

**TERAPIAS GÉNICAS PARA TRATAR A PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS
FALCIFORMES. REVISIÓN DE LITERATURA**
**GENE THERAPIES TO TREAT PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE.
LITERATURE REVIEW**

Autores: ¹ Kevin Giovanni Lucero Flores y ² Estefanía Aracelly Reyes Rosero.

¹ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9396-0800>

²ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9931-5816>

¹E-mail de contacto: kevin_g00@hotmail.com

²E-mail de contacto: ea.reyes@uta.edu.ec

Afiliación: ^{1*}² Universidad Técnica de Ambato (Ecuador).

Artículo recibido: 31 de Enero del 2025

Artículo revisado: 2 de Febrero del 2025

Artículo aprobado: 4 de Abril del 2025

¹ Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

² Médico, egresada de la Universidad Central del Ecuador, (Ecuador), con 10 años de experiencia laboral. Magister en Medicina Familiar y Comunitaria, egresada de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, (Ecuador).

Resumen

La anemia de células falciformes es una enfermedad genética monogénica que afecta gravemente la calidad de vida debido a las crisis vaso-oclusivas recurrentes, anemia severa y complicaciones orgánicas. El objetivo principal consiste revisar los mecanismos de acción, resultados clínicos y perfiles de seguridad de Casgevy y Lyfgenia, destacando su impacto en el manejo de la anemia de células falciformes. Se realizó una revisión de literatura relevante y de estudios clínicos recientes sobre terapias génicas aprobadas para la anemia de células falciformes, enfocándose en publicaciones indexadas entre 2016 y 2024. Casgevy y Lyfgenia representan avances revolucionarios en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Casgevy, basada en CRISPR/Cas9, los estudios demostraron que logró reducir un 93.5% las crisis vaso-oclusivas en tan solo un año, eliminando en la mayoría de los casos la necesidad de transfusiones al aumentar los niveles de hemoglobina fetal. Por otra parte, Lyfgenia, utilizando vectores lentivirales, alcanzó una resolución completa de las vaso-oclusivas en el 88% de los pacientes entre los 6 y 18 meses, mejorando parámetros hematológicos. Ambas terapias ofrecen enfoques curativos menos invasivos, aunque requieren monitoreo a largo plazo por riesgos como malignidades hematológicas. Estos tratamientos marcan un nuevo estándar en terapias génicas para

enfermedades monogénicas. Se concluyó que ambas terapias destacan por su eficacia y potencial curativo en paciente con anemia de células falciformes, sin embargo, sus costos y riesgos asociados requieren investigación adicional para garantizar accesibilidad y seguridad global.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, Terapia génica, Proteína 9 asociada a CRISPR, Vectores lentivirales, Hemoglobina fetal.

Abstract

Sickle cell disease is a monogenic genetic disease that severely affects quality of life due to recurrent vaso-occlusive crises, severe anaemia and organ complications. The main objective is to review the mechanisms of action, clinical outcomes and safety profiles of Casgevy and Lyfgenia, highlighting their impact on the management of sickle cell disease. A review of relevant literature and recent clinical studies on approved gene therapies for sickle cell disease was conducted, focusing on publications indexed between 2016 and 2024. Casgevy and Lyfgenia represent revolutionary advances in the treatment of sickle cell disease. Casgevy, based on CRISPR/Cas9, has been shown in studies to reduce vaso-occlusive crises by 93.5% in just one year, in most cases eliminating the need for transfusions by increasing fetal haemoglobin levels. Lyfgenia, on the other hand, using lentiviral vectors, achieved a complete

resolution of vaso-occlusive crises in 88% of patients between 6 and 18 months, improving haematological parameters. Both therapies offer less invasive curative approaches, although they require long-term monitoring for risks such as haematological malignancies. These treatments set a new standard in gene therapy for monogenic diseases. It was concluded that both therapies stand out for their efficacy and curative potential in patients with sickle cell disease, however, their associated costs and risks require further research to ensure global accessibility and safety.

Keywords: Sickle cell anaemia, Gene therapy, CRISPR-associated protein 9, Lentiviral vectors, Foetal haemoglobin.

