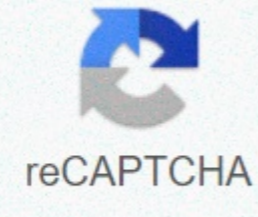




I'm not robot



Continue

Hemoglobina fetal anèmia falciforme

Abstract: Sickle cell disease (SCD) is caused by the substitution of a single base in codon 6 of the beta globin gene (GAG-GTG), causing the production of S hemoglobin. Recent studies have demonstrated that the activation of soluble guanylate cyclase (sGC) in erythrocytic cell lines and in primary erythroid precursor culture causes an increase in the transcription of the gamma globin gene and, consequently, an augmented production of fetal hemoglobin (HbF) (Ikuta et al., 2001). The cyclic nucleotides, cAMP and cGMP, are second messengers that are responsible for mediating the signaling of various extracellular signals, including those of hormones and neurotransmitters and, probably, have an important role in SCD by regulating the production of HbF. This study aimed to investigate the existence of a NO-cAMP/cAMP pathway involved in the production of HbF in the erythroid cells of patients with SCD and to determine whether there is an increase in the expression of sGC and of gamma globin in these same patients. Blood samples were collected from healthy volunteers and SCD patients. Peripheral blood hematopoietic CD34+ cell culture was used for the investigation; cells were differentiated into erythroid lineage and cells collected (7th, 10th and 13th day) for flow cytometry, citospin, measurement of cGMP/cAMP and evaluation of the gene expression of gamma globin, the sGC alpha and beta subunits, eNOS, PDE3B, CD36, CD29B and CD49. We demonstrate that gamma globin was significantly more expressed in the cultures of SCD cells on the 13th day of erythroid differentiation compared to the same time point in control cells (2.95 ± 0.30 vs. 1.45 ± 0.17, respectively, p=0.0095, n=6). The expression of sGC alpha and beta subunits, eNOS, PDE3B, CD36, CD29B and CD49 did not present significant differences during erythroid differentiation in control or SCD cell cultures. Levels of cGMP were significantly decreased during erythropoiesis in the SCD cultures compared to control cultures (day 7: 0.277 ± 0.053 vs. 0.639 ± 0.122 (p=0.026); day 10: 0.117 ± 0.022 vs. 0.268 ± 0.118; day 13: 0.037 ± 0.006 vs. 0.093 ± 0.024 (p=0.015), respectively). In contrast, levels of cAMP were significantly increased in the SCD cultures compared to the control cultures (day 7: 72.02 ± 14.85 vs. 24.99 ± 13.50 (p=0.048); day 10: 36.34 ± 16.71 vs. 8.66 ± 4.59; day 13: 1.74 ± 1.09 vs. 0.680 ± 0.370, respectively). Treatment with BAY 41-2272 (sGC inducer) in a single control cell culture increased the levels of gamma globin by approximately 3 times after 72h of incubation. Results suggest that the hematopoietic stem cells of SCD patients are significantly and constitutively different to those of controls, since under the same in vitro culture conditions, differentiation of the two cell types results in consistently significant different levels of gamma globin. A cross talk between cGMP and cAMP may regulate the expression of gamma globin during erythroid differentiation in patients with SCD. Thus, further investigation of this pathway may contribute to the understanding of the physiopathology of the disease and identify new targets for the pharmacological regulation of HbF production Estructura de l'hemoglobina fetal. L'Hemoglobina fetal (HbF o hemoglobina F) és la principal proteïna transportadora d'oxigen en el fetus durant els últims set mesos de desenvolupament en l'úter i en el naixement fins aproximadament els 6 mesos d'edat. Funcionalment, l'hemoglobina fetal es diferencia de l'hemoglobina adulta en el fet que és capaç de lligar l'oxigen amb més afinitat que no pas la forma adulta, aportant així un millor accés de l'oxigen des del torrent sanguini de la mare, en el desenvolupament fetal. En els nounats, l'hemoglobina fetal es troba pràcticament reemplaçada per complet per l'hemoglobina adulta aproximadament a la dotzena setmana de la vida post natal. En els adults, la producció d'hemoglobina fetal pot ser reactivada farmacològicament, cosa que és útil per al tractament de malalties com l'anèmia de cèl·lules falciformes. Resum La corba de saturació de l'oxigen per l'hemoglobina fetal (blau) apareix desplaçada cap a l'esquerra en comparació a la corba d'hemoglobina adulta (verd) mostrant que la primera té una major afinitat per adherir-se a aquest compost. La sang oxigenada s'envia al fetus a través del cordó umbilical des de la placenta, la qual es troba ancorada a la paret de l'úter matern. El cori actua com a barrera entre la circulació materna i fetal i és per això que no es barregen. La sang de la circulació materna es transmet a través del cap de les arterioles a l'espai intervellós de la placa coriònica, on es banyen les vellositats que carreguen els capil·lars umbilicals. Aquest procés permet l'intercanvi gasós entre la circulació materna i el fetus. La sang materna desoxigenada és abocada a les vènules intervellooses per retornar posteriorment a la circulació. A causa de la barreja de sang oxigenada i desoxigenada, la sang materna en l'espai intervellós té menys oxigen que la sang arterial. Com a tal, l'hemoglobina fetal hauria de ser capaç de captar l'oxigen amb més afinitat que l'hemoglobina adulta per tal de compensar la tensió d'oxigen relativament baixa de la sang materna. L'afinitat de l'hemoglobina fetal per l'oxigen és substancialment major que la de l'hemoglobina adulta. En concret, el valor de P50 per l'hemoglobina fetal (és a dir, la pressió parcial de l'oxigen en la qual la proteïna es troba saturada al 50%; en valors més baixos s'indica una afinitat més alta) és al voltant de 19 mmHg, mentre que l'hemoglobina adulta té un valor d'aproximadament 26.8 mmHg. Com a resultat, l'anomenada "corba de saturació d'oxigen", la qual relaciona el percentatge de saturació enfront de la seva pressió, queda desplaçada a l'esquerra per l'hemoglobina fetal en comparació amb l'hemoglobina adulta. Aquesta afinitat més alta per l'oxigen és explicada per la manca d'interaccions de l'hemoglobina fetal amb el 2,3-bifosfoglicerat (2,3-BPG o 2,3-DPG). En els glòbuls vermells adults, aquesta substància fa disminuir l'afinitat de l'hemoglobina per l'oxigen. També és present en els glòbuls vermells del fetus, però aquest (2,3-BPG) no interacciona amb l'hemoglobina fetal, deixant intacta aquesta afinitat per l'oxigen. De fet l'hemoglobina adulta té una afinitat més alta per l'oxigen que la seva homòloga fetal, però els nivells de 2,3-BPG la minven. Pel transport de l'oxigen al fetus és necessari que l'hemoglobina fetal extregui l'oxigen de l'hemoglobina materna oxigenada a través de la placenta. Això requereix que l'hemoglobina fetal tingui una major afinitat per l'oxigen que la materna. Aquest fenomen s'aconsegueix per la presència d'una subunitat γ i de l'hemoglobina fetal, substituint una subunitat β present en l'hemoglobina adulta. La subunitat γ té menys càrregues positives que la subunitat β de l'hemoglobina adulta. Això significa que el 2,3-BPG se sent menys atret electroestàticament per l'hemoglobina fetal que per l'adulta. Per tant el 2,3-BPG és menys efectiu en disminuir l'afinitat amb l'oxigen en l'hemoglobina fetal. Aquest decreixement de l'afinitat permet a l'hemoglobina materna transmetre l'oxigen a l'hemoglobina fetal. Distribució Després de les primeres 10-12 setmanes de desenvolupament, l'estructura primària de l'hemoglobina del fetus passa de ser hemoglobina embrionària a ser hemoglobina fetal. Al naixement, l'hemoglobina fetal comprèn el 50-95% de l'hemoglobina del nadó. Aquests nivells disminueixen durant els següents sis mesos, així com s'inicia la síntesi d'hemoglobina adulta i s'inhibeix la d'hemoglobina fetal. Poc després, l'hemoglobina adulta (sobretot l'hemoglobina A) esdevé la forma