

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η **αιμοσφαιρίνη (Hb/Hemoglobin)** αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη των ερυθροκυττάρων, η οποία χρησιμεύει για τη μεταφορά του οξυγόνου. Υπολογίζεται ότι γεννιούνται περισσότερα από 250.000 άνθρωποι το χρόνο σε όλο τον κόσμο με κάποια διαταραχή της δομής ή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης.

Γιατί μελετάμε τις αιμοσφαιρινοπάθειες; Τα τελευταία 40 χρόνια πέρα από το ενδιαφέρον που παρουσιάζουν ως “παθολογικά ευρήματα”, οι αιμοσφαιρινοπάθειες χρησίμευσαν ως πρότυπο μοντέλο για την κατανόηση της παθολογίας των κληρονομικών ασθενειών του ανθρώπου σε **κλινικό, πρωτεϊνικό και DNA επίπεδο**.

Η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στον οργανισμό και η απομόνωσή της δεν απαιτεί πολύπλοκες βιοχημικές διεργασίες. Για το λόγο αυτό η αιμοσφαιρίνη έχει μελετηθεί διεξοδικά.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Δομή και Τύποι

Η αιμοσφαιρίνη του ανθρώπου αποτελείται από τέσσερις (4) πολυπεπτιδικές αλυσίδες τις **σφαιρίνες**. Ο γενικός τύπος του μορίου της αιμοσφαιρίνης είναι $x_2 y_2$. Αυτό σημαίνει ότι από τις τέσσερις αλυσίδες της σφαιρίνης οι δύο είναι ίδιες και καθεμία υπάρχει εις διπλούν (δύο φορές). Οι περισσότερες ανθρώπινες αιμοσφαιρίνες έχουν πανομοιότυπες x αλυσίδες ενώ οι y αλυσίδες διαφέρουν μεταξύ τους. Κάθε αλυσίδα έχει μία ομάδα αίμης.

Οι τέσσερις σφαιρινικές αλυσίδες με τις αντίστοιχες ομάδες αίμης αποτελούν το **ενεργό** μόριο της αιμοσφαιρίνης που μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς. Μία σφαιρινική αλυσίδα αποτελείται από περισσότερα από **140 αμινοξέα**.

Η **κύρια** αιμοσφαιρίνη κατά την παιδική ηλικία, καθώς και στα ενήλικα άτομα είναι η **HbA**. Ο τύπος της είναι $\alpha_2\beta_2$. Η α αλυσίδα έχει **141** αμινοξέα, ενώ η β αλυσίδα έχει **146**. Μεταξύ τους οι α και β αλυσίδες εμφανίζουν πολλές αμινοξικές διαφορές.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής εμφανίζονται άλλοι τύποι αιμοσφαιρινών στον άνθρωπο, οι οποίες έχουν διαφορετική “ηλεκτροφορητική κινητικότητα” από την HbA. Η **κύρια εμβρυϊκή** αιμοσφαιρίνη είναι η **HbF**. Αυτή αποτελεί τετραμερές δύο α και δύο γ αλυσίδων που είναι παρόμοιες σε δομή με τις β αλυσίδες, που ονομάζονται αλυσίδες γ δηλαδή η **HbF** έχει τύπο $\alpha_2\gamma_2$. Τχνη της HbF βρίσκονται και στο αίμα των ενηλίκων σε ποσοστό 0,5%.

Η β σφαιρινική αλυσίδα εμφανίζεται από την 6^η - 8^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στις πρώτες εβδομάδες της ζωής και συγκεκριμένα από την τρίτη έως την όγδοη εβδομάδα της κύησης, η σύνθεση των αιμοσφαιρινών επιτελείται στον **αμνιακό σάκο**. Περίπου την πέμπτη εβδομάδα, σταδιακά, τον κύριο αιμοποιητικό ρόλο αναλαμβάνει το **ήπαρ** και δευτερευόντως ο **σπλήνας**. Λίγο πριν τη γέννηση παρατηρείται και πάλι μία αλλαγή και ο **μυελός των οστών**, ο κύριος αιμοποιητικός ιστός της ενήλικης ζωής, αναλαμβάνει την παραγωγή αιμοσφαιρινών.

Από την άποψη της **στερεομορφίας/ τρισδιάστατης δομής στο χώρο**, όλες οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου έχουν την ίδια δομή στο χώρο, που είναι καθοριστική προκειμένου να εξυπηρετεί τη **μεταφορά του οξυγόνου**.

