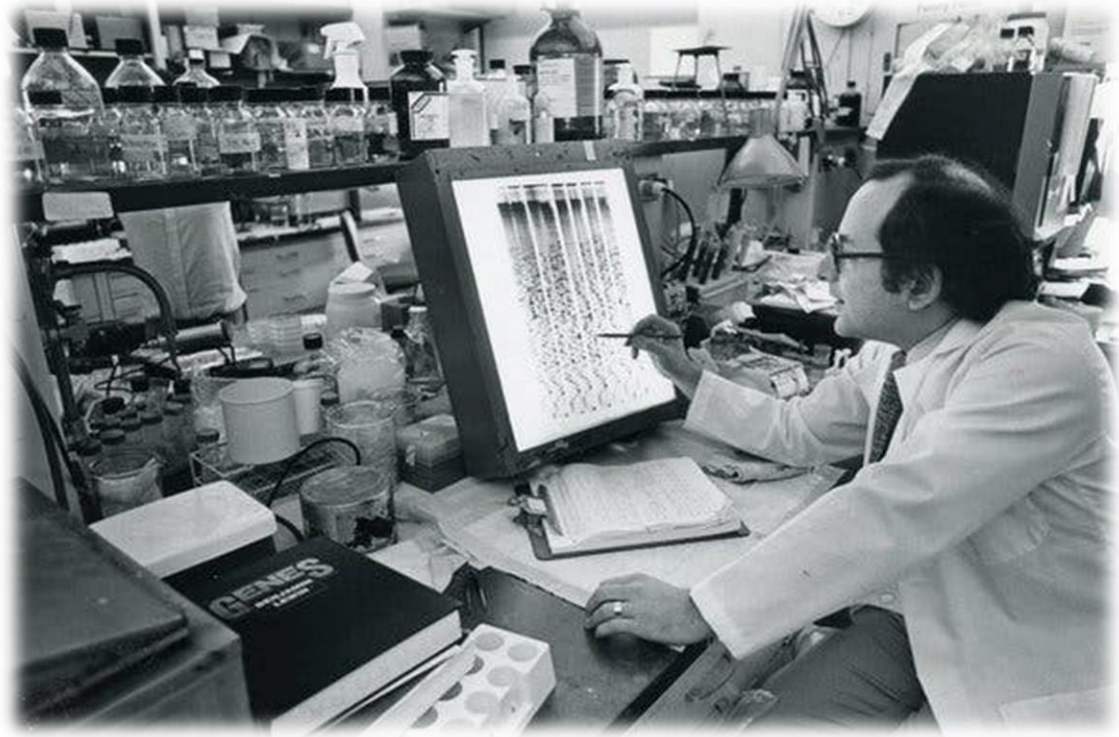


TERAPIA GÉNICA PARA LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

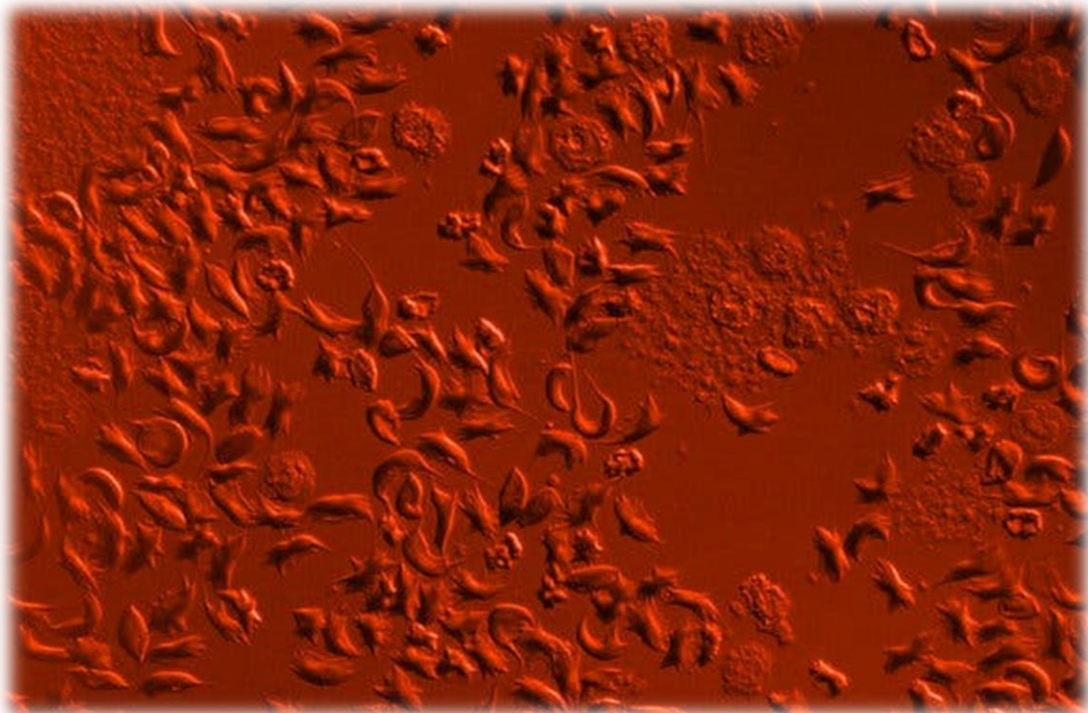


Fotografía del año 1986: Stuart Orkin examina la secuencia de un gen

Helen Obando (la publicación de su filiación ha sido autorizada por ella y su familia), una joven de 16 años (2019), es la primera paciente con [anemia falciforme](#) a la que se ha tratado mediante una terapia génica con la que se pretende curar definitivamente su enfermedad genética.

La anemia falciforme (también denominada drepanocitosis o anemia *drepanocítica*) es una genopatía causada por una única mutación que se traduce en la sustitución de un aminoácido en las cadenas β de la proteína *tetramérica* hemoglobina. La hemoglobina falciforme (*HbS*, de *Hb*: *H*emoglobina; y *S* de *S*ickle, hoz en inglés) tiende a polimerizarse cuando se desoxigena. Esta polimerización deforma los hematíes que adoptan el aspecto de media luna en cuarto creciente o de hoz. Los hematíes falciformes se adhieren a las paredes de los vasos de menor calibre llegando a su taponamiento (obliteración). Las consecuencias

más evidentes son intensas crisis de dolor vaso-oclusivo en las áreas que pierden la perfusión sanguínea, y la hemólisis con la consiguiente anemia grave. Algunos factores ambientales desencadenan las crisis: tabaco y bajas temperaturas (por vasoconstricción) y los cambios de altitud (por disminución de la tensión de oxígeno). Esta mutación ha pervivido durante la filogenia porque