

**Universidad De Ciencias Médicas De La Habana  
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas  
“Victoria de Girón”**



**“Centro Nacional de genética Médica”**

**Jornada Científica**

**Anemia de células falciformes: Una revisión**

**Dra. Laura Olga Carbó Mena**

**Residente de tercer año de genética clínica**

**La Habana**

**Marzo, 2021**

**Resumen:**

Las hemoglobinopatías son enfermedades de causa genética, caracterizadas por alteraciones estructurales o de síntesis de la hemoglobina; constituyendo la anemia de células falciformes o sickleemia como también se conoce, la enfermedad monogénica más frecuente en Cuba y que presenta un alto índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Es el resultado de una mutación puntual que determina la síntesis de una proteína anormal denominada hemoglobina S (HbS), ocasionando un trastorno multisistémico con episodios agudos y progresión a la afectación crónica de órganos que puede conducir a la muerte en edades tempranas de la vida en estos individuos. La detección precoz es fundamental para manejar en forma adecuada e idealmente prevenir las complicaciones. La edición de genes se está convirtiendo en una herramienta biomédica viable con la aparición del sistema CRISPR/CAS9. El estudio de mecanismos celulares que permitan de genes y mecanismos reguladores que subyacen a cambios en la hemoglobina abrió el camino para la aplicación clínica y preclínica de nuevos enfoques a terapias génicas que podrían convertirse en el futuro en una opción terapéutica generalizada para el elevado número de pacientes afectados por hemoglobinopatías.

**Palabrasclaves:** Anemia decélulasfalciformes, detección precoz, CRISPR/CAS9.

## Introducción

Las hemoglobinopatías son enfermedades de causa genética, caracterizadas por alteraciones estructurales o de síntesis de la hemoglobina; constituyendo la anemia de células falciformes o sickleミア como también se conoce, la enfermedad monogénica más frecuente en Cuba y que presenta un alto índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.<sup>1, 2,3</sup> Constituye una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, asociada con episodios de dolor agudo y daños progresivos en diferentes órganos.<sup>4</sup>

El primer reporte de esta enfermedad en la literatura médica se describió en un estudiante de estomatología Granadino de 20 años Walter Clement Noel , hecho por el cardiólogo profesor de medicina James Herrick en 1910 quien acuñó el término de falciformes debido a la forma de hoz que adoptan los eritrocitos. En ese mismo año Neel y Beet, de forma independiente, describieron el patrón de herencia de la dolencia. Luego en 1945 Pauling sugirió que esta enfermedad se debía a una anomalía de la molécula de hemoglobina, a la que llamó Hemoglobina S. Ingram definió en 1956 que la mutación en la posición 6 de la cadena  $\beta$  es la causante de la Hb anormal (Hb S,  $\alpha_2 \beta_2$  s val).<sup>5,6,7,8</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la anemia como un problema de interés en salud pública hasta tal punto de plantearse la meta de reducirla en un 50% en 2.025, especialmente en niños y mujeres en edad reproductiva ya que se considera que son la población más afectada.<sup>9</sup>

## Desarrollo

La anemia de células falciformes es una anemia hemolítica grave, caracterizada por crisis vaso-oclusivas con la consiguiente isquemia tisular y episodios de dolor agudo y crónico, debido a las crisis de “secuestro” por la forma del hematíe, así como daños en diferentes órganos que pueden evolucionar de modo severo y conducir a la muerte en edades tempranas de la vida. Se origina por una hemoglobina anormal, la hemoglobina (Hb) S, que es una variante estructural de la HbA normal debida a una mutación puntual (GAG por GTG) en el exón 1 del gen de la  $\beta$  globina (HBB), lo cual resulta en la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la globina localizado en el brazo corto del cromosoma 11(11p15.5).<sup>3, 11,12, 13</sup>

Los individuos heterocigotos o portadores de HbAS tienen el llamado rasgo falciforme, condición que generalmente es benigna y asintomática. La frecuencia del estado de portador de Hemoglobina S (AS) abarca un rango que oscila entre 5 y 15% a nivel mundial. Las personas con la enfermedad de anemia drepanocítica o de células falciformes, son homocigotos, con HbSS.<sup>14</sup>

La drepanocitosis incluye también otras formas menos frecuentes en las que la HbS se asocia con otras hemoglobinas anormales como la C, D, E y las  $\beta$  talasemias. La HbC es una mutación de la HbA relativamente reciente en

relación con la mutación de la HbS y limitada al África Oriental, ocurre con mayor frecuencia en Ghana, Burkina Faso y Nigeria.<sup>15, 16</sup>

Es prevalente en poblaciones negras cuyos orígenes se remontan a la región subsahariana de África donde actualmente nacen cada año al menos 240.000 niños con la enfermedad, sin embargo resulta ser que esta patología no es exclusiva de esta raza, reportándose así orígenes genéticos en poblaciones de habla hispana del hemisferio occidental, India y países mediterráneos como Grecia y Turquía.<sup>17</sup>

