

Francisco Javier Borrayo López
Francisco Javier Perea Díaz
Bertha Ibarra Cortés

Más hemoglobina fetal, menos síntomas: el papel de la genética en la anemia de células falciformes

¿Qué es la anemia de células falciformes?

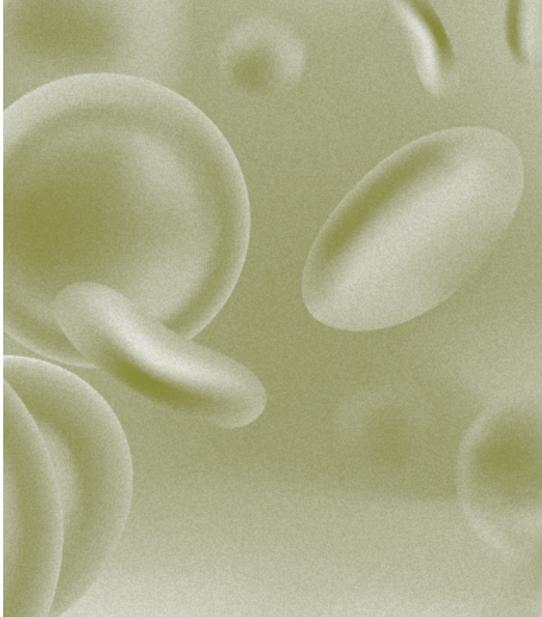
La anemia de células falciformes es una enfermedad genética y se encuentra en casi todo el mundo, pero es particularmente frecuente en África, donde ocurrió la variante genética localizada en el gen beta-globina o *HBB* (ubicado en el cromosoma 11p15.4). Podemos imaginarla como un “error ortográfico” en las instrucciones para fabricar dos de las cuatro cadenas de globina que componen la hemoglobina adulta (HbA). Esta alteración da lugar a una hemoglobina anómala llamada hemoglobina S (HbS), que hace que los glóbulos rojos o eritrocitos adopten una forma parecida a una hoz. Estas células, en vez de circular libremente, tienden a agruparse y obstruir el flujo de sangre por los vasos sanguíneos más pequeños, afectando el transporte del oxígeno que debe llegar a todas las células del organismo.

Esta enfermedad se hereda de una forma conocida como autosómica recesiva, lo que quiere decir que para desarrollar la enfermedad es necesario heredar dos copias del gen con el mismo error (HbSS, una de papá y otra de mamá). Por su parte, quienes heredan solo una copia con error (HbSA) suelen ser portadores con síntomas leves o nulos. La detección temprana es esencial para mejorar el pronóstico; en muchos países, y en algunos casos en México, se realiza

tamiz neonatal, lo que permite identificar a los recién nacidos con la enfermedad para brindarles atención médica y tratamientos de apoyo desde etapas tempranas [1].

En México, la frecuencia de anemia de células falciformes es baja, en mestizos, la frecuencia de portadores HbSA es alrededor del 1%; sin embargo, en las costas de los estados con un fuerte componente de raíces africanas como Veracruz en el Golfo de México o Guerrero y Oaxaca en el Océano Pacífico, la frecuencia de portadores HbSA es alta, 2.2-14.7% y 4.8 a 23.5%, respectivamente.

Para entender mejor la anemia de células falciformes podemos usar la siguiente analogía en la que los eritrocitos son como pequeños carros encargados de transportar la hemoglobina y el oxígeno. Para desplazarse bien por la “carretera” (los vasos sanguíneos), necesitan ser redondeados y contar con el tipo de hemoglobina adecuada. Cuando existe HbS, estos “carros” pierden su forma, avanzan con dificultad y chocan entre sí, pues la HbS prefiere “viajar acompañada” de más HbS, provocando atascos. Estos bloqueos generan intenso dolor y dañan órganos vitales por la falta de flujo sanguíneo y, por ende, de oxígeno. Además, los glóbulos rojos deformados son más frágiles, por lo que se rompen fácilmente liberando la hemoglobina, fenómeno que se conoce como hemólisis y



tienen una vida más corta (15-20 días) que las células normales (120 días), lo que origina anemia hemolítica crónica.

¿Qué es la hemoglobina fetal y por qué es importante en la anemia de células falciformes?