el hematíe falciforme no puede albergar la forma hemática (plasmodio) del parásito de la malaria. Las personas heterocigóticas sufren una anemia moderada pero están relativamente protegidas frente al paludismo. La denominada «hipótesis de la malaria» fue propuesta por *Haldane* en 1949, y apoyada por *Allison* en 1954. Unos años antes, en 1945 *Linus Pauling* había descrito la naturaleza hereditaria de la anemia falciforme. Es un paradigma de polimorfismo adaptativo de la selección natural. Sin embargo, las personas homocigóticas (portadores de la mutación falciforme en los dos alelos del gen) sufren toda una plétora de graves síntomas. De alguna manera las personas homocigóticas *pagan el precio* para que las personas heterocigóticas estén relativamente protegidas frente a las formas más graves de malaria. Por lo tanto, la prevalencia de esta mutación (y de la enfermedad asociada a la condición homocigótica) predomina en las regiones donde la malaria es, o ha sido, endémica.



La hemoglobina es una proteína formada por cuatro subunidades: dos α y dos β . Así pues, la hemoglobina es una proteína *tetramérica* $\alpha_2\beta_2$. Cada una de estas subunidades está asociada a un grupo prostético denominado *hemo* que contiene un átomo de hierro (Fe) cuyo grado de oxidación varía entre el estado ferroso (Fe^{2+}) y el férrico (Fe^{3+}) en función de que albergue, no, una molécula de O_2 . La hemoglobina actúa, pues, como transportador de O_2 en sangre, desde los pulmones a cada una de las células corporales.