El origen multiétnico de la anemia de células falciformes puede sustentarse al comercio de esclavos que tuvo lugar entre los años 1650 y 1830, se derivándose desde África hacia los Estados Unidos, América del Sur, Centroamérica y el Caribe.<sup>16,18</sup>

En América afecta a 1/365 nacidos afroamericanos y 1 en 16.300 hispanoamericanos.<sup>19</sup> En los Estados Unidos, entre 80 000 y 100 000 personas están afectadas por este trastorno<sup>20</sup> y en el mundo, existen 250 millones de enfermos y nacen cada año alrededor de 300 000 niños con la enfermedad, se pronostica que esta cifra aumentará a 400 000 en el 2050.<sup>16</sup>

El 3,08 % de la población cubana es portadora de la HbS, con mayor prevalencia en las provincias más orientales y la ciudad de La Habana donde existe mayor cantidad de afrodescendientes en el país.

Las formas genéticas de mayor frecuencia reportadas en Cuba son las SS y SC, que por lo general corresponden a pacientes de padres sanos portadores con genotipo heterocigótico HbAS o HbAC.<sup>2, 10</sup>

La sintomatología es secundaria a la anemia hemolítica crónica, la vaso-oclusión en los diferentes órganos y la asplenia funcional, la cual predispone a la infección, y es una causa importante de muerte en la edad pediátrica. Otras manifestaciones asociadas son el secuestro esplénico, la aplasia eritroide y las complicaciones órgano - específicas, que disminuyen la calidad de vida y predisponen a mayor mortalidad. La detección precoz es fundamental para manejar en forma adecuada e idealmente prevenir las complicaciones.<sup>11</sup>

En Cuba desde el año 1982 se implementa un programa para la prevención de la anemia de células falciformes mediante la indicación del estudio de electroforesis de hemoglobina a todas las embarazadas en la atención primaria de salud en la captación del embarazo, con el objetivo de detectar precozmente las parejas portadoras de HbS o HbC con riesgo de tener una descendencia afectada con la enfermedad, en estos casos se brinda el adecuado asesoramiento genético y la posibilidad de interrupción del embarazo si la pareja así lo decide, o la identificación del niño enfermo antes de su nacimiento para su inclusión en el programa de atención integral.<sup>21</sup>

Las opciones de tratamiento para la anemia de células falciformes siguen siendo muy limitadas, el único tratamiento curativo disponible es el trasplante de precursores hematopoyéticos. La indicación de trasplante es: pacientes con afectación del SNC, episodios recurrentes de síndrome torácico agudo, crisis de dolor severo con afectación de la calidad de vida, anemia severa y/o requerimiento transfusional importante con sobrecarga de hierro, sin embargo no siempre se dispone de donantes adecuados.<sup>19, 22</sup>

En las últimas décadas se han investigado e implementado distintas herramientas de edición genómica entre las cuales se destaca el sistema CRISPR/Cas9, un mecanismo de defensa bacteriano que ha sido adaptado y rediseñado para su utilización en otros modelos celulares.

El sistema CRISPR/Cas9, adaptado para su utilización en células eucariotas está compuesto por la nucleasa Cas9 y un ARN guía que, por su secuencia, la direcciona hacia la región del genoma a editar. La nucleasa efectúa entonces dos cortes, uno en cada hebra de la doble hélice del ADN. En algunos casos, secuencias no idénticas pero similares a la región blanco pueden ser reconocidas por el ARN guía provocando cortes inespecíficos por parte de Cas9.<sup>23</sup>

Las Tecnologías basadas en CRISPR son prometedoras como plataforma terapéutica para muchas enfermedades genéticas que han sido consideradas intratables proporcionando un enfoque flexible para la edición de genes de alta fidelidad. El estudio de mecanismos celulares que permitan de genes y mecanismos reguladores que subyacen a cambios en la hemoglobina abrió el camino para la aplicación clínica y preclínica de nuevos enfoques a terapias génicas que podrían convertirse en el futuro en una opción terapéutica generalizada para el elevado número de pacientes afectados por hemoglobinopatías.<sup>24,25</sup>