Sumário

A doença falciforme é uma doença genética monogênica que afeta gravemente a qualidade de vida devido a crises vaso-oclusivas recorrentes, anemia grave e complicações orgânicas. O principal objetivo é analisar os mecanismos de ação, os resultados clínicos e os perfis de segurança de Casgevy e Lyfgenia, destacando seu impacto no tratamento da doença falciforme. Foi realizada uma revisão da literatura relevante e de estudos clínicos recentes sobre terapias gênicas aprovadas para a doença falciforme, com foco em publicações indexadas entre 2016 e 2024. Casgevy e Lyfgenia representam avanços revolucionários no tratamento da doença falciforme. A Casgevy, baseada na CRISPR/Cas9, demonstrou em estudos reduzir as crises vaso-oclusivas em 93,5% em apenas um ano, eliminando, na maioria dos casos, a necessidade de transfusões por meio do aumento dos níveis de hemoglobina fetal. O Lyfgenia, por outro lado, usando vetores lentivirais, conseguiu uma resolução completa das crises vaso-oclusivas em 88% dos pacientes entre 6 e 18 meses, melhorando os parâmetros hematológicos. Ambas as terapias oferecem abordagens curativas menos invasivas, embora exijam monitoramento de longo prazo para riscos como malignidades hematológicas. Esses tratamentos estabelecem um novo padrão na terapia genética para doenças monogênicas. Concluiu-

se que ambas as terapias se destacam por sua eficácia e potencial curativo em pacientes com doença falciforme; no entanto, seus custos e riscos associados exigem mais pesquisas para garantir acessibilidade e segurança globais.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Terapia gênica, Proteína 9 associada à CRISPR, Vetores lentivirais, Hemoglobina fetal.

Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) es un trastorno genético hereditario caracterizado por la presencia de hemoglobina S (HbS), resultado de una mutación puntual en el gen de la β -globina (HBB) en el cromosoma 11. Esta alteración provoca la deformación de los eritrocitos, que adquieren una forma falciforme bajo condiciones de hipoxia, generando obstrucción vascular, hemólisis crónica y un espectro de complicaciones multisistémicas. La ACF afecta aproximadamente a 300,000 nacimientos anuales en todo el mundo y se asocia con alta morbilidad y mortalidad, especialmente en regiones con sistemas de salud limitados. (Tisdale, J., et al., 2020). La herencia autosómica recesiva es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, y su incidencia es mayor en poblaciones de ascendencia africana, mediterránea, india y del Medio Oriente (Kato, J., et al., 2018).

Los factores ambientales, como las infecciones recurrentes y la desnutrición, exacerban las manifestaciones clínicas en regiones vulnerables. Los pacientes con ACF presentan un amplio espectro clínico que incluye crisis vaso-oclusivas dolorosas, daño orgánico progresivo, anemia hemolítica severa, infecciones recurrentes y mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares. Estas complicaciones comprometen significativamente la calidad de vida y la esperanza de vida, que en muchos casos no

supera los 40 años sin intervención adecuada (Niihara, Y., et al., 2019).

Es más prevalente en el África subsahariana, India, Arabia Saudí y los países mediterráneos; afecta a entre 300.000 y 400.000 recién nacidos al año y a unos 20 millones de personas en todo el mundo. Aunque la prevalencia en Estados Unidos es significativamente menor, se calcula que aproximadamente 100.000 personas padecen ECF en este país. La ACF provoca complicaciones de por vida que conllevan una morbilidad significativa y una menor esperanza de vida (White, L. et al., 2023). En América Latina, estudios destacan en Venezuela, en recién nacidos mediante tamizaje neonatal utilizando muestras de sangre del talón analizaron 101,301 muestras provenientes de diversos hospitales, identificándose hemoglobinas estructuralmente anormales en 1.96 % de los casos, siendo la HbS la variante más común. Por otro lado, en Ecuador, un estudio más limitado realizado en dos provincias evaluó a 114 individuos, encontrando un 22 % con hemoglobinas anormales, distribuyéndose en 14 % con HbAS y 1 % con HbAC. Aunque no se identificaron casos de homocigotos, los investigadores recomendaron ampliar la pesquisa a nivel nacional debido al reducido tamaño de la muestra (Svarch, E., & Machín, A., 2020).

El diagnóstico de ACF se basa en la electroforesis de hemoglobina y la prueba de tamizaje neonatal, complementados por métodos moleculares como la PCR, que permiten identificar la mutación específica en el gen HBB, facilitando un diagnóstico temprano y la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, a pesar de las limitadas opciones de tratamiento paliativo disponibles, como transfusiones sanguíneas, profilaxis con penicilina e hidroxycarbamida, la esperanza de

vida de los pacientes no ha mejorado significativamente. (Goyal, S., et al., 2022).