La mutación de la anemia falciforme se halla en el gen que codifica la subunidad β .

El gen de la anemia falciforme se localiza en el brazo corto (p) del cromosoma 11, en posición 15.4. De modo resumido: 11p15.4

El gen mutado codifica la síntesis de subunidades β en las que el aminoácido *ácido glutámico* ha sido sustituido por valina.

La enfermedad aflige con mayor frecuencia a personas que viven en regiones en las que el paludismo es endémico, así como a sus descendientes.

Las principales complicaciones de la anemia falciforme se encuadran en dos categorías: aquellas relacionadas con vasculopatías de vasos de gran calibre (enfermedades cerebrovascular y pulmonar, hipertensión, priapismo y retinopatía); y otras, derivadas de las frecuentes crisis isquémicas (disminución del tamaño del bazo – *hipoesplenismo*-, fracaso renal, enfermedad ósea y hepatopatía). El *hipoesplenismo* es la principal causa de muerte en niños pequeños a consecuencia de graves infecciones. Por esta razón se les suele tratar con antibióticos *β -lactámicos* desde el 2º o 3º mes de vida (cuando pierden la protección de los hematíes fetales) hasta los 5 años aproximadamente.

La causa más común de hospitalización y fallecimiento en adultos es el denominado *síndrome torácico agudo* (hipertensión pulmonar, alteraciones del ritmo cardíaco, e hipertrofia ventricular izquierda).

Se considera que alrededor de 300.000 niños nacen cada año en el mundo con anemia falciforme, la gran mayoría en tres países: Nigeria, República Democrática del Congo e India.

Solo en Estados Unidos se cuantifican más de 100.000 personas con anemia falciforme.

En España la falta de registros sanitarios nacionales no permite conocer la prevalencia de la enfermedad. Algunas Comunidades Autónomas registran los casos, siempre a expensas de la información que, con más voluntarismo que eficacia, aporta cada centro hospitalario. En fin, ¡un desorden!

La terapia génica administrada a *Helen [Obando]* es el final (¿feliz?) de una lucha compartida, por su familia y por *Stuart Orkin*, un científico del *Boston Children's Hospital*, en la actualidad 73 años, que dedicó casi toda su actividad profesional (desde los comienzos de la década de 1970) a la investigación de esta enfermedad.

La familia *Obando* tiene dos hijas con anemia de células falciformes, *Helen* y su hermana mayor, *Haylee*. *Helen* no era candidata a un trasplante de médula ósea porque su hermana también está afectada. Solo el 15% aproximadamente de los pacientes con anemia falciforme son susceptibles de un trasplante de médula ósea.

Los científicos han experimentado con una terapia génica durante años, con éxitos y fracasos. Habrá que esperar varios años antes de constatar que el ensayo actual es en verdad efectivo; si es así, se tratará de la primera terapia génica curativa para una enfermedad relativamente común.

Conseguir la curación de una persona joven tiene la ventaja de que los daños orgánicos derivados de la progresión de la enfermedad todavía no son muy extensos.

El ensayo clínico con esta terapia génica se lleva a cabo con *Helen* y otra adolescente. Si los resultados son favorables, se ensayará con niños muy pequeños que todavía no sufren secuelas irreversibles de la anemia de células falciformes.

Además del ensayo clínico (dos adolescentes) realizado en el *Boston Children's Hospital*, se están llevando a cabo en Estados Unidos otros dos estudios: uno trata de activar el interruptor genético con objeto de incrementar la síntesis de hemoglobina fetal usando el sistema de edición genética CRISPR (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats); mientras otro con *LentiGlobina BB305*, para la β -talasemia que requiere frecuentes transfusiones de sangre.

Cada una de estas terapias tendría un coste previsible de alrededor de 1 millón de dólares. Surge la cuestión de la asequibilidad de estas terapias, sobre todo si se considera que la mayoría de los enfermos con anemia falciforme pertenecen a grupos sociales con bajos ingresos.