La hemoglobina fetal (HbF) es el tipo principal de hemoglobina presente en el feto durante el embarazo. A diferencia de la HbA, cuyas cadenas de globina se codifican en parte por el gen *HBB*, la HbF se produce a partir de los genes gamma-globina (*HBG2* y *HBG1*), los cuales no están afectados por la variante que causa la anemia de células falciformes. Además, la HbF tiene mayor afinidad por el oxígeno, lo que le facilita tomarlo de la HbA de la madre, sería algo así como si el oxígeno que es transportado por la HbA que va en el carro de la mamá viajara más cómodo y de manera más eficiente con la HbF en el carro del feto, por lo que tiende a pasar del carro de la mamá a la del feto.

Después del nacimiento, los niveles de HbF disminuyen gradualmente para dar paso a la HbA. Sin embargo, en las personas con anemia de células falciformes, mantener una concentración más alta de HbF puede resultar muy beneficioso, ya que impide que la HbS forme las estructuras rígidas que deforman al eritrocito y que bloqueen la circulación y, al mismo tiempo, contribuye al transporte de oxígeno. Siguiendo la analogía de la carretera, la HbF sería como un sistema que evita accidentes y atascos; incluso

si hay “carros dañados” (eritrocitos con HbS), el transporte de oxígeno puede mantenerse más estable. Así, los síntomas y las complicaciones de la enfermedad se reducen notablemente.

¿Cómo puede aumentarse la cantidad de hemoglobina fetal?

De manera natural, existen genes que codifican proteína que disminuyen la síntesis de la HbF después del nacimiento para dar paso a la HbA, a los cuales se les conoce como “genes reguladores de la hemoglobina fetal”. Uno de los más importantes es el que tiene las “instrucciones” para sintetizar la proteína BCL11A, el gen *BCL11A* (ubicado en 2p16.1). Esta proteína funciona como un interruptor que “apaga” los genes *HBG2* y *HBG1*, responsables de producir las cadenas gamma de la HbF. Además, la proteína KLF1 (cuyo gen está en 19p13.3) regula la actividad de BCL11A después del nacimiento, reforzando así la disminución de HbF; en otras palabras, cuando KLF1 se activa, se incrementa el nivel de BCL11A, proteína que apaga los genes *HBG2* y *HBG1* y en consecuencia hay menos producción de HbF [2]. A su vez, la proteína SOX6 trabaja junto con BCL11A, ayudándole a unirse de manera más eficaz a las regiones reguladoras cercanas a los genes *HBG2* y *HBG1*, lo que favorece la reducción en la producción de la HbF. De esta forma, mientras que durante el embarazo predomina la HbF porque facilita la captación de oxígeno de la sangre materna, después del parto los genes que ayudan a formarla se silencian y aumentan los niveles de HbA, adecuada para la respiración en la vida extrauterina. Continuando con la analogía de los autos, pensemos en estas proteínas como los señalamientos que se encargan de controlar la circulación, entonces tenemos que BCL11A es como un semáforo que cuando está en rojo detiene la actividad de los genes *HBG2* y *HBG1*, deteniendo la síntesis y circulación de HbF. Pero esta señal de alto se activa hacia el final del embarazo y no funciona sola, sino que requiere por un lado que KLF1 la active y por el otro que SOX6 funcione como un

letrero de alto que se una a ella para que pueda cumplir su función, si lo vemos de otra forma, el flujo de una calle se detiene al tiempo que en otra se permite el paso, que en este caso sería en el que van los carros con hemoglobina adulta, ya que este mecanismo ayuda a que se active el gen *HBB*, que genera las globinas β de la HbA.

Se han reportado variantes genéticas en “genes reguladores de la hemoglobina fetal” que pueden modificar la síntesis de la HbF en pacientes con anemia de células falciformes, como *BCL11A*, *KLF*, *SOX6*, *GATA1*, *HBG2*, *HBS1L-MYB* entre otros.

Existen también algunos medicamentos que se han utilizado exitosamente para elevar los niveles de HbF, uno de ellos es la hidroxiurea. Recientemente la investigación en terapia génica también ha dado buenos resultados, ya que desde el año 2023 se aprobó por la FDA (Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), la edición genética dirigida (CRISPR-Cas9) para modificar el gen *BCL11A* y evitar que la proteína BCL11A apague los genes que producen HbF [3], de modo que los pacientes con anemia de células falciformes continúen sintetizándola toda la vida y disminuir los síntomas y complicaciones de la enfermedad, no obstante, lamentablemente este tratamiento tiene un costo muy elevado, superando los 44 millones de pesos mexicanos por tratamiento, por lo que todavía no es accesible para la mayoría de los pacientes.