El único tratamiento curativo actualmente es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), que está restringido en gran medida a pacientes con donantes compatibles. El uso de donantes haploidenticos o no emparentados, aunque expande las posibilidades, conlleva riesgos elevados, como el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped y complicaciones relacionadas con la incompatibilidad inmunológica, aumentando la morbilidad y mortalidad asociadas (Raghuraman, A., et al., 2024).

La terapia génica emerge como una solución prometedora al abordar directamente el defecto genético subyacente. Las técnicas actuales, como la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y la transferencia de genes con vectores lentivirales, han demostrado resultados alentadores en ensayos clínicos, ofreciendo potencialmente una cura definitiva para la ACF (Salcedo, J., Bulovic, J., & Young, C. 2021). Este estudio es esencial para explorar los avances y desafíos en la implementación de terapias génicas, especialmente en contextos de recursos limitados como Ecuador, donde las necesidades clínicas son altas y las opciones terapéuticas son limitadas. La revisión se centra en consolidar la evidencia más reciente para informar estrategias futuras que mejoren los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Materiales y Métodos

El presente artículo de revisión de literatura se desarrolló con el objetivo de analizar las terapias génicas para el tratamiento de la anemia de células falciformes, abordando sus mecanismos de acción, eficacia, seguridad y su impacto potencial en la calidad de vida de los

pacientes. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas reconocidas, incluyendo PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando palabras clave como "terapia génica", "anemia de células falciformes", "CRISPR-Cas9", "vectores lentivirales", "calidad de vida" y "ensayos clínicos". Se incluyeron artículos publicados desde el año 2019 al 2024, con excepciones específicas para literatura previa fundamental que aportara contexto histórico o bases conceptuales relevantes obteniendo 1564 resultados. Los criterios de inclusión abarcaron estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas en inglés o español, centrados en terapias génicas para anemia de células falciformes. Se excluyeron publicaciones sin acceso al texto completo, resúmenes de congresos y estudios en animales sin correlación directa con aplicaciones clínicas. La selección y análisis de los artículos se enfocaron en resultados sobre eficacia, seguridad y calidad de vida, garantizando la relevancia y actualidad del contenido revisado, para lo cual se incluyeron 25 artículos para la presente revisión que cumplen con el objetivo planteado.

Desarrollo

Fisiopatología

La anemia de células falciformes (ACF) surge de una mutación puntual en el gen de la β -globina (A>T en el codón 6), que produce una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β , generando la hemoglobina S (HbS). Esta mutación resulta en la formación de polímeros de HbS bajo condiciones de baja tensión de oxígeno, alterando la forma y función de los eritrocitos. Estas células son propensas a adherirse al endotelio vascular, ocasionando oclusión vascular, hipoxia tisular y crisis vaso-oclusivas (VOC), caracterizadas por dolor severo y daño inflamatorio local.

La hemólisis crónica de los eritrocitos falciformes, cuya vida media está reducida a 10-20 días, provoca anemia hemolítica, liberación de hemoglobina libre y disminución de óxido nítrico (NO), exacerbando la disfunción endotelial y la vasoconstricción. Además, la inflamación crónica activa neutrófilos, monocitos y plaquetas, promoviendo la adhesión celular y el estado procoagulante, lo que incrementa el riesgo de trombosis y daño orgánico. Este ciclo de hemólisis, inflamación y daño vascular contribuye a complicaciones crónicas como insuficiencia renal, hipertensión pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Aunque la gravedad de la enfermedad varía entre pacientes, los niveles elevados de hemoglobina fetal (HbF) pueden mitigar la polimerización de HbS y, por ende, la severidad clínica. Los avances recientes han identificado dianas terapéuticas que buscan inhibir la polimerización de HbS, modular la inflamación y aumentar la producción de HbF, ofreciendo nuevas perspectivas en el manejo de la enfermedad (Salinas, G., & Thein, L., 2020).

Avances revolucionarios

Casgevy (Tabla 1) y la terapia génica de Lyfgenia (Tabla 2) representan avances revolucionarios en el tratamiento de la anemia de células falciformes.

Modificación génica con vectores lentivirales

Se han desarrollado dos enfoques principales:

- Adición génica, que introduce genes terapéuticos mediante vectores.
- Edición génica, que modifica permanentemente el genoma al eliminar o reemplazar secuencias de ADN defectuosas.

