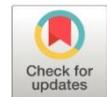


# Aplicación de la técnica de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) como terapia alternativa en la beta-talasemia mayor

*Application of the Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) technique as an alternative therapy for beta-thalassemia major*

- <sup>1</sup> Bryan Sebastian Cevallos Saá  <https://orcid.org/0009-0002-1748-7233>  
Universidad Técnica de Ambato (UTA), Tungurahua, Ecuador.  
[bcevallos2622@uta.edu.ec](mailto:bcevallos2622@uta.edu.ec)
- <sup>2</sup> Daniela Alexandra Rosero Freire  <https://orcid.org/0000-0002-3212-2710>  
Universidad Técnica de Ambato (UTA), Tungurahua, Ecuador.  
[da.roserof@uta.edu.ec](mailto:da.roserof@uta.edu.ec)



## Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 14/03/2025

Revisado: 18/04/2025

Aceptado: 29/05/2025

Publicado: 04/07/2025

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v8i3.3447>

Cítese: Cevallos Saá, B. S., & Rosero Freire, D. A. (2025). Aplicación de la técnica de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) como terapia alternativa en la beta-talasemia mayor. *Anatomía Digital*, 8(3), 29-47. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v8i3.3447>



Ciencia Digital  
Editorial



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>  
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



**Palabras claves:**

beta-talasemia,  
terapia genética,  
edición genética,  
CRISPR, anemia de  
Cooley, transfusión  
sanguínea

**Keywords:**

beta-Thalassemia,  
gene therapy, gene  
editing, CRISPR,  
Cooley's anemia,  
blood transfusion.

**Resumen**

**Introducción:** La beta-talasemia mayor es una hemoglobinopatía hereditaria grave causada por mutaciones en el gen *HBB*, responsable de codificar la cadena beta de la hemoglobina. Estas mutaciones reducen drásticamente la producción de hemoglobina funcional, provocando una anemia crónica severa. Como alternativa a los tratamientos transfusionales regulares, se ha investigado sobre una prometedora terapia genética basada en la tecnología CRISPR/Cas9, con el fin de corregir dichas mutaciones y ofrecer una posible cura. **Objetivo:** Analizar la eficacia de la aplicación de la técnica CRISPR/Cas9 como terapia a la beta-talasemia mayor, sus beneficios y limitaciones. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de estudios publicados entre los años 2020 y 2025 utilizando la metodología PRISMA. **Resultados:** Las terapias con CRISPR/Cas9 de los distintos estudios se centraron en la edición del gen *BCL11A*, resultando en el aumento de la producción de HbF. Además, otras investigaciones realizaron ediciones en el gen  $\beta^039$ , logrando el aumento tanto de la HbF como de la HbA. **Conclusión:** La terapia genética ha mostrado efectividad en más del 90% de pacientes con beta-talasemia mayor, evidenciando que el aumento en los niveles de HbF ayudan a los pacientes a independizarse de las transfusiones. Sin embargo, persisten algunas limitantes como el costo y accesibilidad del tratamiento, especialmente en zonas de alta prevalencia de la enfermedad. **Área de estudio general:** Laboratorio Clínico. **Área de estudio específica:** Biología molecular. **Tipo de estudio:** Revisión bibliográfica sistemática.

**Abstract**

**Introduction:** Beta-thalassemia major is a severe hereditary hemoglobinopathy caused by mutations in the *HBB* gene, which encodes the beta chain of hemoglobin. These mutations drastically reduce the production of functional hemoglobin, leading to severe chronic anemia. As an alternative to regular transfusion treatments, a promising gene therapy based on CRISPR/Cas9 technology has been investigated with the aim of correcting these mutations and offering a potential cure.

**Objective:** Analyze the efficacy of the CRISPR/Cas9 technique as a therapeutic approach for beta-thalassemia major, highlighting its benefits and limitations. **Methodology:** A systematic review of studies published between 2020 and 2025 was conducted using the PRISMA methodology. **Results:** CRISPR/Cas9-based therapies in numerous studies primarily focused on editing the BCL11A gene, resulting in increased production of HbF. Additionally, other investigations targeted the  $\beta^{039}$  gene, achieving an increase in both HbF and HbA levels. **Conclusion:** Genetic therapy has shown effectiveness in more than 90% of patients with beta-thalassemia major, demonstrating that increased levels of HbF help patients achieve transfusion independence. However, certain limitations remain, such as the prohibitive cost and limited accessibility of treatment, particularly in regions with a high prevalence of the disease. **General Area of Study:** Clinical Laboratory. **Specific area of study:** Molecular biology. **Type of study:** Systematic bibliographic review.