Όλες οι σφαιρινικές αλυσίδες των διαφόρων αιμοσφαιρινών έχουν την ίδια εξελικτική προέλευση και προέρχονται η μία από την άλλη με **γενετικό διπλασιασμό**.

Γονίδια των Αιμοσφαιρινών

Η αμινοξική αλληλουχία καθεμιάς σφαιρινικής αλυσίδας κωδικοποιείται από ένα **γονίδιο σφαιρίνης**. Ένας φυσιολογικός άνθρωπος επομένως έχει τουλάχιστον από ένα **β , γ , δ** γονίδιο στην απλοειδή κατάσταση. Μόνο το γονίδιο για την α αλυσίδα υπάρχει σε δύο πανομοιότυπα αντίγραφα. Όλα τα γονίδια των αιμοσφαιρινών έχουν αναλυθεί διεξοδικά και έχει αποκαλυφθεί η δομή τους.

Το σύμπλεγμα των α γονιδίων βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του **χρωμοσώματος 16**. Η οικογένεια **β , γ , δ** βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του **χρωμοσώματος 11**. Οι γενετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν τη συγχρονισμένη λειτουργία των γονιδίων στα δύο διαφορετικά χρωμοσώματα έτσι ώστε να επιτρέπουν την παραγωγή α και **μη- α (β , γ , δ)** αλυσίδων παραμένουν άγνωστοι. Το δ γονίδιο της αιμοσφαιρίνης **HbA₂** παράγει τη δ σφαιρινική αλυσίδα σε ποσοστό 2%-3% της ολικής

αιμοσφαιρίνης. Όλα τα γονίδια των σφαιρινών είναι ασυνεχή και έχουν **δομικές** και **λειτουργικές** ομοιότητες. Τρία εξώνια κωδικοποιούν τη μοναδική αμινοξική αλληλουχία κάθε γονιδίου σφαιρίνης. Μεταξύ των **εξωνίων 1-2** και **2-3** υπάρχουν αντίστοιχα **εσώνια**. Τα **εσώνια** μεταγράφονται παράλληλα με τα **εξώνια**, έτσι ώστε τα αρχικά αντίγραφα των γονιδίων αντανakλούν τόσο κωδικοποιούσες όσο και μη- κωδικοποιούσες αλληλουχίες του αντίστοιχου γονιδίου. Τα **εσώνια** απομακρύνονται κατά τη διάρκεια επεξεργασίας του **προδρόμου mRNA**, έτσι ώστε το τέλος του **εξωνίου 1** να ενώνεται με το **εξώνιο 2** και το τέλος του **εξωνίου 2** με το **εξώνιο 3**, σχηματίζοντας το λειτουργικό **ώριμο mRNA** που κατευθύνει την παραγωγή των αιμοσφαιρινών στα ριβοσώματα. Τα δύο **εσώνια** των γονιδίων **γ, δ, β** είναι πανομοιότυπα, αλλά διαφέρουν από εκείνα των γονιδίων **α** που είναι μικρότερα!

Αιμοσφαιρινοπάθειες- Διαταραχές της δομής της αιμοσφαιρίνης

Οι **αιμοσφαιρινοπάθειες** προκαλούνται από μία ποικιλία μεταλλάξεων που δημιουργούνται σε ένα δεδομένο γονίδιο αιμοσφαιρίνης. Οι πιο κοινές περιπτώσεις είναι οι **αμινοξικές αντικαταστάσεις** που συμβαίνουν σε ένα μόνο αμινοξύ μιας σφαιρινικής αλυσίδας. Έχουν περιγραφεί περίπου **350** τέτοιες υποκαταστάσεις. Υποκαταστάσεις αυτού του τύπου προκαλούνται από την αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου σε μία τριπλέτα κωδικονίου DNA, η οποία δημιουργεί μία μεταλλαγμένη τριπλέτα mRNA, η οποία καθορίζει ένα διαφορετικό αμινοξύ από το κανονικό πχ GAA (γλουταμινικό οξύ) σε GUA (βαλίνη). Οι περισσότερες μεταλλάξεις της αιμοσφαιρίνης άσχετα από το αν επηρεάζουν ή όχι το ηλεκτρικό φορτίο, δεν έχουν επίδραση στη λειτουργικότητα της αιμοσφαιρίνης και είναι συμβατές με τη φυσιολογική κατάσταση του ατόμου.