El tratamiento de *Helen* es financiado con fondos de un programa de investigación. El *Boston Children's Hospital* ha patentado esta terapia génica cediendo su comercialización al laboratorio *Bluebird Bio* que, como contrapartida, retorna parte de sus beneficios, en forma de regalías al centro hospitalario.

La experiencia médica en la década de 1970 con niños afectados de anemia de células falciformes era frustrante para los sanitarios, quienes poco podían hacer más allá de prescribir analgésicos para controlar las crisis de dolor agudo por vaso-oclusión, y antibióticos para las frecuentes infecciones, mientras eran testigos pasivos del progresivo deterioro de sus órganos. Uno de estos médicos fue *Stuart Orkin*. Decidió embarcarse en un proyecto científico de resultados improbables. Acababa de comenzar la década de 1970.

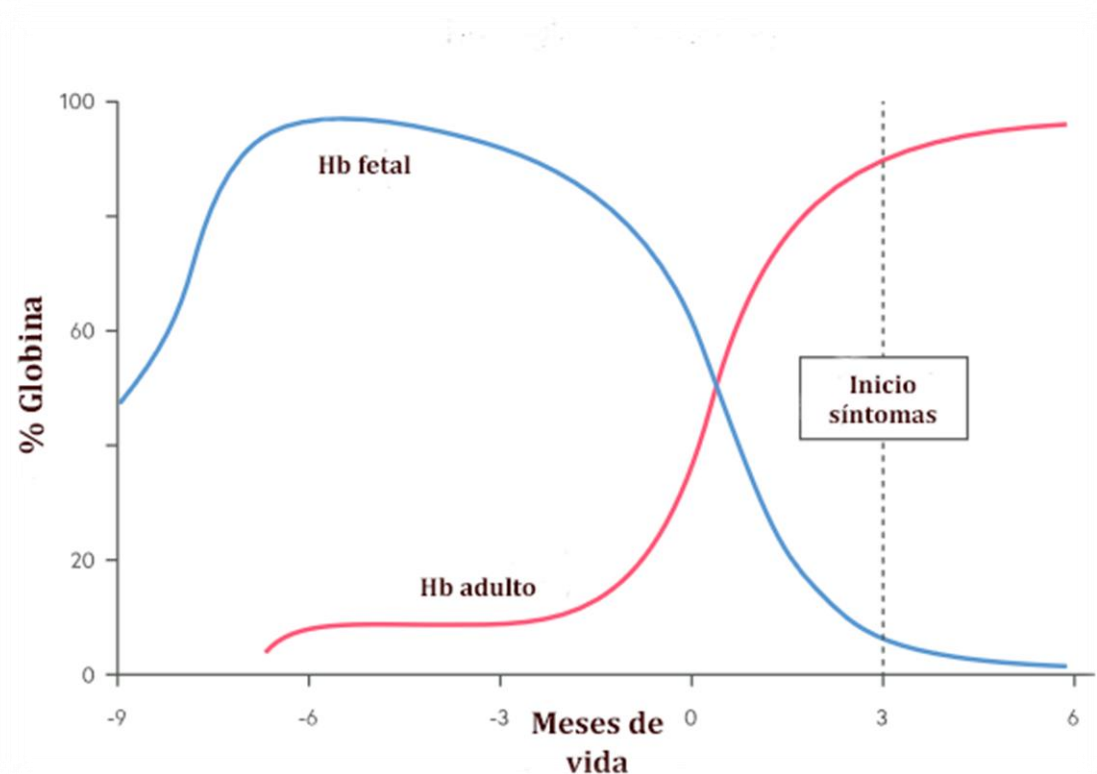
La anemia de células falciformes (drepanocitosis) no era una enfermedad "atractiva" para los inversores: los pacientes no están respaldados por grupos de presión. Además, son mayoritariamente afroamericanos pobres.

¿Cómo se abordó el problema?

