

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hereditarios de la hemoglobina son los padecimientos monogénicos más comunes en el hombre. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente 5% de la población mundial es portadora de tales alteraciones y que cada año nacen cerca de 370 000 homocigotos o heterocigotos compuestos gravemente afectados. Además, la frecuencia de estos trastornos está incrementándose en regiones del mundo en las que no se habían reportado debido a la migración masiva de individuos procedentes de zonas con una elevada incidencia de dichas enfermedades (Weatherall *et al*, 2001).

En general, las anomalías de la hemoglobina pueden ser consecuencia de una variación estructural de la molécula y se denominan hemoglobinopatías, o de la producción insuficiente de una o más cadenas de polipéptidos y se les llama talasemias (Ruiz-Reyes, 2003), aunque algunos autores utilizan el término hemoglobinopatías para referirse tanto a las variantes estructurales como a las talasemias (Weatherall *et al*, 2001).

Las talasemias son un grupo heterogéneo de alteraciones hereditarias en la síntesis de hemoglobina, caracterizadas por la ausencia o producción reducida de una o más cadenas de globina de la hemoglobina, lo que genera un desequilibrio en la síntesis de tales cadenas (Weatherall *et al*, 2001).

Las talasemias se distinguen con el nombre de la cadena o las cadenas de globina cuya síntesis está afectada. De acuerdo con esto, hay talasemias α , β , δ , δ/β y $\gamma/\delta/\beta$. Cuando la cadena que está reducida o ausente es la β -globina, el padecimiento se denomina talasemia β . Asimismo, cuando la producción de cadenas de β -globina es nula se hace referencia al fenotipo o talasemia β^0 , y cuando se producen cadenas β en una

proporción reducida se llama fenotipo o talasemia β^+ , aunque estas designaciones no necesariamente reflejan la severidad de las manifestaciones clínicas. Algunas formas de talasemia β son designadas β^{++} para indicar que la deficiencia en la producción de cadena β es leve. Denominaciones similares se utilizan para las demás talasemias, de este modo, existen talasemias α^0 , α^+ , δ^0 , δ^+ , $(\delta\beta)^+$, $(\delta\beta)^0$, $(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ y $(\epsilon\gamma\delta\beta)^0$ (Ruiz-Reyes, 2003; Weatherall, 2001).

Genéticamente, la talasemia β es un desorden autosómico recesivo común causado por mutaciones diferentes del gen de la β -globina, de las cuales, más del 95% son mutaciones puntuales que afectan los procesos moleculares implicados en la expresión de dicho gen y una minoría corresponde a deleciones genéticas (Perea *et al*, 2004; Weatherall *et al*, 2001).

Se han identificado más de 180 mutaciones causantes de talasemia β , pero de éstas, únicamente 20 son responsables de más del 80% de los casos de esta enfermedad en la población mundial. Asimismo, se ha observado que cada población tiene su propio espectro de mutaciones de talasemia β , de las cuales, un número limitado constituyen las más comunes y el resto de los casos se debe a un número variable de otras mutaciones raras. Por lo tanto, se ha inferido que las talasemias β se originaron independientemente en varias poblaciones y que fueron sometidas a selección positiva, tentativamente porque los heterocigotos quedaron protegidos contra la malaria producida por *Plasmodium falciparum* (Weatherall, 2001), y se cree que de estas poblaciones los genes talasémicos se propagaron por migración a diversas regiones del mundo (Wong *et al*, 1986).

Por su elevado polimorfismo genético, la expresión clínica de la enfermedad puede variar desde un trastorno prácticamente silencioso hasta formas clínicas muy graves,

con anemia hemolítica acentuada, sobrecarga de hierro y muerte antes de la edad adulta (Ruiz-Reyes, 2003).

Se considera que las talasemias constituyen el trastorno genético de observación más frecuente y que 3% de la población mundial (180 millones de personas) es portadora de los genes de la talasemia β . Además, la incidencia de las mutaciones beta talasémicas es alta en la región del Mediterráneo, en algunas zonas de Medio Oriente y del sureste de Asia, en India, en el sur de China y en el norte de África; con menor frecuencia se han observado tales mutaciones en África tropical y en Melanesia. La prevalencia más alta de portadores se ha encontrado en Cerdeña (34%) (Weatherall *et al*, 2001; Ruiz-Reyes, 2003).

En México, se han identificado grupos de población en los que la prevalencia de la talasemia β heterocigota es hasta de 15% (Reyes-Cruz *et al*, 1990). Asimismo, se ha observado que las talasemias β constituyen del 49.5% (Ibarra *et al*, 1995) a más del 70% de las anomalías de la hemoglobina (Ruiz-Reyes, 2003).