Tabla 1. Casgevy y el avance del CRISPR/Cas9

Aspecto	Descripción
Mecanismo de acción y tecnología utilizada	Tecnología CRISPR/Cas9: Casgevy utiliza la nucleasa Cas9 y una guía de ARN (sgRNA) para realizar cortes precisos en el ADN, dirigidos al potenciador eritroide del gen BCL11A. Esto reduce la expresión de BCL11A en células eritroides, promoviendo un aumento en la producción de hemoglobina fetal (HbF), que estabiliza los eritrocitos y mejora su capacidad de transporte de oxígeno (Hoban, D., et al., 2016). Proceso Terapéutico: 1. Recolección de células madre: HSCs autólogas son extraídas del paciente. 2. Edición genética ex vivo: Se realiza la modificación del ADN en laboratorio utilizando CRISPR/Cas9. 3. Reinfusión: Las células modificadas se reintroducen en el paciente, promoviendo una producción sostenida de HbF. Ventajas Tecnológicas: Alta especificidad y precisión (Jinek, M., et al., 2012), con un enfoque ex vivo que minimiza riesgos inmunológicos asociados a modificaciones in vivo (Kim et al., 2014).
Eficacia y Resultados Clínicos	Eficacia curativa: En ensayos clínicos, Casgevy logró resultados significativos en pacientes mayores de 12 años con anemia de células falciformes y crisis vaso-oclusivas recurrentes. Resultados Destacados: ➤ Reducción del 93.5% en las crisis vaso-oclusivas durante 12 meses de seguimiento (Frangoul, H., et al., 2021). ➤ Eliminación de la dependencia de transfusiones en la mayoría de los pacientes. ➤ Incremento sostenido de HbF a niveles que previenen la falciformación de eritrocitos. Impacto en la calidad de vida: Mejora significativa al reducir eventos graves como infecciones y daño orgánico acumulativo (Philippidis, A., 2024).
Efectos Secundarios	Efectos Observados: ➤ Neutropenia febril, disminución de plaquetas, náuseas, dolor abdominal y musculoesquelético. Riesgos Potenciales: ➤ Mosaicismo genético: No todas las células pueden recibir la edición genética, lo que afecta la eficacia (Kosicki, M., et al., 2018). ➤ Efectos fuera del objetivo: Aunque poco comunes, podrían incluir mutaciones genéticas no deseadas (Haapaniemi, E., et al., 2018). ➤ Malignidades: Aunque no reportadas en los ensayos de Casgevy, otras terapias génicas han mostrado este riesgo (Ribeil, A., et al., 2017). Manejo: Supervisión constante durante y después del tratamiento, uso de terapias de soporte como transfusiones temporales (Frangoul, H., et al., 2021).

Fuente Elaboración propia

Tabla 2. Terapia génica Lyfgenia

Aspecto	Descripción
Mecanismo de Acción y Tecnología Utilizada	Tecnología Lentiviral: Lyfgenia emplea un vector lentiviral para introducir el gen βT87Q-globin en células madre hematopoyéticas del paciente (HSPCs). Este gen permite la producción de hemoglobina HbAT87Q, una variante funcionalmente similar a la hemoglobina A (HbA), pero con propiedades anti-falciformes. Objetivo Terapéutico: La HbAT87Q previene la polimerización de la hemoglobina S (HbS) bajo condiciones de desoxigenación, estabilizando los glóbulos rojos y mejorando el transporte de oxígeno. Proceso terapéutico: ➤ Recolección de HSPCs: Se extraen células madre del paciente. ➤ Modificación Genética: El vector lentiviral introduce el gen βT87Q-globin en las HSPCs ex vivo. ➤ Reinfusión: Las HSPCs genéticamente modificadas se reintroducen en el paciente, promoviendo la producción sostenida de HbAT87Q. Ventajas Tecnológicas: Los vectores lentivirales permiten una integración estable del gen terapéutico, asegurando una producción prolongada de HbAT87Q (Hoban, D., et al., 2016). Además, su diseño reduce el riesgo de mutaciones fuera del objetivo (Milone, C., & O'Doherty, U., 2018).
Eficacia y Resultados Clínicos	Eficacia Validada en Ensayos Clínicos: En un ensayo clínico de fase 1/2 (no aleatorizado, multicéntrico y de dosis única), se evaluó la eficacia de Lyfgenia en pacientes de 12 a 50 años con anemia de células falciformes severa y antecedentes de crisis vaso-oclusivas (VOC) recurrentes. Resultados Destacados: ➤ El 88% de los pacientes (28 de 32) alcanzaron una resolución completa de las VOC entre los 6 y 18 meses posteriores a la infusión. ➤ Niveles mejorados de hemoglobina y parámetros hematológicos, indicando una mejora sostenida. Impacto Clínico: La reducción de VOC y la eliminación de la dependencia de transfusiones posicionan a Lyfgenia como una alternativa curativa y menos invasiva frente al trasplante de médula ósea (Rahmat et al., 2024).
Efectos Secundarios	Observados en Ensayos Clínicos: ➤ Comunes: úlceras bucales, niveles bajos de plaquetas y leucocitos, neutropenia febril, náuseas, vómitos, dolor abdominal y musculoesquelético. ➤ Malignidades hematológicas: Aunque raras, se reportaron en algunos casos, subrayando la necesidad de monitoreo continuo (Leonard, A., & Tisdale, J., 2024). Riesgos Teóricos: ➤ Inserciones aleatorias del vector lentiviral: Existe un riesgo potencial de inserción en regiones genómicas críticas, lo que podría predisponer a malignidades (Ribeil, A., et al., 2017). ➤ Inflamación crónica: La manipulación ex vivo de las HSPCs puede inducir respuestas inflamatorias prolongadas en algunos pacientes (Milone, C., & O'Doherty, U., 2018). Manejo: Los pacientes deben ser monitoreados a largo plazo para evaluar efectos adversos tardíos y prevenir posibles complicaciones (Rahmat et al., 2024)
Relevancia y Futuro	Lyfgenia representa una alternativa innovadora y menos invasiva frente a los trasplantes de médula ósea. Su capacidad para abordar las causas subyacentes de la anemia de células falciformes mediante una producción sostenida de HbAT87Q la posiciona como un avance significativo en terapias génicas. Sin embargo, se requiere investigación adicional para mejorar la accesibilidad global y abordar las preocupaciones de seguridad a largo plazo. Lyfgenia, junto con terapias como Casgevy, señala el comienzo de una nueva era en el tratamiento de enfermedades monogénicas (Rahmat et al., 2024).