Γενικά, αμινοξικές αντικαταστάσεις της εξωτερικής επιφάνειας των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης προκαλούν λιγότερες διαταραχές της λειτουργικότητας από εκείνες που αντικαθιστούν αμινοξέα του εσωτερικού της αλυσίδας ή αμινοξέα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή πρόσδεσης της αίμης. Αντικαταστάσεις που επηρεάζουν τις κανονικές στροφές της έλικας της σφαιρινικής/πρωτεϊνικής αλυσίδας συνήθως προκαλούν αστάθεια στο μόριο της αιμοσφαιρίνης, ενώ εκείνες που επηρεάζουν την ένωση των υπομονάδων σχετίζονται με ανωμαλίες στη συγγένεια άρα και τη δέσμευση με το οξυγόνο.

Ασταθείς Αιμοσφαιρίνες

Περισσότερες από εκατό ασταθείς αιμοσφαιρίνες έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, οι περισσότερες των οποίων αφορούν τη β-αλυσίδα. Πολλές “ασταθείς” αιμοσφαιρίνες έχουν αμινοξικές **αντικαταστάσεις** ή **ελλείψεις** που επηρεάζουν τη θέση της αίμης της σφαιρινικής αλυσίδας. Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ήπια αστάθεια που δεν αναγνωρίζεται ως σοβαρή αστάθεια που προκαλεί αιμόλυση, δηλαδή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αστάθεια της αιμοσφαιρίνης προκαλείται από πρόωρη απομάκρυνση της αίμης από τη σφαιρινική αλυσίδα. Το μόριο που παραμένει καθιζάνει ως ίζημα στο κύτταρο, προκαλώντας καταστροφή της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επομένως αιμολυτική αναιμία.

Δρεπανοκυτταρικές Διαταραχές

Η **δρεπανοκυτταρική αναιμία** (sickle cell anaemia) προκαλείται από την **αντικατάσταση** του **γλουταμινικού οξέος** από **βαλίνη** στην 6^η θέση της β-αλυσίδας. Η μεταλλαγμένη αυτή αιμοσφαιρίνη ονομάζεται **HbS**. Αυτή η μετάλλαξη επηρεάζει τη διαλυτότητα και την κρυστάλλωση της αιμοσφαιρίνης σε καταστάσεις ανοξίας (=έλλειψης οξυγόνου), κάτι που δεν συμβαίνει σε άλλες αμινοξικές αντικαταστάσεις. Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν έλλειψη **HbA** και κληρονομούν το παθολογικό υπολειπόμενο γονίδιο και από τους γονείς που είναι φορείς της νόσου. Η **HbS** των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία πολυμερίζεται σε ινίδια μεγάλου MB που ενώνονται και σχηματίζουν δέσμες ινών σε κατάσταση ανοξίας. Αυτοί οι ανώμαλοι κρύσταλλοι αιμοσφαιρίνης αλλάζουν τη μορφή της κυτταρικής μεμβράνης του ερυθροκυττάρου που τελικά παίρνει το χαρακτηριστικό **δρεπανόμορφο** σχήμα. Μερικά από αυτά τα κύτταρα μένουν για πάντα δρεπανόμορφα και καταστρέφονται πρόωρα. Τα δρεπανοκύτταρα αυξάνουν το ιξώδες του αίματος

(κάνουν το αίμα πιο πηχτό) και εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία στα τριχοειδή αγγεία. Η προκαλούμενη ανοξία οδηγεί σε μεγαλύτερο βαθμό δρεπάνωσης, καθώς και στη δημιουργία χαρακτηριστικών επεισοδίων θωρακικών και μυοσκελετικών πόνων. Ύστερα από αρκετά χρόνια, επέρχεται νέκρωση των οργάνων που δεν αιματώνονται καλά, όπως της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών. Ένα άλλο σοβαρό πρόβλημα είναι τα δημιουργούμενα επεισόδια του εγκεφάλου.

Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) που έχουν ένα φυσιολογικό Hbβ^A και ένα παθολογικό Hbβ^S γονίδιο έχουν 25% -40% HbS. Κλινικά τα άτομα αυτά είναι φυσιολογικά. Τα ερυθροκύτταρά τους περιέχουν HbA και HbS, έχουν κανονική διάρκεια ζωής και δρεπάνωση συμβαίνει μόνο σε συνθήκες μεγάλης ανοξίας, όπως σε υψόμετρο 3.000 m και άνω.