## Referencias Bibliográficas

1. Valdes-Fraser Y, Fuentes-Cortes I, Pérez-Rodríguez J, Gámez-Torres G, Acosta-Sánchez T, Suárez-Besil B. Detección de hemoglobinopatías en pesquisa de portadores de anemias falciformes. Centro Nacional de Genética Médica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 25/12/2019]; 33(S1): [aprox. 5 p.] Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/654>
2. Escobar Pérez D, Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Pacheco Torres Y. Hemoglobinopatías en gestantes y parejas de riesgo de Las Tunas. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2017 [citado 25/12/2019];42(2): [aprox. 7 p.] Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1043>
3. González García R, Miranda Cañedo I, Álvarez Pita J. Electroforesis de hemoglobina en hijos de madres portadoras de hemoglobinopatías SS y SC. Rev. Ciencias Médicas [Internet]. 2018 [citado 12/04/2018]; 22(1): [aprox.7p.].Disponible en:<http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/download/3262.pdf>
4. Pawl ski JR, Hess DT, Staler JS. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. Proco Natal Ajad Si USA. 2015; 102(7):2531-6.
5. Pujadas Rios X, Viñals Rodríguez LL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. Rev Cuba Obstet Ginecol [Internet]. 2016 [citado 25/12/2019];42(2):23953.Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n2/gin10216.pdf>
6. Fernández Águila. Julio Dámaso En el día mundial de la drepanocitosis: logros y retos...Junio 2016 | Volumen 14 | Numero 3

7. Fernández Águila Julio D. Anemia falciforme: a 110 años de la descripción del primer caso. *Revista Cubana de Hematología*. 2020; 36(2):e1200
8. Borges Moreno Yudmila, Borges Moreno Yuribet, Agramonte Llanes Olga, Jerez Castro Ana Margarita, et al. Alteraciones cardiovasculares en pacientes adultos con drepanocitosis. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. Volumen 24, No 3 (2018).
9. OMS. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. 1 ed. [Internet]. Ginebra: World Health Organization, 2015 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf)
10. Machín-García S, Svarch E. Drepanocitosis: 50 años de experiencia en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017; 36
11. Ayala Viloria Alfonso J, González Torres Henry J, David Tarud Gabriel J. Anemia de células falciformes: una revisión. *Revista Científica Salud Uninorte*. [Internet]. 2016 [citado 18/04/2018]; 32(3): [aprox. 14p.]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/7/789.full.pdf?sso-checked=true>
12. Marcheco Teruel Beatriz, Suárez Besil Beatriz, Gómez Martínez Manuel, Collazo Mesa Teresa, Pérez Rodríguez Jacqueline, García Heredia Marileivis, et al. IMPACTO DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE ANEMIA PORHEMATÍES FALCIFORMES EN CUBA: 1982-2016. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* Vol. 8 No.1.
13. Díaz-Morejón L, Rodríguez-Jorge B, García-Sánchez D, León-Rayas Y, Aguilar-Lezcano L, Santacruz-Leonard M. Anemia drepanocítica: características generales de los pacientes a su diagnóstico. *Revista Finlay [revista en internet]*. 2019 [citado 2019 Abr 11]; 9(1): [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/681>

14. Licona Rivera Tania Soledad, Arita Chávez José Raúl, Gámez Alvarado Julia María, Witty Norales Silvia Laudelina, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en dos comunidades de Omoa, Cortés durante el año 2017. *rev. Cient. esc. univ. Cienc. Salud.* 2017; 4(2): 5-13
15. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong, Krishnamurti L et al. Sick cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Mar;4:18010. doi 10.1038/nrdp.2018
16. SvarchEva, Machín García Sergio Arturo. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología.* 2020; 36(2):e1112
17. Acuña Camila, Cuero Kelin, Espitia Karen, Rojas Roger, Torres Richar. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. *Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca BIOCIENCIAS - Vol 3.* 2016.
18. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; c2016. [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sickle-cell/data.html>
19. Zúñiga CP, Martínez GC, González RLM, Rendón CDS, Rojas R N, Barriga CF, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Pediatría [Internet].* 2018 [citado 25/12/2019];89(4):525-9. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v89n4/0370-4106-rcp-00604.pdf>
20. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet.* 2010 Dec;376(9757):2018-

21. Marcheco-Teruel B. Sickle Cell Anemia in Cuba: Prevention and Management, 1982-2018. *MEDICC Rev.* 2019 Oct;21(4):34-38. PMID: 32335567.(1)
22. Angelucci, E.; Matthes-Martin, S.; Baronciani, D.; Bernaudin, F.; Bonanomi, S.; Cappellini, M.D.; Dalle, J.-H.; Di Bartolomeo, P.; De Heredia, C.D.; Dickerhoff, R.; et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: Indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* **2014**, 99, 811–820.
23. E. Giono Luciana. CRISPR/CAS9 Y LA TERAPIA GÉNICA. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77: 405-409 (Artículo especial)
24. Rodriguez- Rodriguez Diana Raquel, Ramirez- Solis Ramiro, Garza- Elizondo Mario Alberto, et al. Genome editing: A perspective on the application of CRISPR/Cas9 to study human diseases (Review). *International Journal of molecular Medicine* 43: 1559-1574, 2019. Received November 25, 2017; Accepted August 1, 2018.
25. Frati, G.; Miccio, A. Genome Editing for  $\alpha$ -Hemoglobinopatías: Advances and Challenges. *J. Clin. Med.* **2021**, 10, 482. <https://doi.org/10.3390/jcm10030482>