Los fetos sintetizan hemoglobina con un gen distinto al que usará tras el nacimiento, de tal suerte que los hematíes fetales son normales y no

se agregan al desoxigenarse. Tras el nacimiento, el gen fetal se desactiva de manera progresiva; y otro gen comienza a fabricar hemoglobina. Si este gen ha sufrido la mutación [Glu6Val, rs334] se sintetizará hemoglobina falciforme (*HbS*).

Conceptualmente la solución era desactivar el gen de la hemoglobina del adulto y reactivar el gen fetal para que codificase la síntesis de hemoglobina normal.



El proyecto de investigación del equipo dirigido por *Stuart Orkins* recibió financiación del *National Institutes of Health*, y del *Howard Hughes Medical Institute*.

El punto de inflexión en una investigación que parecía un «callejón sin salida» se produjo en el año 2008. A partir de ese año, los costes de la secuenciación genética se redujeron de manera drástica. Ello permitió la realización de secuenciaciones genéticas masivas, a la que siguieron estudios comparativos de distintos genomas. La cuestión era ¿qué cambio tiene lugar para que se desactive el gen codificador de la hemoglobina fetal? Y, ¿se podría manipular el interruptor génico para revertir este cambio?

El siguiente avance vino de un gen designado como BCL11A. 2p6.1 [La desactivación de los genes de la hemoglobina fetal a favor de los genes de la hemoglobina adulta están determinados por la actividad de dos genes: BCL11A y ZBTB7A 19p13.3] Cuando se bloqueó *in vitro* el gen BCL11A (B-Cell Lymphoma/Leukaemia 11A), los hematíes dejaron de sintetizar hemoglobina adulta y comenzaron a sintetizar hemoglobina fetal.

A continuación se bloqueó este gen en ratones *Knockout* (ratones modificados genéticamente) que sintetizaban hemoglobina humana normal y hemoglobina humana falciforme. El bloqueo *in vivo* del gen BCL11A modificaba en los ratones el patrón de síntesis de hemoglobina de la manera que se observaba en los estudios *in vitro*, esto es, a favor de la hemoglobina fetal.

Tras los resultados en ratones *knockout* se planteó el estudio en pacientes con anemia de células falciformes. El estudio se inició en el año 2018 en el *Boston Children's Hospital*.

La táctica de la terapia génica actual contra la anemia falciforme consiste en obtener células madre de la línea hematopoyética. Usando como vector el VIH (inactivado) se introduce en la célula hematopoyética el gen fetal de la hemoglobina, al mismo tiempo que se desactiva el gen adulto de la hemoglobina. Las células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente se infunden en el paciente. Migran a la médula ósea y comienzan a multiplicarse y diferenciarse, de tal manera que las células de la serie roja sintetizarán hemoglobina fetal en lugar de la hemoglobina adulta de tipo falciforme (*HbS*).

El primer paciente tratado fue *Manny Johnson* a los 21 años. Había sufrido dos hemorragias cerebrales a la edad de 4 años. La terapia funcionó, al igual que en otros dos adultos. Todos ellos sintetizan en la actualidad hemoglobina fetal sin rasgos falciformes.

Los tres pacientes fueron monitorizados durante 15 años, tal como exigió la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para

cualquier terapia génica experimental. Tras este ínterin, la FDA ha autorizado el uso de la terapia génica para la anemia falciforme en adolescentes.

Helen ha sido la primera adolescente sometida a esta terapia. Cuando se redacta este texto, la terapia continúa funcionando. Sin embargo, un sinnúmero de niños y jóvenes no tendrán acceso a esta terapia al coste actual.

En este sentido, muy recientemente la US-FDA ha aprobado dos medicamentos: *Crizanlizumab* (*Adakveo*®) y *Voxelotor* (*Oxbryta*®) para el tratamiento de las crisis dolorosas vaso-oclusivas, y la anemia crónica, respectivamente.

El único medicamento que modifica de modo favorable el curso de la enfermedad, a un coste asumible, es *Hidroxiurea*.

Zaragoza, a 16 de enero de 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza