MEDICINLEKTIONER

medicinlektioner.se
youtube.com/medicinlektioner

SICKLECELLANEMI

NIKLAS DAHRÉN

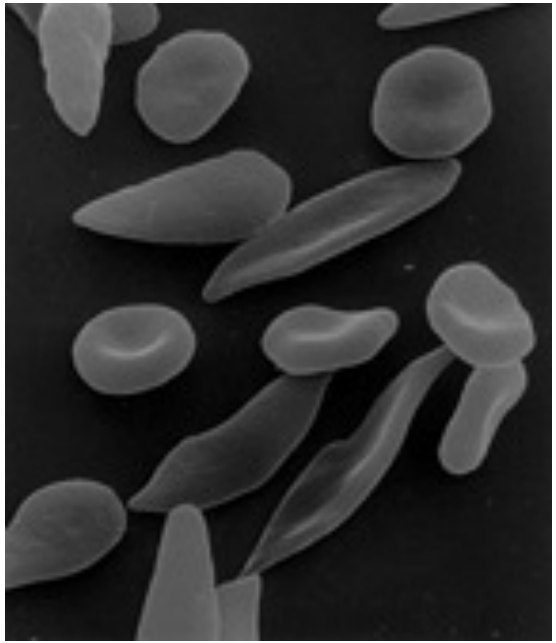
Innehållet i den här presentationen:

- Sicklecellanemi innebär deformerade erytrocyter.
- Sicklecellanemi ger försämrad cirkulation och blodproppar.
- Förekomsten av sicklecellanemi.
- Sicklecellanemi är en genetisk sjukdom.
- Sambandet mellan mutationer och genetiska sjukdomar.
- En gen kan drabbas av olika typer av mutationer.
- Orsaken är en punktmutation i hemoglobingenen.
- Punktmutationen gör att hemoglobinet bildar trådliknande plack.
- Sicklecellanemi är en monogen autosomal recessiv genetisk sjukdom.
- Nedärvning av sicklecellanemi.
- Diagnosticering och behandling av sicklecellanemi.

Sicklecellanemi innebär deformerade erytrocyter

- ✓ **”Månskäror”:** Hos personer med sicklecellsanemi har de röda blodkropparna (erytrocyterna) fått ett ”felaktigt” utseende. De ser nämligen ut som månskäror (sickle= skära).

- ✓ **Hemoglobinet har ”klibbat ihop”:** Anledningen till den ovanliga formen är att hemoglobinmolekylerna (som finns inuti erytrocyterna) har klibbat ihop med varandra och bildat långa trådar inuti erytrocyterna.

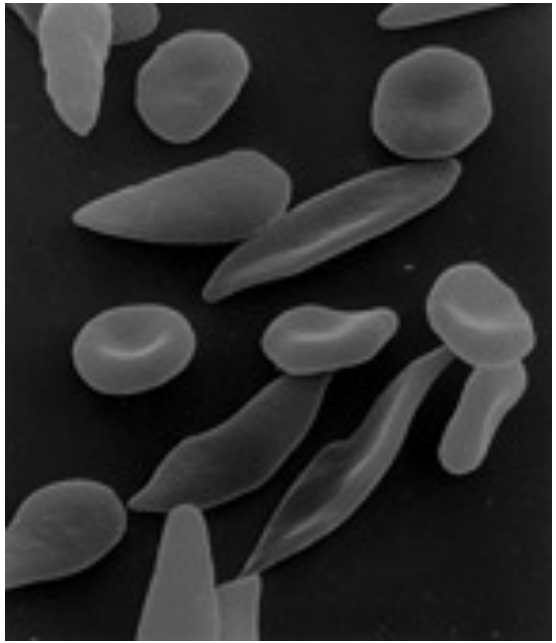


Sicklecellanemi ger försämrad cirkulation och blodproppar

- ✓ **Blodproppar:** Erytrocyter med denna ovanliga form har svårt att passera genom vissa blodkärl. Erytrocyterna klibbar ihop med varandra, fastnar lätt i kärlväggarna och skadar dessa, vilket ofta leder till blodproppar.

- ✓ **Kärlocklusiv sjukdom:** Sicklecellanemi ger en försämrad cirkulation, vilket ökar risken för vävnadshypoxi (syrebrist i vävnader) och cellnekros (celldöd). Detta kallas för kärlocklusiv sjukdom. Detta kan vara väldigt allvarligt för viktiga organ som kräver en hög syretillförsel.