predominant d'hemoglobina adulta en nens sans. Certes anomalies genètiques poden causar errors en la síntesi d'hemoglobina adulta, provocant malalties com la persistència hereditària de l'hemoglobina fetal (HPFH), resultat de mutacions en el grup de gens β-globina, que provoca la persistent síntesi d'hemoglobina fetal posterior al naixement. Estructura i genètica La majoria dels tipus d'hemoglobina normal, incloent l'hemoglobina A, l'hemoglobina A2 i l'hemoglobina fetal són tetràmers compostos per 4 subunitats proteïques i 4 grups prostètics hemo. Mentre que l'hemoglobina adulta està composta per dues subunitats α i dues de β, l'hemoglobina fetal està composta per dues subunitats α i dues de γ, anomenades α2γ2. Degut a la seva presència en l'hemoglobina fetal, la subunitat γ es coneix comunament com "la subunitat d'hemoglobina fetal". En humans, cada cromosoma 11 conté dues còpies similars del gen que codifica la subunitat γG (glicina com a residu 136) i γA (alanina com a residu 136) – (la subunitat β també es codifica al cromosoma 11). En canvi el gen que codifica la subunitat α es troba al cromosoma 16 i està present per duplicat. Importància clínica Tractament de l'anèmia falciforme Incrementar la producció d'hemoglina fetal és una tècnica utilitzada per tractar la malaltia de cèl·lules falciformes Quan finalitza la producció d'hemoglobina fetal després del naixement, els infants sans inicien la síntesi d'hemoglobina adulta. Els nounats que pateixen anèmia de cèl·lules falciformes comencen a produir una forma defectuosa de l'hemoglobina, anomenada hemoglobina S, en substitució a l'hemoglobina A. Aquesta varietat d'agregats d'hemoglobina està formada per filaments que causen que els eritròcits canviïn la seva forma arrodonida normal a una estructura en forma de falç. Així, els eritròcits tendeixen a apilar-se els uns sobre els altres i a bloquejar els vasos sanguinis. Aquest apilament condueix inevitablement als anomenats episodis dolorosos vaso-oclusius, que són un segell distintiu de la malaltia. Si l'hemoglobina fetal segueix sent la forma predominant després de néixer, el nombre d'episodis de dolor disminueix en pacients amb anèmia falciforme. Com que la hidroxürea promou la producció d'hemoglobina fetal, s'utilitza per tractar a aquests malalts.[1][2] La teràpia combinada amb hidroxürea i eritropoetina recombinant –més que el tractament amb hidroxürea sola– ha demostrat que incrementa encara més els nivells d'hemoglobina fetal i promou el desenvolupament d'eritròcits que la contenen.[3] Referències † Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al «Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease». Annals of Internal Medicine, 148, 12, juny 2008, pàg. 939–55. PMID: 18458272. † Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al «Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia». The New England Journal of Medicine, 332, 20, maig 1995, pàg. 1317–22. DOI: 10.1056/NEJM199505183322001. PMID: 7715639. † Rodgers GP, Dover GJ, Uyesaka N, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW «Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease». The New England Journal of Medicine, 328, 2, gener 1993, pàg. 73–80. DOI: 10.1056/NEJM199301143280201. PMID: 7677965. Enllaços externs Hemoglobinopathies Transport across the placenta Arxivat 2004-06-09 a Wayback Machine. American Sickle Cell Anemia Association Arxivat 2007-09-27 a Wayback Machine. Hemoglobin synthesis Hemoglobin structure and function Arxivat 2002-02-03 a Wayback Machine. Hemoglobin F fact sheet Fetal hemoglobin [doc] Hydroxyurea in sickle-cell disease Management of sickle-cell disease Arxivat 2010-07-06 a Wayback Machine. Obtingut de « hemoglobina fetal y anemia falciforme. hemoglobina fetal e anemia falciforme. hemoglobina fetal na anemia falciforme

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta

Hemoglobina fetal

Hemoglobina adulta