Nuestro estudio: ¿cómo la genética ayuda a personas con anemia de células falciformes?

Para entender de qué manera la genética influye positivamente en esta enfermedad, realizamos un estudio en 39 individuos del sur de México, incluyendo personas afectadas por la enfermedad (HbSS) y portadores sanos (HbSA). Recordemos que la principal diferencia entre ambas condiciones radica en la cantidad de copias del gen defectuoso: las personas con HbSS tienen

dos copias, mientras que las HbSA solo una, lo que vuelve la enfermedad más grave en quienes presentan HbSS.

A partir de muestras de sangre, extrajimos las células que contienen ADN en sus núcleos. Este ADN puede verse como el conjunto de “instrucciones” que determinan cómo estamos hechos y cómo funcionamos. Luego, buscamos en esas instrucciones variantes genéticas, especialmente en las regiones de los genes que se encargan de “apagar” la producción de HbF. Durante esta búsqueda descubrimos dos variantes de especial relevancia: una en el gen *BCL11A* y otra en la región intergénica *HBS1L-MYB* (ubicado en 6q23.3). Ambas participan en la regulación de la producción de HbF.

Una vez identificadas las personas que portaban dichas variantes, medimos la cantidad de HbF que presentaban quienes tenían una sola copia de la variante (portadores, n=15) y la comparamos contra la de quienes tenían dos copias de la variante (pacientes con anemia de células falciformes, n=24). Gracias a este análisis, pudimos comprobar que el alelo de referencia del rs11886868C (en *BCL11A*) y el alelo alterno de rs7776054G (en *HBS1L-MYB*) se asociaban a un aumento significativo en los niveles de HbF. Esto, a su vez, se traduce en menos complicaciones médicas y una mejor calidad de vida para los pacientes con anemia de células falciformes [4].

Entonces, ¿las variantes genéticas siempre son negativas?

La respuesta corta es no. Antes se solía llamar “mutaciones” a las variantes genéticas, pero este término suele tener una connotación negativa. En realidad, una misma variante puede, por ejemplo, causar una enfermedad como la anemia de células falciformes (a lo que se le denomina “variante patogénica”), o bien resultar beneficiosa, como ocurre con las variantes que regulan los genes *HBG2* y *HBG1* en esta enfermedad (conocidas como “variantes benignas”).



En nuestro estudio, por ejemplo, las variantes genéticas que aumentan la producción de hemoglobina fetal tienen un efecto beneficioso claro, ayudando a mejorar el pronóstico de la anemia de células falciformes. Esto muestra que no todas las variantes genéticas tienen efectos dañinos y que el contexto biológico es esencial para entenderlas.

Conclusiones

Nuestros resultados ilustran el papel fundamental que tiene la genética al ofrecer oportunidades para transformar el entendimiento y manejo de diversas condiciones de salud. Una herramienta es la identificación de variantes que ejercen efectos favorables (como el aumento de hemoglobina fetal) evidencia que los cambios en el ADN (variantes genéticas) no solo son alteraciones asociadas a enfermedades, sino también modificaciones capaces de brindar protección o mejorar el pronóstico en contextos específicos. Este mismo principio puede aplicarse a un abanico más amplio de trastornos genéticos, apuntando hacia una medicina de precisión que personalice los tratamientos de acuerdo con las variantes genéticas de cada individuo.

Referencias

1. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, Elendu TC, Elendu RC, Ayabazu CP, *et al.* Understanding sickle cell disease: causes, symptoms, and treatment options. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 22;102(38):e35237.
2. Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2020 nov 19;136(21):2392-400.
3. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-60.
4. Rizo-de la Torre LC, Borrayo-López FJ, Perea-Díaz FJ, Aquino E, Venegas M, Hernández-Carbajal C, *et al.* Fetal hemoglobin regulating genetic variants identified in homozygous (HbSS) and heterozygous (HbSA) subjects from South Mexico. *J Trop Pediatr*. 2022;68(5).

Francisco Javier Borrayo López Departamento de Biología Molecular y Genómica, Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG), Guadalajara, Jalisco, México

Francisco Javier Perea Díaz Departamento de Biología Molecular y Genómica, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México

Bertha Ibarra Cortés Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” CUCS, UdeG
Contacto: bibarrac2012@gmail.com