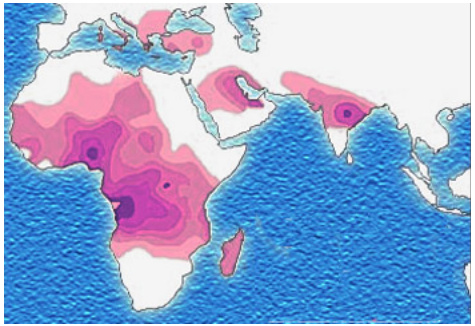
- ✓ **Hemolytisk anemi:** Blodkropparna har en förkortad livslängd och är också extra känsliga för att förstöras i mjälten. Detta leder till blodbrist, vilket kallas för hemolytisk anemi.



Förekomsten av sicklecellanemi

- ✓ **Sicklecellanemi är vanligast i Afrika:** Knappt 2 procent av jordens befolkning bär på ett anlag för sjukdomen. I Afrika är siffran ca 10 procent medan den i Europa är ca 0,1 procent. Det föds minst 225 000 barn årligen med sicklecellanemi varav drygt 200 000 föds i Afrika, drygt 20 000 i Asien och endast cirka 200 i Europa. I Sverige finns uppskattningsvis knappt 100 invånare med sjukdomen.

- ✓ **Den muterade genen ger ett visst malariaskydd:** Sjukdomen är vanligare i malariaområden som t.ex. Afrika eftersom den muterade genen ger ett visst malariaskydd. Det är aldrig positivt att ha sjukdomen eftersom det är en väldigt allvarlig sjukdom. Evolutionen borde därför ha ”gjort sig av” med denna muterade genvariant eftersom den minskar överlevnadschansen. Men om man är heterozygot (anlagsbärare av sjukdomen) så har man ett visst skydd mot malaria samtidigt som man inte utvecklar sicklecellanemi. Den muterade genen har därför levt kvar i t.ex. Afrika där malaria är relativt vanligt.



Bilden visar vart sjukdomen är vanligast.

Bildkälla: By Muntuwandi at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2932857

Sicklecellanemi är en genetisk sjukdom

- ✓ **Genetiska sjukdomar:** Genetiska sjukdomar orsakas av mutationer (förändringar) i DNA:t. I vissa fall är mutationerna helt avgörande och i vissa fall krävs ett samspel med miljöfaktorer för att sjukdomen ska bryta ut.

- ✓ **Genetiska sjukdomar kan gå i arv:** Genetiska sjukdomar kan ärvas om mutationerna finns i förälderns alla kroppsceller och därmed även i de stamceller som genomgår meiosen och skapar könsceller.

- ✓ **Vissa genetiska sjukdomar** kan uppstå p.g.a. nymutationer som inträffar t.ex. i fosterstadiet eller i den vuxna kroppen.

Sambandet mellan mutationer och genetiska sjukdomar

Gen

Protein

Funktion/Egenskaper

En gen som är muterad
(negativ mutation)

Ett protein som ej fungerar korrekt/optimalt

Monogen genetisk sjukdom

Flera olika gener som är muterade
(negativa mutationer)

Flera olika proteiner som ej fungerar korrekt/optimalt

Polygen genetisk sjukdom

En gen kan drabbas av olika typer av mutationer

- ✓ **Substitution:** En mutation som innebär att en nukleotid i DNA:t har bytts ut mot en annan nukleotid (i sällsynta fall kan flera nukleotider bytas ut). *Exempel: Sicklecellsanemi och vissa former av cancer.*

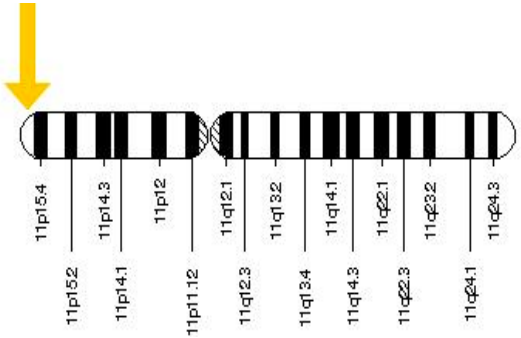
- ✓ **Deletion:** En mutation i genen som innebär att en eller flera nukleotider har försvunnit.
  Exempel: Cystisk fibros.

- ✓ **Insertion:** En mutation i genen som innebär att ett eller flera nukleotider har tillkommit.
  Exempel: Huntingtons sjukdom.

