

Anemia por hematíes falciformes: hacia una curación definitiva

Sickle Cell Disease: towards a final cure

Rinaldo Villaescusa Blanco^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3590-9997>

Ada Amalia Arce Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-9884-0611>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: rvillaescusa47@gmail.com

Recibido: 17/08/2023

Aceptado: 07/02/2024

Al director:

El Congreso de Hematología 2023, que desarrollo con éxito gracias al extraordinario esfuerzo de sus organizadores, aportó a todos los colegas participantes un importante caudal de información científica actualizada.

En una de las sesiones del evento dedicado a la anemia por hematíes falciformes (AHF) se discutieron diversos temas, con énfasis en aquellos relacionados con el tratamiento. Los datos presentados sobre el empleo del trasplante de médula ósea en un grupo de enfermos con AHF, considerado un proceder curativo cuando se encuentra un donante sano y compatible, evidencian que, lamentablemente, dicho procedimiento no representa una opción en un número significativo de enfermos.

Entre los asistentes a la sesión fueron motivo de gran interés los resultados de ensayos clínicos con enfermos con AHF grave utilizando terapia génica con la tecnología de edición de genes CRISPR-Cas9 (repeticiones palindrómicas cortas

agrupadas regularmente interespaciadas-asociadas a la proteína 9), con el objetivo de corregir la mutación causante de la enfermedad.^(1,2,3) La CRISPR-Cas9 permite agregar, quitar o alterar material genético en determinados lugares del genoma y se distingue de otros métodos de edición del genoma por su rapidez, precisión y eficiencia.^(4,5) Este método surge a partir de la adaptación de un sistema de edición natural del genoma empleado por las bacterias como defensa inmunitaria. Cuando las bacterias se infectan con un virus capturan pequeños fragmentos del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral y los insertan en su propio ADN en un patrón conocido como arreglos CRISPR los cuales almacenan la información y la memoria que les permite a las bacterias reconocer a los virus si infectan nuevamente, produciendo segmentos de ácido ribonucleico (ARN) para reconocer y adjuntar regiones específicas del ADN viral, incorporando una endonucleasa Cas9 que actúa sobre el ADN viral inactivando al agresor.^(6,7)

El método presentado utiliza CRISPR-Cas9 para reemplazar el gen defectuoso de la beta-globina con una versión reparada como sigue: recolección de las células madre de la sangre del enfermo; la permeabilización de las membranas celulares mediante electroporación para introducir CRISPR-Cas9 en las células madre extraídas junto con una plantilla de ADN para corregir la mutación; paralelamente se procede al uso de quimioterapia con el objetivo de preparar la médula ósea del enfermo para recibir las células madre editadas y por último reintroducir las células editadas al enfermo.^(8,9,10)

Es importante tener en cuenta los desafíos éticos que plantea el uso de los métodos de edición del genoma en células germinales o en los genes de un embrión cuyos cambios podrían transmitirse de una generación a otra, aspecto este considerado como ilegal en muchos países.⁽¹¹⁾

Resulta indudable que con el desarrollo de la tecnología CRISPR se abren nuevas posibilidades en la llamada medicina de precisión. Nos encontramos en el umbral de avances trascendentales en la biotecnología y la genética molecular.

Referencias bibliográficas

1. 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;384:252-60. DOI: [10.1056/NEJMoa2031054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054)
2. Bueren J, Quintana O, Almarza E, Navarro S, Río P, Segovia J, *et al.* Advances in the gene therapy of monogenic blood cell diseases. *Clinical Genetics.* 2019;97(1):89-102. DOI: [10.1111/cge.13593](https://doi.org/10.1111/cge.13593)
3. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* 2014;346(6213),1077-88. DOI: [10.1126/science](https://doi.org/10.1126/science)
4. Mohamadi S, Zaker S, Mirnejad R. CRISPR arrays: a review on its mechanism. *J Appl Biotechnol Rep.* 2020;7(2):81-6. DOI: [10.30491/JABR.2020.10938](https://doi.org/10.30491/JABR.2020.10938)
5. Kawamata M, Suzuki HI, Kimura R, Suzuki A. Optimization of Cas9 activity through the addition of cytosine extensions to single-guide RNAs. *Nat Biomed Eng.* 2023;7:672–91. DOI: [10.1038/s41551-023-01011-7](https://doi.org/10.1038/s41551-023-01011-7)
6. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science.* 2012;337(6096):816-21. DOI: [10.1126/science.1225829](https://doi.org/10.1126/science.1225829)
7. Terns MP, Terns RM. CRISPR-based adaptive immune systems. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(3):321-7. DOI: [10.1016/j.mib.2011.03.005](https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.03.005)
8. Lawal R, Walters M, Fitzhugh C. Allogeneic transplant and gene therapy. *Hematol/Oncol Clin North America.* 2022;36:1313-35. DOI: [10.1016/j.hoc.2022.06.007](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.007)
9. Walters M, Tisdale J, Mapara M, Krishnamurti L, Kwiatkowski J, Aygun B, *et al.* Sustained improvements in patient reported quality of live up to 24 months post-treatment with lentiGlobin for sickle cell disease (bb1111) gene therapy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:S222-3. DOI: [10.1016/S2666-6367\(22\)00441-9](https://doi.org/10.1016/S2666-6367(22)00441-9)
10. Bak RO, Dever DP, Porteus MH. CRISPR/Cas9 genome editing in human hematopoietic stem cells. *Nat Protoc.* 2018;13:358-7. DOI: [10.1038/nprot.2017.143](https://doi.org/10.1038/nprot.2017.143)

11. Infante DV, Céspedes MF, Wilches AM. CRISPR-Cas9: el debate bioético más allá de la línea germinal. Pers Bioet. 2021;25(2):e2529. DOI: [10.5294/pebi.2021.25.2.9](https://doi.org/10.5294/pebi.2021.25.2.9)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.