutir les opcions reproductives.

Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)

Donació de gàmetes

Adopció

Quines adaptacions creieu que hem fet per dur a terme aquesta pràctica?



En realitat...

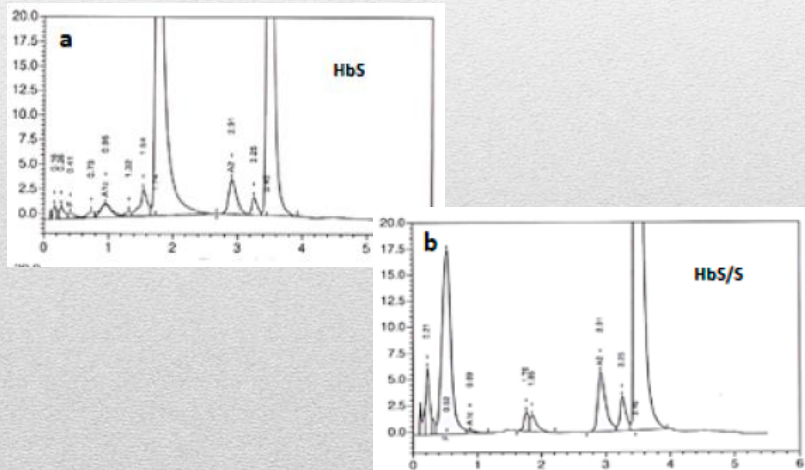
La diferència de mida entre HbA i HbS és molt petita (mida entre dos aminoàcids), i no podríem separar-les amb aquest tipus de cromatografia.

HbA	HbS
Hemoglobina (bovina)	Vitamina B12
65.000 daltons	1.350 daltons
Vermell marronós (grup hemo)	Rosada

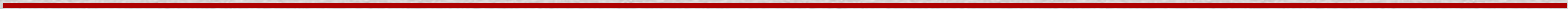
En realitat...

Cromatografia Líquida d'Alta Resolució (HPLC) d'intercanvi iònic. Tècnica per detectar les diferents fraccions d'Hb humanes.

Les diferents Hb quedaren retingudes més o menys temps a la columna en funció de la seva interacció iònica.



Alguna pregunta?



**Gràcies i bona feina com a
científics/científiques!**