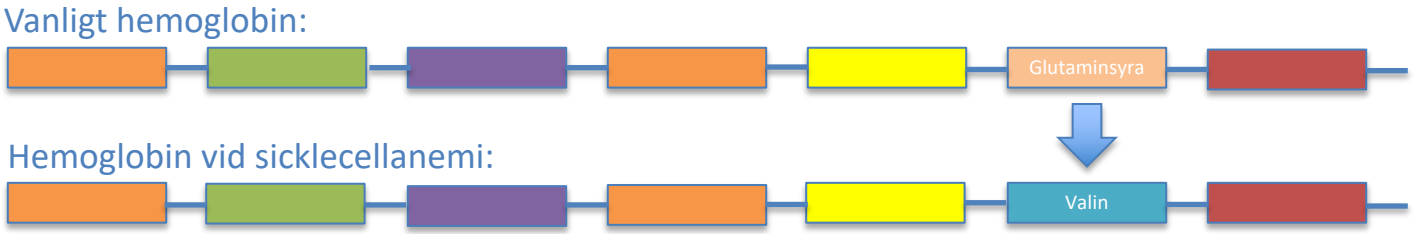
OBS: Mutationer som drabbar en enda nukleotid i DNA:t kallas för *punktmutationer,* medan mutationer som drabbar större sekvenser eller delar av kromosomerna kallas för *blockmutationer* eller *kromosommutationer*. Punktmutationer är oftast i form av substitutioner.

Orsaken är en substitutionsmutation i hemoglobingenen

- ✓ **Substitutionsmutation:** Sjukdomen beror på en punktmutation, i form av en substitutionsmutation, i genen för hemoglobin. Genen som kodar för hemoglobin finns på kromosom nummer 11. Genen sitter på den korta armen och på position 15.5.



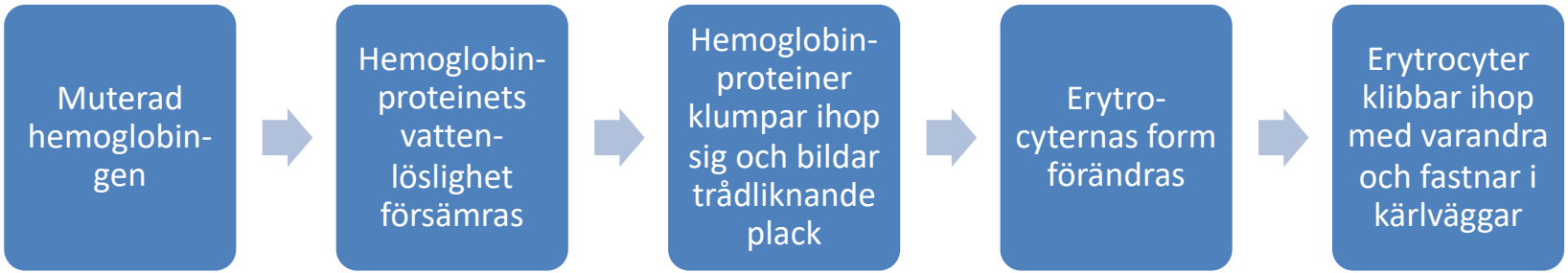
- ✓ **En aminosyra är utbytt:** Punktmutationen har ändrat nukleotidsekvensen på ett ställe i genen vilket får följden att aminosyra nr. 6 i hemoglobinet är utbytt från glutaminsyra till valin.



OBS: Bilden är en kraftig förenkling. Bilden visar helt korrekt att aminosyra 6 är utbytt i hemoglobinet, men den visar inte en korrekt bild över hemoglobinets övriga struktur eller vilka övriga aminosyror som ingår.

Substitutionsmutationen gör att hemoglobinet bildar trådliknande plack

- ✓ **Substitutionsmutationen innebär att hemoglobinets** tredimensionella struktur påverkas. Hemoglobinet blir då mycket mindre lösligt i vatten vilket får följden att olika hemoglobinmolekyler klibbar ihop med varandra istället för att lösa sig i det omgivande vattnet (cellvätskan). Hemoglobinmolekylerna bildar då långa trådliknande plack inuti erytrocyterna. Erytrocyterna blir då mycket mindre formbara och får istället formen av en ”månskära”. Detta ökar sedan risken för att olika erytrocyter ska klibba ihop med varandra och fastna i blodkärlsväggarna etc.



Sicklecellanemi är en monogen autosomal recessiv genetisk sjukdom

- ✓ **Monogen sjukdom:** En sjukdom som beror på en mutation i enbart en gen (båda genvarianterna/allelerna av samma gen kan dock vara muterade). Ex: ”Huntingtons sjukdom”, ”Sickelcellanemi” och ”Cystisk fibros”. Polygena sjukdomar beror däremot på mutationer i flera olika gener. Ex: hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes.