Μερικές άλλες αιμοσφαιρίνες όταν βρίσκονται στο ερυθροκύτταρο μαζί με την HbS ελαττώνουν το βαθμό δρεπάνωσης. Η HbF ($\alpha_2\gamma_2$) συνυπάρχει με την HbS στα ερυθροκύτταρα ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η HbF/εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη ελαττώνει την κρυστάλλωση της HbS έτσι ώστε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και μεγάλη ποσότητα HbF να εμφανίζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Γενικά υπάρχει αντίστροφη σχέση στην ποσότητα της HbF και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, οποιοσδήποτε δε χειρισμός που θα μπορούσε να αυξήσει την παραγωγή HbF θα βελτίωνε την κλινική εικόνα της νόσου!

Ελλείψεις

Έχουν βρεθεί ελλείψεις ολόκληρων γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Ολόκληρη έλλειψη των **α** γονιδίων προκαλεί **α-θαλασσαιμία** ενώ έλλειψη των **β** και **δ** γονιδίων προκαλεί κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης ή **δβ – θαλασσαιμία**. Η έλλειψη μιας τριπλέτας ή κωδικονίου θα οδηγήσει σε έλλειψη του αμινοξέος που κωδικοποιείται από αυτό. Μία έλλειψη τεσσάρων κωδικονίων ή δώδεκα νουκλεοτιδίων θα προκαλέσει έλλειψη τεσσάρων αμινοξέων. Έχουν ήδη βρεθεί ελλείψεις μέχρι και πέντε αμινοξέων, που αντιστοιχούν σε δεκαπέντε νουκλεοτίδια. Μεγαλύτερες ελλείψεις δεν είναι συμβατές με το σχηματισμό βιώσιμου μορίου αιμοσφαιρίνης. Οι περισσότερες ελλείψεις είτε είναι ασταθείς, είτε έχουν αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο ή και τα δύο. Όλες οι ελλείψεις επηρεάζουν τη β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης. Δεν είναι ακόμη γνωστό γιατί δεν έχουν βρεθεί ελλείψεις και στο α-γονίδιο. Πιθανόν οι ελλείψεις του α-γονιδίου να είναι πιο καταστροφικές κατά την εμβρυονική και την εμβρυϊκή ζωή, ενώ η έλλειψη του β-γονιδίου να προκαλεί μικρότερες βλάβες.

Εάν μία έλλειψη επηρεάζει ένα αριθμό νουκλεοτιδίων που δεν διαιρείται δια του τρία, η συνεχιζόμενη ανάγνωση του κώδικα σε τριπλέτες δημιουργεί νέα σειρά τριπλετών που κωδικοποιούν εντελώς διαφορετικά αμινοξέα, φαινόμενο που ονομάζεται **μετατόπιση πλαισίου** ή **πλαισιοτροποποιητική μετάλλαξη**.

Διπλασιασμοί

Οι διπλασιασμοί μπορεί να επηρεάσουν ολόκληρα γονίδια. Η δημιουργία των δύο α-γονιδίων αποτελεί παράδειγμα πρόσφατων εξελικτικών διπλασιασμών στο αρχικό χρωμόσωμα.

Διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης- Θαλασσαιμίες

Οι **θαλασσαιμίες** είναι οι ασθένειες στις οποίες :

- ♦ υπάρχει γενετικά καθοριζόμενη έλλειψη ή
- ♦ απουσία σύνθεσης μιας από τις αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης.

Ο όρος προέρχεται από την ελληνική λέξη **θάλασσα** και επελέγη για να περιγράψει τη μεσογειακή προέλευση πολλών φορέων των ασθενειών. Οι ίδιες ασθένειες αναφέρονται και ως **μεσογειακές αναιμίες**. Οι θαλασσαιμίες διακρίνονται σε:

- ♦ **α-θαλασσαιμίες** και
- ♦ **β-θαλασσαιμίες**

Η ελαττωμένη παραγωγή αλυσίδων προκαλείται από διαφορετικούς γενετικούς μηχανισμούς και η αιτιολογία της θαλασσαιμίας είναι ετερογενής. Η διαλεύκανση της κανονικής δομής, οργάνωσης

και λειτουργίας των γονιδίων της σφαιρίνης έχει βοηθηθεί σημαντικά από τη μελέτη των διαφόρων γονιδίων της θαλασσαιμίας.

B-θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία διακρίνεται σε δύο τύπους :

- στη **β^+ - θαλασσαιμία** όπου συντίθεται β-σφαιρίνη σε μικρό βαθμό και
- στη **β^0 - θαλασσαιμία** όπου δε συντίθεται καθόλου β- σφαιρίνη.