## 1. Introducción

La Beta-Talasemia (BT) es descrita como la reducción o ausencia en la producción de la cadena beta de la hemoglobina (1), siendo el resultado de más de 200 mutaciones identificadas actualmente, destacándose la mutación  $\beta^{039}$  en el mediterráneo(2). El espectro de gravedad de esta hemoglobinopatía se caracteriza por presentar una herencia bi-alélica de dos copias del gen HBB en el par de cromosomas 11 (3).

La beta-talasemia es una hemoglobinopatía hereditaria de carácter autosómico recesivo que provocará una producción menor de la hemoglobina A y una eritropoyesis ineficaz a lo largo de la vida del paciente (4). Como consecuencia, suele desarrollarse anemia crónica en casos graves, acompañada de diversas complicaciones que presentan los pacientes de esta enfermedad (2).

Al rededor del 1.5% de la población mundial padece de beta-talasemia. Su prevalencia es mayor en el Mediterráneo, Medio Oriente y sudeste de Asia mientras que en otras regiones como Europa o América se han presentado pocos reportes de la enfermedad, anualmente se diagnostican alrededor de 60,000 pacientes con beta talasemia mayor (3–5).

Existen 3 tipos de beta-talasemia basándose en la gravedad de la enfermedad y en la ausencia o reducción de las cadenas beta, clasificándose como menor (rasgo talasémico / asintomático), intermedia o mayor (1,3,6). Puede ser identificada mediante un incremento de la HbA<sub>2</sub>, medido mediante cromatografía líquida de alta resolución o por electroforesis de hemoglobina, valores de HbA<sub>2</sub> mayores al 4% sugieren la presencia del rasgo beta-talasémico (7,8).

La beta-talasemia menor o rasgo/portador talasémico, se destaca por la alteración o ausencia en una copia del gen HBB (B+/B, B0/B). Generalmente se da en la infancia y es asintomática, sin embargo, puede presentarse anemia leve, detectada incidentalmente, el valor de Hb en este tipo puede ser mayor a 10 g/dl (1,9).

La beta-talasemia intermedia involucra una mutación heterogénea la cual se destaca por una limitada producción de la cadena beta de la hemoglobina (B+/B0, B+/B+), se presenta entre los 2 a 6 años, es decir, durante la niñez (1). Suele existir anemia leve, con valores de Hb que rondan de 7 a 10 g/dl. Además, suelen presentarse ciertas complicaciones como ictericia, esplenomegalia y expansión de la médula ósea. En ocasiones se requiere de transfusiones sanguíneas (1,6).

La Beta-Talasemia Mayor (BTM) también denominada anemia de Cooley se debe a un defecto en ambas copias del gen HBB, ya sea en forma homocigota o heterocigota compuesta (B+/B+, B0/B0) y (B+/B0), bajando gravemente la producción de las cadenas beta (1,4). Este tipo de talasemia suele darse en infantes de 6 meses a 12 años, los cuales presentarán valores de Hb menores a 7 g/dl y padecerán de anemia severa como resultado de una eritropoyesis defectuosa, presentando presentar palidez, mareo, fatiga y desmayos entre otros síntomas (1,10).

Los pacientes de esta hemoglobinopatía pueden presentar hiperbilirrubinemia, ictericia y cálculos biliares como consecuencia de la hemólisis crónica. En respuesta a la anemia, el organismo incrementa los niveles de eritropoyetina, lo que estimula una intensa proliferación celular, de esta manera la médula ósea aumentará la producción de eritrocitos generando una expansión medular. Esta expansión se manifestará clínicamente como abultamiento o prominencia frontal y parietal, aplanamiento del puente nasal, hipertrofia maxilar y finalmente puede haber hepatoesplenomegalia debido a la hematopoyesis extramedular (10,11).

### 1.1. Diagnóstico

El diagnóstico de la beta talasemia se realiza mediante pruebas de laboratorio, cuyos resultados pueden ayudar a diferenciar entre los tipos de la enfermedad.

Rasgo talasémico: los resultados de laboratorio muestran valores de Hb: >10 g/dl; VCM: 64,7 ± 4,4 fl; HCM: 20,3 ± 2,2 pg; Fe: normal; CTFH: normal; ferritina sérica: normal o

elevada; HbA: > 90%; HbA2: 3.5% - 9% HbF:0.1% - 5%; Frotis: se presenta de forma variable microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, células en diana, eritrocitos nucleados, punteado basófilo.

BT intermedia: los resultados de laboratorio muestran valores de Hb: 7 - 10 g/dl; VCM: < 80 fl; HCM: < 24 pg; Fe: normal o elevado; CTFH: normal o disminuido; ferritina sérica: elevada; HbA: disminuida; HbA2: > 4%; HbF: hasta un 30%; Frotis: se presenta de forma marcada microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, células en diana, eritrocitos nucleados, punteado basófilo.

BT mayor: los resultados de laboratorio muestran valores de Hb: <7 g/dl; VCM: < 70 fl; HCM: < 20 pg; Fe: elevado; CTFH: disminuido; ferritina sérica: elevada; HbA: ausente o muy disminuida; HbA2: > 4%; HbF: 10% - 50%; Frotis: se presenta de forma abundante microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, células en diana, eritrocitos nucleados, punteado basófilo (1,3,10,11)

Abreviaciones: Hb: Hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media; Fe: Hierro sérico; CTFH: Capacidad total de fijación del hierro; HbA2: Hemoglobina A2; HbF: Hemoglobina fetal

## 1.2. Tratamiento

Los pacientes que padecen de BTM requieren seguir un riguroso tratamiento, este consta principalmente de transfusiones sanguíneas regulares y de una terapia quelante de hierro, con el objetivo de estabilizar los niveles de Hb y prevenir la sobrecarga de hierro, sin embargo, el tratamiento convencional este asociado a limitantes y riesgos a la salud del paciente.

### 1.2.1. Transfusiones sanguíneas

La beta-talasemia mayor también es denominada como talasemia dependiente de transfusiones, debido a que los pacientes de esta enfermedad van a requerir de transfusiones de glóbulos rojo (12). Estas transfusiones pueden hacerse en un periodo de 3 a 4 semanas con el fin de mantener los niveles de hemoglobina estables, entre 9 y 11.5 g/dl (13).

Si bien la transfusión sanguínea es el tratamiento de primera línea para la beta-talasemia mayor, su uso prolongado puede asociarse a diversas complicaciones. Transfusiones inadecuadas o insuficientes pueden contribuir al desarrollo de hematopoyesis extramedular, como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz y del esfuerzo del organismo por compensar la deficiencia de eritrocitos (14,15).

Además, el sistema inmunológico del paciente puede generar autoanticuerpos o aloanticuerpos, lo que dificulta la compatibilidad sanguínea y favorece la hemólisis, esto

puede derivar en la necesidad de transfusiones más frecuentes y del uso complementario de inmunosupresores (14,15). Por otro lado, la sobrecarga de hierro es una de las complicaciones más nombradas en los pacientes de beta-talasemia, esto debido tanto a la absorción intestinal provocada por un estímulo resultante de la hemólisis, como al mismo tratamiento por transfusiones, ocasionando cambios en el tejido óseo y aumentando el riesgo de padecer osteoporosis (16,17).

La sobrecarga también suele inducir un estrés oxidativo, esto debido a todo el hierro que circula libre en el organismo. Esta condición puede provocar daño progresivo en las glándulas endocrinas, lo que aumenta el riesgo de que los pacientes desarrollen alteraciones hormonales como hipogonadismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, e incluso deficiencia de la hormona del crecimiento (16).