Fuente Elaboración propia

Ambos enfoques tienen como objetivo principal reducir los efectos de la mutación β S al restaurar la producción de hemoglobina normal (Hb) o hemoglobina con propiedades anti-falciformes. Estas modificaciones se dirigen a

las células madre hematopoyéticas (HSCs), con el propósito de generar una producción sostenida de glóbulos rojos no falciformes a lo largo de la vida del paciente (Abraham, A., & Tisdale, F., 2021).

Tabla 3. Enfoques de terapia génica en desarrollo clínico para la drepanocitosis

Título	Identificador de ClinicalTrials.gov	Estado (Fase)	Estrategia Molecular	Institución Patrocinadora	Notas Importantes
Transferencia génica para pacientes con enfermedad de células falciformes	NCT02186418	Abierto, reclutando (I/II)	Adición de globina beta lentiviral	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	Uso de vectores lentivirales para aumentar la producción de hemoglobina fetal.
Terapia génica para enfermedad de células falciformes	NCT03282656	Abierto, reclutando (I)	shRNA anti-BCL11A lentiviral	Boston Children's Hospital	Inhibe BCL11A para reactivar la producción de hemoglobina fetal.
Terapia génica con células madre para enfermedad de células falciformes	NCT02247843	Abierto, reclutando (I/II)	Adición de globina gamma lentiviral	University of California, Los Angeles (UCLA)	Promueve la expresión de globina gamma para mejorar la oxigenación celular.
Estudio para evaluar la seguridad y eficacia del producto LentiGlobin BB305	NCT02140554	Abierto, reclutando (II/III)	Adición de globina beta lentiviral	Bluebird Bio	Vinculado a estudios abiertos en beta-talasemia: NCT03207009, NCT02906202.
Terapia génica editada con BIV003 para tratar la anemia de células falciformes	NCT02186418	Aprobada por la FDA (I/II)	Edición génica de potenciador BCL11A	Bioverativ/Sangamo	Asociada con estudios de beta-talasemia: NCT03432364.
Tratamiento editado con CRISPR/Cas9 para la enfermedad de células falciformes y beta-talasemia	NCT03432364	Pendiente de aprobación FDA	Edición génica con CRISPR/Cas9 en BCL11A	CRISPR Therapeutics/Vertex	Estrategia prometedora para in vivo, con potencial para reducir costos y ampliar accesibilidad.
Terapia génica in vivo con CRISPR para la edición de células madre hematopoyéticas	N/A	En desarrollo preclínico	Edición prime en HSPCs	Vertex Pharmaceuticals	Posibilidad de simplificar el proceso eliminando la necesidad de acondicionamiento ex vivo.

Fuente: Orkin, H., & Bauer, E. (2019), White, L., Hart, K., & Kohn, B. (2023). **Abreviaciones:** CRISPR: Repeticiones palindrómicas cortas regularmente interespaciadas. FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. IND: Nuevo fármaco en investigación.