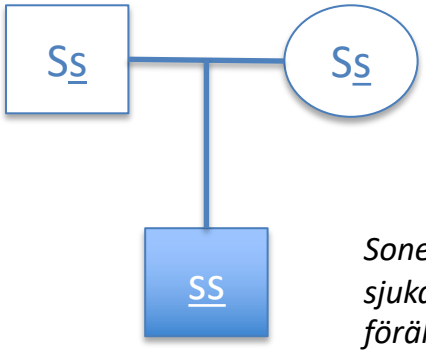
- ✓ **Monogen recessiv sjukdom:** Innebär att sjukdomen orsakas av en enda gen (monogen) men båda genvarianterna/allelerna av genen måste vara muterade för att sjukdomen ska bryta ut (recessiv). Man måste alltså ärva det sjuka anlaget från båda föräldrarna för att få sjukdomen.

- ✓ **Autosomal sjukdom:** Sjukdomen orsaks av en eller flera gener som sitter på någon av autosomerna (ej på könskromosomerna). Könsbundna sjukdomar orsakas däremot av mutationer i en eller flera gener som sitter på könskromosomerna (nästan alltid på X-kromosomen).

Nedärvning av sicklecellanemi

- ✓ **Sicklecellanemi nedärvs autosomalt recessivt:** Sicklecellanemi nedärvs autosomalt recessivt vilket innebär att sjukdomsgenen dels sitter på en s.k. autosom (ej könskromosom) och dels att båda genvarianterna/allelerna av genen måste vara muterade för att sjukdomen ska bryta ut (recessiv).

- ✓ Eftersom sjukdomen är recessiv förekommer den inte hos så många individer i en viss släkt, plus att den ofta hoppar över en generation för att sedan dyka upp i nästa. Eftersom sjukdomen är autosomal så drabbar den båda könen ungefär lika mycket.



Vid recessiva sjukdomar är det vanligt att två friska föräldrar får ett sjukt barn.

Sonen ärver den recessiva muterade sjukdomsallelen från båda sina friska föräldrar och blir därför sjuk.

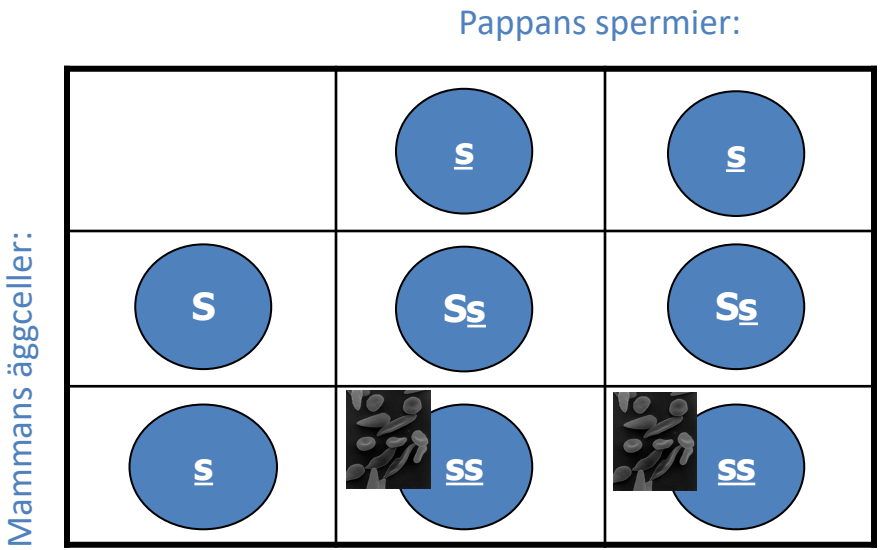
Uppgift 1:

Hur stor är sannolikheten att en man och en kvinna får ett barn med sicklecellanemi om mannen har sjukdomen medan kvinnan är frisk men bär på anlaget?

Lösning:

Vi gör ett korsningsschema för att lösa uppgiften.

Dominanta alleler skrivs alltid först.



Svar: Det är 50 % chans att barnet får sjukdomen.

Diagnosticering och behandling av sicklecellanemi

- ✓ **Diagnosticering av sjukdomen:** Vid misstanke om sicklecellanemi kan man i ett blodprov analysera förekomst av olika hemoglobinmolekyler. Hemoglobinfraktionering är en metod som kan användas direkt efter födseln hos fullgångna barn. Diagnosen bekräftas sedan med DNA-analys.

- ✓ **Behandling av sjukdomen:** Behandlingen syftar till att förebygga komplikationer och att lindra symtom. Sicklecellanemi kan botas med hematopoetisk stamcellstransplantation om en lämplig donator finns. I takt med att behandlingsresultaten förbättrats erbjuds fler barn transplantation efter bedömning av den individuella risken för allvarliga komplikationer.

Se gärna fler filmer på:
medicinlektioner.se
youtube.com/medicinlektioner