### 1.2.2. *Terapia de quelación de hierro*

La sobrecarga de hierro se verá reflejada principalmente en la ferritina sérica, ya que esta se encontrará elevada. Para evadir los efectos de la sobrecarga de hierro, se sumará una terapia de quelación de hierro al tratamiento, la cual emplea Deferoxamina (DFO), Deferiprona (DFP), Deferasirox (DFX) como quelantes más usados en estos pacientes, estos quelantes actuarán captando el hierro libre y formando complejos solubles y permitiendo su eliminación mediante orina en el caso de DFO y DFP y mediante heces en el caso de DFX (15,18).

### 1.2.3. *Trasplante de células madre*

Una terapia que es considerada como curativa es el trasplante de células madre hematopoyéticas, no obstante, hay ciertas limitantes que se relacionan directamente con la compatibilidad entre donante – paciente debido a baja disponibilidad de donantes de HLA idénticos (19,20).

### 1.2.4. *Tratamiento con CRISPR*

La posible aprobación de la terapia genética en pacientes con beta-talasemia ha incrementado la posibilidad de una cura definitiva para la enfermedad y una independencia de transfusiones sanguíneas, reduciendo a su vez los efectos negativos que conllevan los tratamientos convencionales. La terapia genética se da lugar gracias a la aplicación del sistema CRISPR para la edición precisa de genes en células progenitoras eritroides, específicamente en el gen *BCL11A*, el cual es responsable de reprimir la expresión de gamma globina y hemoglobina fetal (**Figura 2**) (21).

El sistema CRISPR es una herramienta inmunológico-bacteriana que se basa en el mecanismo natural de algunas bacterias para defenderse de virus y bacteriófagos, esta herramienta es capaz de cortar el material genético permitiendo la programación de

deleciones o inserciones en sitios específicos del ADN. En conjunto con la nucleasa Cas9 y la guía de un ARN de señal (signal RNA), se puede realizar un corte en la doble cadena facilitando la edición genética (5).

El ADN repara el corte o ruptora de la doble cadena mediante vías celulares como NHEJ (unión de extremos no homólogos) o HDR (recombinación homóloga dirigida) las cuales determinaran el resultado de la edición. Además, la precisión de la técnica se debe a la complementariedad entre el ARN guía y la diana u objetivo, logrando la edición exitosa sin efectos negativos ni ediciones off-target (22).

## 2. Metodología

Se empleo la metodología PICO que ayudo a estructurar la pregunta orientadora que sirvió de guía para la revisión bibliográfica.

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad y eficacia de la aplicación de la técnica CRISPR como terapia alternativa en comparación a las terapias convencionales en personas con beta-talasemia mayor?

Elementos de la metodología PICO:

Población (P): personas que padecen de beta-talasemia mayor

Intervención (I): CRISPR como terapia alternativa

Comparación (O): terapias convencionales vs. terapia alternativa

Resultados esperados/ outcomes (O): efectividad y eficacia de la terapia basada en CRISPR

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus. Así mismo se seleccionaron los artículos según los siguientes criterios de inclusión: artículos científicos de libre acceso publicados entre los años 2020 y 2025, en idiomas español e inglés.

Se emplearon descriptores o palabras clave como: beta-Thalassemia, gene therapy, gene editing, CRISPR, Cooley's anemia, blood transfusión; en los campos de registro de título y resumen conformando la búsqueda estructurada con el uso de operadores booleanos AND, OR y NOT.