Perspectivas futuras

- **Desarrollo de terapias génicas en SCD (anemia de células falciformes):** Las iteraciones futuras de terapias génicas buscan superar las barreras de las estrategias ex vivo actuales, con enfoque en la recolección segura de células madre hematopoyéticas (HSCs), una expresión prolongada con injertos adecuados y técnicas de manufactura más seguras, eficientes y rentables.
- **Movilización segura de HSCs:** El uso de plerixafor ha demostrado ser seguro y eficiente para movilizar cantidades suficientes de HSCs en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es necesario desarrollar opciones adicionales para quienes no responden suficientemente al plerixafor, especialmente porque se requieren múltiples ciclos de movilización para alcanzar cantidades adecuadas para las terapias génicas.
- **Reducción de toxicidad en el acondicionamiento pretrasplante:** La

toxicidad asociada con los regímenes de acondicionamiento, como busulfán, genera preocupaciones sobre infertilidad y malignidades secundarias. Se están desarrollando estrategias basadas en anticuerpos y edición genética dirigida, como la edición en CD117 y loci de HbF, que podrían permitir un acondicionamiento menos tóxico y preservar la fertilidad.

- **Innovaciones en edición genética:** Se han reportado ediciones multipunto en células madre hematopoyéticas (HSCs) que incluyen modificaciones en el promotor de gamma-globina y mutaciones en CD117. Estos avances han demostrado resultados prometedores en términos de reducción de toxicidad y mejora en la supervivencia de HSCs editadas, representando alternativas viables a los regímenes actuales.
- **Terapias génicas in vivo:** La búsqueda de terapias in vivo se debe a los altos costos y las limitaciones de acceso a terapias ex vivo. Las terapias in vivo tienen el potencial de ser más accesibles y portátiles, reduciendo la

necesidad de infraestructura compleja y movilización de células madre. Esto incluye el desarrollo de nanopartículas lipídicas dirigidas a CD117 y la edición prime para HSCs.

- *Costos y acceso equitativo:* Aunque las terapias génicas son costosas, podrían ser más rentables que un tratamiento continuo con terapias modificadoras de la enfermedad o trasplantes alogénicos. Las terapias in vivo, al eliminar la necesidad de movilización y manufactura complejas, podrían reducir significativamente los costos.
- *Progresos en modelos preclínicos:* La edición genética in vivo mediante CRISPR/Cas9 ha demostrado ser posible para tratar enfermedades humanas, y estudios en modelos animales han mostrado que la edición prime de HSCs puede rescatar la enfermedad de células falciformes, ofreciendo una estrategia simplificada y más accesible (Leonard, A., & Tisdale, J., 2023).

Análisis de los resultados

La terapia génica LentiGlobin representa un avance significativo en el tratamiento de la anemia de células falciformes (ACF), una enfermedad monogénica que afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes. Esta estrategia se basa en la transferencia del gen β -globina modificado (β A-T87Q) a células madre hematopoyéticas (HSCs) mediante el vector lentiviral BB305, con el objetivo de reducir las complicaciones relacionadas con la ACF. Ambos estudios analizan diferentes cohortes del ensayo clínico HGB-206, centrándose en la seguridad, eficacia y evolución del proceso terapéutico.

En el estudio de Kanter, J., et al. (2019), se evaluó la terapia LentiGlobin en pacientes adultos con ACF severa. Los participantes recibieron plerixafor a una dosis de 240 μ g/kg

previo a la recolección de HSCs mediante aféresis, seguido de acondicionamiento mieloablativo con busulfán. Los resultados mostraron niveles clínicamente significativos de HbAT87Q, con una mediana de 5.3 g/dL, y una reducción del 100% en crisis vaso-oclusivas (VOC) y síndrome torácico agudo (ACS) en pacientes con al menos seis meses de seguimiento. Además, no se reportaron eventos adversos graves relacionados con el producto.

En el estudio de Mapara, Y., et al., (2019), se documentó la evolución del proceso terapéutico y la seguridad del protocolo LentiGlobin en tres grupos de pacientes (A, B y C). En el Grupo C, que utilizó plerixafor para movilización y aféresis, se alcanzaron niveles más altos de HbAT87Q en comparación con los Grupos A y B. Los niveles de HbAT87Q en el Grupo C oscilaron entre 4.1 y 8.8 g/dL, superando los niveles de HbS en algunos casos. Aunque se observaron efectos adversos relacionados con el acondicionamiento mieloablativo, como estomatitis y neutropenia febril, el perfil de seguridad fue consistente con la terapia y la condición subyacente.