Η αιτιολογία της νόσου είναι σε μεγάλο βαθμό ετερογενής, το ίδιο και τα κλινικά συμπτώματα.

Οι περισσότερες β-θαλασσαιμίες δεν οφείλονται σε έλλειψη γονιδίων, σε αντίθεση με την α-θαλασσαιμία. Διάφορες ελλείψεις έχουν προκαλέσει παντελή έλλειψη όλων των γονιδίων του συμπλέγματος **γ, δ, β** με παντελή έλλειψη σύνθεσης των αντίστοιχων αλυσίδων. Δημιουργήθηκε επομένως μία λειτουργική διάκριση μεταξύ ελλείψεων που προκαλούν θαλασσαιμίες και μεταξύ ελλείψεων όπου η σύνθεση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης αντισταθμίζει την έλλειψη των **δ** και **β** αλυσίδων. Αυτή η διάκριση δεν είναι απόλυτη, μια και δεν προκαλείται πλήρης αντιστάθμιση. Ο λόγος για τον οποίο ενεργοποιείται το γονίδιο της εμβρυϊκής **HbF** αιμοσφαιρίνης σε μερικές ελλείψεις δεν είναι γνωστός και αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας. Η μελέτη για την κατανόηση του ελέγχου της ρύθμισης της **HbF** θα ωφελήσει πολύ τη θεραπεία της **θαλασσαιμίας** και της **δρεπανοκυτταρικής** αναιμίας, επειδή αυξημένη παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σ' αυτές τις ασθένειες προκαλεί αυξημένη οξυγόνωση των ιστών και κατά συνέπεια ανακούφιση από τα συμπτώματα ανοξίας που παρατηρούνται λόγω της έλλειψης **HbA**.

Κλινική εικόνα ασθενών με β-θαλασσαιμία

Η β-θαλασσαιμία απαντάται σε όλες τις τροπικές και υποτροπικές περιοχές του κόσμου και οφείλει τη συχνότητά της στην εκλεκτική επιβίωση των φορέων της ασθένειας έναντι της **ελονοσίας**. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) β-θαλασσαιμίας εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση **HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$)**, τα ερυθροκύτταρα τους είναι μικρότερα και εμφανίζουν υποχρωμία, ενώ συνήθως δεν έχουν ανάγκη ιατρικής θεραπείας.

Τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή **αναιμία**. Η HbA λείπει εντελώς στη **β^0 -θαλασσαιμία** και είναι ελαττωμένη στην **β^+ θαλασσαιμία**. Η περισσότερη αιμοσφαιρίνη τους είναι εμβρυϊκού τύπου. Λόγω της σοβαρής αναιμίας, ο μυελός των οστών υπερλειτουργεί, παράγοντας συνεχώς νέα ερυθροκύτταρα τα οποία όμως καταστρέφονται προτού απελευθερωθούν στην κυκλοφορία. Μία από τις αιτίες είναι η περίσσεια των α -αλυσίδων (λόγω της έλλειψης αλυσίδων β με τις οποίες θα σχημάτιζαν HbA) που καθιζάνουν μέσα στο ερυθροκύτταρο σχηματίζοντας έγκλειστα κοκκία τα οποία προκαλούν λύση της κυτταρικής μεμβράνης και συνεπώς αιμόλυση.

Στα άτομα στα οποία δεν παρέχεται ιατρική βοήθεια, ο θάνατος επέρχεται συνήθως στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Μία ουσιαστική αντιμετώπιση αποτελεί η μετάγγιση αίματος με την οποία καταστέλλεται η υπερλειτουργία του μυελού των οστών. Οι συνεχείς όμως μεταγγίσεις δημιουργούν πρόβλημα, λόγω του σιδήρου ο οποίος συσσωρεύεται χωρίς να υπάρχει τρόπος αποβολής και εναποτίθεται σε διάφορα όργανα, όπως η καρδιά, το ήπαρ, το πάγκρεας, προκαλώντας θάνατο μέσα στη δεύτερη δεκαετία της ζωής.

Σήμερα χρησιμοποιείται ένα ειδικό φάρμακο (η δεσφεριοξαμίνη) η οποία δεσμεύει το σίδηρο και οδηγεί στην απέκκρισή του από τα ούρα. Το φάρμακο όμως αυτό πρέπει να χορηγείται συνεχώς με μία αντλία έγχυσης.