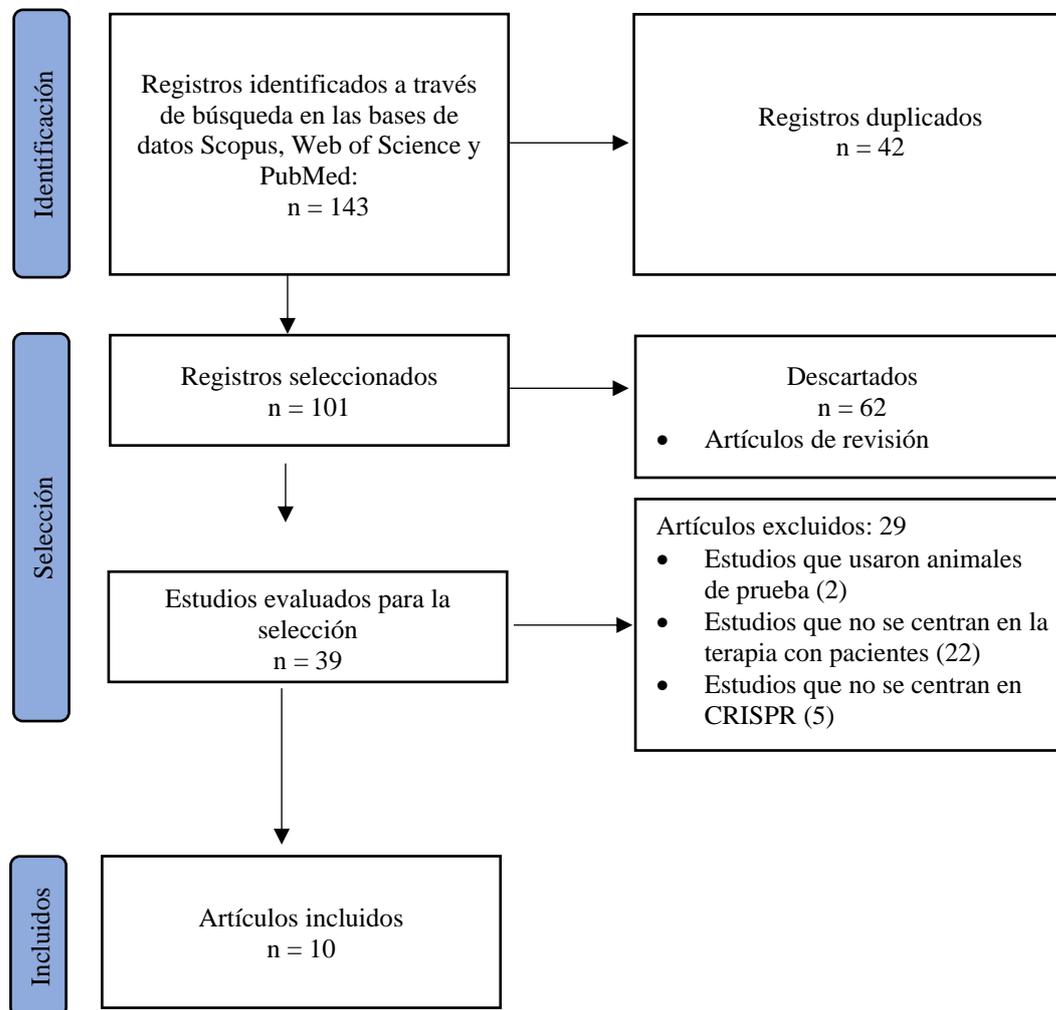
La búsqueda inicial en las bases de datos permitió identificar un total de 143 artículos, de los cuales se identificaron 69 duplicados, quedando 101 artículos después de incluir 42 artículos de los duplicados. Se descartaron 62 artículos al aplicar los siguientes filtros:

- Artículos científicos originales

- Fecha de publicación 2020 – 2025
- Idiomas inglés y español
- De acceso abierto

Se seleccionaron 39 artículos de los cuales 29 fueron excluidos debido a que no abordaban el uso de la terapia génica en pacientes. Finalmente se incluyeron 10 artículos, los cuales abordaban la aplicación de la terapia génica utilizando CRISPR en pacientes con beta-talasemia mayor.

Las etapas de la búsqueda realizada se muestran en la **figura 1**.