En el estudio de Kanter, J., et al., (2022), se investigó la terapia génica lovo-cel (bb1111), que utiliza el vector lentiviral BB305 para transducir HSCs autólogas y promover la producción de HbAT87Q, una hemoglobina anti-falciforme. En este estudio, las modificaciones en los protocolos de recolección y manufactura implementadas en el Grupo B incrementaron los niveles de HbAT87Q hasta 6.40 g/dL, mejorando significativamente la eficacia clínica en comparación con el Grupo A, donde los niveles de HbAT87Q eran insuficientes (<0.46 g/dL). Aunque se reportaron dos casos de leucemia mieloide aguda en el Grupo A, estos no se atribuyeron directamente al vector. Este trabajo evidencia la

viabilidad y eficacia de lovo-cel como una opción terapéutica prometedora, aunque se requiere mayor seguimiento para evaluar completamente su seguridad a largo plazo.

En contraste, el estudio de Esrick, B., et al. (2019) evaluó una estrategia terapéutica basada en el silenciamiento post-transcripcional de BCL11A mediante el vector lentiviral BCH-BB694. Este enfoque busca inducir la expresión de hemoglobina fetal (HbF), la cual inhibe la polimerización de HbS. En una cohorte adulta de tres pacientes, el tratamiento produjo niveles sostenidos de HbF (>10 pg/F célula) y células F que representaron hasta el 70% de los eritrocitos en circulación. Esto se tradujo en una reducción significativa de la hemólisis y las complicaciones asociadas a la ACF, con un perfil de seguridad aceptable. Los niveles de HbF por célula (>4 pg/F célula) fueron suficientes para prevenir la formación de polímeros de HbS bajo condiciones fisiológicas.

Ambos estudios destacan los avances en las terapias génicas para la ACF, pero abordan diferentes mecanismos de acción. Mientras que lovo-cel se centra en la producción de HbAT87Q para sustituir a la HbS, el enfoque dirigido a BCL11A promueve la expresión de HbF para prevenir la formación de polímeros de HbS. Los resultados de ambos sugieren eficacia clínica y perfiles de seguridad prometedores. Sin embargo, la terapia basada en BCL11A podría ofrecer ventajas adicionales al mitigar las complicaciones relacionadas con la hemólisis y las polimerizaciones, mientras que lovo-cel presenta mayor potencial en la corrección directa de la mutación genética. Ambos enfoques requieren mayor seguimiento y estudios ampliados para confirmar su efectividad y seguridad en poblaciones más amplias.

Conclusión

En conclusión, las terapias génicas Casgevy y Lyfgenia representan avances trascendentales en el tratamiento de la anemia de células falciformes (ACF), abordando directamente las bases genéticas de esta enfermedad debilitante mediante tecnologías innovadoras. Casgevy utiliza la tecnología de edición genética CRISPR/Cas9 para modificar el gen BCL11A, logrando un aumento sostenido en la producción de hemoglobina fetal (HbF), mientras que Lyfgenia emplea vectores lentivirales para introducir el gen β T87Q-globin, promoviendo la producción de hemoglobina anti-falciforme (HbAT87Q).

Ambas terapias han demostrado una eficacia clínica notable, con Casgevy reduciendo en un 93.5% las crisis vaso-oclusivas (VOC) durante 12 meses de seguimiento y Lyfgenia alcanzando una resolución del 88% de las VOC entre los 6 y 18 meses posteriores al tratamiento, además de una eliminación significativa de la dependencia de transfusiones. A pesar de su perfil de seguridad generalmente favorable, con efectos secundarios manejables como neutropenia febril, náuseas y dolores musculoesqueléticos, Lyfgenia reportó casos aislados de malignidades hematológicas, subrayando la importancia de un monitoreo continuo.

Estas terapias no solo representan un avance en la medicina de precisión al ofrecer soluciones curativas menos invasivas que los trasplantes de médula ósea, sino que también mejoran sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, desafíos como la evaluación de su seguridad a largo plazo, la optimización de costos y la accesibilidad global siguen siendo prioritarios para garantizar que estos tratamientos revolucionarios beneficien a

un mayor número de pacientes en todo el mundo.