Θεραπεία της νόσου σήμερα μπορεί να επιτευχθεί μόνο με μεταμόσχευση του μυελού των οστών που γίνεται όμως ακόμη σε δοκιμαστικό στάδιο. Το ποσοστό θνησιμότητας από τη μεταμόσχευση εξακολουθεί να παραμένει υψηλό. Άλλες προσεγγίσεις, οι οποίες είναι επίσης ακόμη σε πειραματικό στάδιο περιλαμβάνουν τη **γονιδιακή θεραπεία**, όπου ένα φυσιολογικό γονίδιο β-σφαιρίνης μεταφέρεται στο μυελό των οστών ενός ατόμου με β-θαλασσαιμία.

Άτομα ετερόζυγα για την αιμοσφαιρίνη **S (δρεπανοκυτταρική)** και τη β-θαλασσαιμία (σύνθετοι ετεροζυγώτες) εμφανίζουν τα συμπτώματα και των δύο ασθενειών. Η ασθένεια αυτή ονομάζεται **μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία** και είναι συχνή στους μαύρους της Αμερικής.

Έχουν ανιχνευτεί περισσότερες από τριάντα διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις που προκαλούν β-θαλασσαιμία. Αυτή η μεγάλη ετερογένεια των μεταλλάξεων στο γονίδιο β δημιουργεί συχνά σύνθετα ετερόζυγα άτομα για τη β-θαλασσαιμία, τα οποία έχουν κληρονομήσει διαφορετική μετάλλαξη από καθένα από τους γονείς τους.

α-θαλασσαιμία

Ελλείψεις

Οι περισσότερες α-θαλασσαιμίες προκαλούνται όπως αναφέρθηκε από **ελλείψεις γονιδίων**. Πολλές φορές λόγω λανθασμένης τοποθέτησης των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση τα χρωμοσώματα οδηγούνται σε “επιχiasμό” με αποτέλεσμα να δημιουργείται χρωμόσωμα με ένα α γονίδιο και χρωμόσωμα με τρία α γονίδια. Η επιβίωση ατόμων με τέτοιο γονότυπο έναντι της ελονοσίας έχει αυξήσει την συχνότητα ενός γονιδίου α σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές, έτσι ώστε αυτή η ποικιλοότητα να είναι η πλέον συχνή μορφή α-θαλασσαιμίας. Το χρωμόσωμα με τρία γονίδια φαίνεται να μην προκαλεί βλαβερές επιπτώσεις στα άτομα που το φέρουν.

Δύο κατηγορίες ελλείψεων προκαλούν την ήπια μορφή α-θαλασσαιμίας (α – θαλασσαιμία- 2 ή α/αα) στην οποία υπάρχει έλλειψη ενός α γονιδίου. Όταν μεταλλάξεις προκαλούν έλλειψη και των δύο α γονιδίων τότε ο τύπος θαλασσαιμίας που προκύπτει λέγεται α θαλασσαιμία -1. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι συχνές στη Ν.Α Ασία, σπάνιες όμως στη Μεσόγειο, ενώ δεν έχουν παρατηρηθεί ποτέ στην Αφρική.

Όλες οι ελλείψεις μπορούν να ανιχνευτούν προγεννητικά με **τεχνικές χαρτογράφησης** με περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Βρέθηκαν έτσι διάφοροι φαινότυποι που προκαλούνται από ελλείψεις σε ένα, δύο, τρία ή τέσσερα α γονίδια. Η έλλειψη ενός α γονιδίου δεν προκαλεί σοβαρά κλινικά συμπτώματα εφόσον τα τρία γονίδια παραμένουν ενεργά. Έλλειψη και των τεσσάρων α γονιδίων (- - / - -) δημιουργεί μία κατάσταση που είναι θνησιγόνος κατά τη γέννηση και τέτοια άτομα είναι γνωστά ως **ύδρωπες**, λόγω του εκτεταμένου οιδήματος που εμφανίζουν. Έλλειψη των δύο α γονιδίων (- α / - α) ή (- - / αα) προκαλεί ήπια αναιμία, ενώ έλλειψη των τριών α γονιδίων (- α / - -) προκαλεί πιο σοβαρή αναιμία, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή της **HbH (β₄)**. Η **HbH** σχηματίζεται λόγω έλλειψης των αλυσίδων, οι οποίες δεν επηρεάζουν τη σύνθεση των β αλυσίδων.