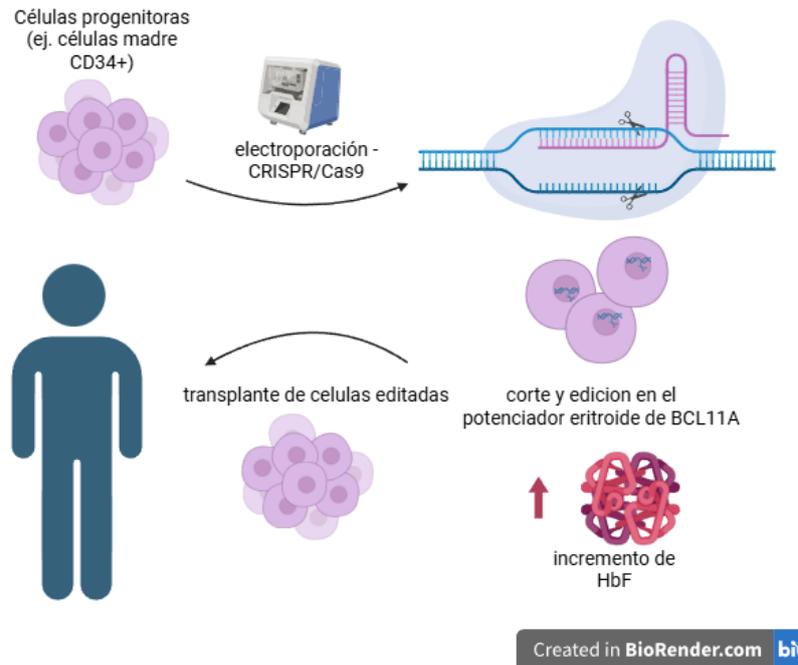


**Figura 1.** Diagrama de flujo para la selección e inclusión de estudios

### 3. Resultados

Como se muestra en la **figura 2**, la edición génica se realiza en células progenitoras eritroides, sometiénolas a electroporación, dando paso a los componentes de la

herramienta CRISPR/Cas9, de este modo se inicia el proceso de corte de la doble cadena del ADN en la región potenciadora eritroide del gen *BCL11A* y se inhibe su funcionamiento normal, permitiendo la producción de HbF. Finalmente, estas células editadas son trasplantadas al paciente.



**Figura 2.** Edición genética en células progenitoras eritroides mediante electroporación permitiendo el ingreso de los elementos del CRISPR/Cas9 a través de poros estables en las células, iniciando el proceso de corte de la doble cadena del ADN en la región potenciadora eritroide del gen *BCL11A*, inhibiendo su función e induciendo la producción de hemoglobina fetal.

En la **tabla 1** se muestra el tipo de terapia/tratamiento genético basado en la aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 y los resultados obtenidos en los pacientes sometidos a dicha terapia.

**Tabla 1.** Resultados de estudios incluidos en la revisión

No.	Título	Autor	Tipo de terapia	Resultado
1	CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and $\beta$ -Thalassemia	Frangoul et al. (5)	CTX001, edición en la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i> en células madre progenitoras hematopoyéticas CD34+	Incremento de niveles de HbF a 13.1 g/dl e independencia transfusional

**Tabla 1.** Resultados de estudios incluidos en la revisión (continuación)

No.	Titulo	Autor	Tipo de terapia	Resultado
2	When should gene therapy be considered for transfusion-dependent $\beta$ -thalassemia patients?	Mensah & Sheth (21)	CLIMB-THAL 111, edición en células madre progenitoras hematopoyéticas CD34+	Independencia transfusional en un 95% y reducción del requerimiento de transfusiones en un 5%
3	Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside	Locatelli et al. (22)	Exa-cel, edición genética ex vivo en la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i> en células madre hematopoyéticas CD34+	Incremento de la HbF e independencia transfusional en un 95%
4	Hurdles to the Adoption of Gene Therapy as a Curative Option for Transfusion-Dependent Thalassemia	Thuret et al. (23)	CLIMB THAL - CTX001, edición a la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i>	Incremento de la HbF a 13.5 g/dl permitiendo independencia transfusional
5	Waking up the silenced beauty: CRISPR/Cas9 mediated reactivation of fetal hemoglobin genes to treat severe beta-thalassemia in young patients	Wang et al. (24)	Edición en la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i> en células madre progenitoras hematopoyéticas autólogas	Incremento de gamma-globina y HbF. Independencia transfusional
6	Co-Treatment of Erythroid Cells from $\beta$ -Thalassemia Patients with CRISPR-Cas9-Based $\beta$ 039-Globin Gene Editing and Induction of Fetal Hemoglobin	Cosenza et al. (25)	Edición y corrección de la mutación $\beta$ 039 en células precursoras eritroides combinada con tratamiento con rapamicina	Incremento significativo en la HbA y HbF
7	A $\beta$ -Thalassemia Cell Biobank: Updates, Further Validation in Genetic and Therapeutic Research and Opportunities During (and after) the COVID-19 Pandemic	Gambari et al. (26)	Edición y corrección de la mutación $\beta$ 039 en células precursoras eritroides en combinación con isoxazol	Incremento en la HbF e inducción de producción de la HbA