Referencias Bibliográficas

- Abraham, A., & Tisdale, F. (2021). Gene therapy for sickle cell disease: moving from the bench to the bedside. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 138(11), 932-941. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003776>
- Esrick, B., Achebe, M., Armant, M., Bartolucci, P., Ciuculescu, F., Daley, H., & Williams, A., (2019). Validation of BCL11A as therapeutic target in sickle cell disease: results from the adult cohort of a pilot/feasibility gene therapy trial inducing sustained expression of fetal hemoglobin using post-transcriptional gene silencing. *Blood*, 134, LBA-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132745>
- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, D., Chen, S., Domm, A., Eustace, K., & Sheth, S. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Goyal, S., Tisdale, J., Schmidt, M., Kanter, J., Jaroscak, J., Whitney, D., & Bonner, M. (2022). Acute myeloid leukemia case after gene therapy for sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 386(2), 138-147. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109167>
- Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B., & Taipale, J., (2018). CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, 24(7), 927-930. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0049-z>
- Hoban, D., Orkin, H., & Bauer, E. (2016). Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood*, 127(7), 839-848. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618587>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, A., & Charpentier, E., (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kanter, J., Thompson, A., Pierciey, J., Hsieh, M., Uchida, N., Leboulch, P., & Tisdale, F., (2023). Lovo-cel gene therapy for sickle cell disease: Treatment process evolution and outcomes in the initial groups of the HGB-206 study. *American journal of hematology*, 98(1), 11-22. <https://doi.org/10.1002/ajh.26741>
- Kanter, J., Tisdale, F., Mapara, Y., Kwiatkowski, L., Krishnamurti, L., Schmidt, M., & Walters, C., (2019). Resolution of sickle cell disease manifestations in patients treated with lentiglobin gene therapy: updated results from the phase 1/2 Hgb-206 group C study. *Blood*, 134, 990. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128894>
- Kato, J., Piel, B., Reid, D., Gaston, H., Ohene, K., Krishnamurti, L., & Steinberg, H., (2018). *Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- Kosicki, M., Tomberg, K., & Bradley, A., (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8), 765-771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
- Leonard, A., & Tisdale, J., (2024). Advances in gene therapy for sickle cell anemia. *Nature Reviews Genetics*, 25(3), 150-162. <https://doi.org/10.3389/frhem.2024.1468952>
- Leonard, A., & Tisdale, J. F. (2023). Gene therapy for sickle cell disease. *Hematology*, 2023(1), 542-547. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000487>
- Leonard, A., & Tisdale, F. (2024). A new frontier: FDA approvals for gene therapy in sickle cell disease. *Molecular Therapy*, 32(2), 264-267. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002409>

- Mapara, Y., Tisdale, F., Kanter, J., Kwiatkowski, L., Krishnamurti, L., Schmidt, M., & Walters, C., (2019). Lentiglobin gene therapy in patients with sickle cell disease: updated interim results from Hgb-206. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(3), S64-S65. [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(18\)30969-8/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(18)30969-8/fulltext)
- Milone, C., & O'Doherty, U., (2018). Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*, 32(7), 1529–1541. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0106-0>
- Nihara, Y., Miller, T., & Kanter, J., (2019). A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715971>
- Orkin, H., & Bauer, E. (2019). Emerging genetic therapy for sickle cell disease. *Annual review of medicine*, 70(1), 257-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041817-125507>
- Philippidis, A., (2024). CASGEVY makes history as FDA approves first CRISPR/Cas9 genome edited therapy. *Human Gene Therapy*, 35(1-2), 1-4. <https://doi.org/10.1089/hum.2023.29263.bfs>
- Raghuraman, A., Lawrence, R., Shetty, R., Avanthika, C., Jhaveri, S., Pichardo, V., & Mujakari, A., (2024). Role of gene therapy in sickle cell disease. *Disease-a-Month*, 70(7), 101689. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2024.101689>
- Ribeil, A., Hacein, S., Payen, E., Magnani, A., Semeraro, M., Magrin, E., & Cavazzana, M., (2017). Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 848-855. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609677>
- Salinas, G., & Thein, L., (2020). Recent advances in the treatment of sickle cell disease. *Frontiers in physiology*, 11, 435. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>
- Svarch, E., & García, A., (2020). Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(2), http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200002&lng=es&tlng=es
- Tisdale, F., Thein, L., & Eaton, A., (2020). Treating sickle cell anemia. *Science*, 367(6483), 1198-1199. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aba3827>
- White, L., Hart, K., & Kohn, B., (2023). Diverse approaches to gene therapy of sickle cell disease. *Annual review of medicine*, 74(1), 473-487. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-021707>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © Kevin Giovanni Lucero Flores y Estefanía Aracelly Reyes Rosero.