Por otra parte, los métodos hematológicos e inmunológicos (determinación de los parámetros de los glóbulos rojos, electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y cuantificación de Hb A₂ y Hb F) son muy útiles para la detección de talasemias β , sin embargo, como no permiten conocer el defecto genético causante del padecimiento, pueden conducir a un diagnóstico erróneo.

Lo anterior, evidencia la necesidad de implementar técnicas de biología molecular (complementarias a los métodos hematológicos) para determinar el genotipo de talasemia β y, de esta manera, evitar confusiones diagnósticas (por ejemplo, con la anemia por deficiencia de hierro, ya que ambas enfermedades cursan con anemia microcítica hipocrómica) y un tratamiento equivocado, que además puede agravar la condición del paciente (como la administración de hierro a un paciente talasémico).

Además, el diagnóstico molecular de las talasemias permitirá el asesoramiento genético de las parejas en riesgo de tener un hijo homocigoto o heterocigoto compuesto gravemente afectado.

Para establecer un diagnóstico molecular adecuado es necesario conocer las mutaciones más frecuentes causantes de talasemia β en la región de interés. Esto, aunado a las graves manifestaciones clínicas de algunas formas de talasemia β , la considerable prevalencia de la enfermedad en nuestro país y la variedad de genotipos asociados al trastorno constituyen razones suficientes para el estudio de la frecuencia de las mutaciones causantes de talasemia β en nuestro medio.

Aunque ya existen algunos estudios de la frecuencia de las mutaciones asociadas al desarrollo de talasemia β en México (Economou *et al*, 1991; Ibarra *et al*, 1995; Perea *et al*, 2004), éstos se han enfocado al análisis de pacientes del noroeste del país y, por lo tanto, no se pueden considerar como representativos de la población mexicana, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto en otras regiones de la República Mexicana.

Además, como se ha observado en España, la frecuencia de las mutaciones de talasemia β puede variar considerablemente en diversas zonas del mismo país (Roperó *et al*, 1994; Benito *et al*, 1996; Pérez-Sirvent *et al*, 1998; Villegas *et al*, 2001), y esta situación puede presentarse también en México, aunque por razones diferentes que en España. La distinta distribución de las mutaciones de talasemia β en España obedece a factores como la incidencia de la malaria, la influencia árabe durante la invasión musulmana, la migración de África y el aislamiento de algunas poblaciones con alta endogamia como ocurre en Huelva (Benito *et al*, 1996; Pérez-Sirvent *et al*, 1998; Villegas *et al*, 2001), mientras que en México la variación en la frecuencia de las mutaciones talasémicas podría relacionarse con la migración y transmisión española y

africana a partir de la época de la Conquista, así como con el efecto fundador y endogamia en algunas regiones aisladas como Tamiahua en Veracruz (con una elevada influencia africana) y Chipilo en Puebla (de origen italiano) (Reyes-Cruz *et al*, 1990; Ruiz-Reyes, 1998).

Con la realización del presente trabajo se pretende contribuir al conocimiento de la frecuencia de ciertas mutaciones del gen de la β -globina causantes de talasemia en la población mexicana. No es propósito de este estudio implementar el diagnóstico molecular de las talasemias ni el asesoramiento genético, aunque se espera que los datos aportados por esta investigación sean utilizados a futuro con esa finalidad. Tampoco es objetivo de este trabajo determinar el haplotipo asociado a cada mutación en los individuos estudiados.

Las siete mutaciones del gen de la β -globina estudiadas en este trabajo son las siguientes: las sustituciones de C por T en el codón 39 (cd39 C \rightarrow T), A por C en la posición -28 a partir del +1 de transcripción (-28 A \rightarrow C), G por A en la posición 110 de la región IVS-1 (IVS-1: 110 G \rightarrow A), G por A en la posición 1 de la región IVS-1 (IVS-1: 1 G \rightarrow A), C por T en la posición -87 a partir del +1 de transcripción (-87 C \rightarrow T), G por C en la posición 5 de la región IVS-1 (IVS-1: 5 G \rightarrow C) y la delección de los genes de la δ y β globinas (talasemia $\delta\beta$ española) (Fig. 2 y 3).

Se eligieron esas siete mutaciones porque en estudios previos (Economou *et al*, 1991; Ibarra *et al*, 1995; Perea *et al*, 2004) de mutaciones del gen de la β -globina en mestizos mexicanos fueron las que se observaron con mayor frecuencia, pero además, porque muchas de ellas también son frecuentes en poblaciones de España y Latinoamérica, con las que la raza mestiza mexicana guarda una estrecha relación genética (Lisker *et al*, 1988; Lisker *et al*, 1990).