**Tabla 1.** Resultados de estudios incluidos en la revisión (continuación)

No.	Título	Autor	Tipo de terapia	Resultado
8	Gene Therapy and Gene Editing for $\beta$ Thalassemia	Christakopoulos et al. (27)	Disrupción del potenciador eritroide <i>BCL11A</i> por Cas9 a través de NHEJ	95% de pacientes lograron independencia transfusional
			Disrupción del potenciador eritroide <i>BCL11A</i> por Cas9 a través de NHEJ	2/2 pacientes lograron independencia transfusional con niveles normales de Hb
9	$\beta$ -Thalassemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation	Langer & Esrick (28)	CTX001, Inducción de HbF mediante edición en la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i>	Inducción e incremento de HbF e independencia transfusional
10	Casgevy: Innovative Medicinal Products Require Innovative Approaches to Regulatory Assessment	Kerwash & Johnston (29)	Exa-cel, edición de la región potenciadora eritroide de <i>BCL11A</i> en células madre hematopoyéticas progenitoras CD34+	Independencia transfusional en un 93%

Como se muestra en la **tabla 1**, se han identificado 10 estudios que utilizaron la técnica CRISPR para la corrección de mutaciones asociadas a la beta-talasemia. La mayoría de los estudios se centraban en la edición de la región potenciadora eritroide del *BCL11A*, responsable de reprimir la producción de hemoglobina fetal. Ocho de estos estudios reportaron la independencia de transfusiones sanguíneas en >90%. Así mismo, los estudios reportaron el aumento en la producción de gamma-globina y hemoglobina fetal, así como el incremento en los niveles de hemoglobina, todo esto en pacientes con beta-talasemia mayor.

#### 4. Discusión

La aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 como terapia alternativa para el tratamiento de la beta-talasemia mayor ha demostrado un alto potencial terapéutico, especialmente por su capacidad para corregir mutaciones en el gen *HBB*, realizar ediciones en el gen *BCL11A* y restaurar la producción de hemoglobina funcional. Esta estrategia ofrece una alternativa prometedora a los tratamientos convencionales, como las transfusiones crónicas y el trasplante alogénico de médula ósea, los cuales presentan limitaciones significativas en términos de disponibilidad, complicaciones y calidad de vida.

En los estudios presentados por Frangoul et al. (5), Mensah & Sheth (21), Locatelli et al. (22), Thuret et al. (23), Wang et al. (24); Langer & Esrick (28) y Kerwash & Johnston (29) la edición genética se centró en la región potenciadora eritroide del gen *BCL11A*, un represor clave de la expresión de HbF. Utilizando células madre/progenitoras hematopoyéticas (HSPC), modificadas mediante electroporación con la nucleasa Cas9, se logró inactivar esta región reguladora. Posteriormente, estas células fueron trasplantadas a pacientes con BTM, consiguiéndose un aumento sostenido en los niveles de HbF, con efecto terapéutico clínicamente relevante.

Los casos estudiados por Christakopoulos et al. (27) describen como una vez inducido el corte de doble cadena del ADN por Cas9, la reparación de esta ocurre a través de la vía NHEJ, un proceso eficiente pero propenso a errores como inserciones o deleciones. Estos errores son aprovechados estratégicamente para provocar la interrupción funcional del *BCL11A*, permitiendo así la reactivación de HbF.

En contraste los estudios de Cosenza et al. (25) y Gambari et al. (26) utilizaron una aproximación diferente, enfocándose en la corrección de una de las más de 200 posibles mutaciones de la BT, la mutación puntual  $\beta^{039}$  del gen *HBB* en células precursoras eritroides. Además, ambos trabajos emplearon tratamientos combinados con fármacos inductores de hemoglobina, como la rapamicina (25) que inhibe la vía mTOR, responsable de regular el crecimiento y proliferación celular, favoreciendo la expresión de genes gamma globina. O isoxazol, el cual reprime la función normal del gen *BCL11A* (26), logrando una producción restaurada tanto de HbA como de HbF. Esta estrategia combinada sugiere una posible sinergia entre terapia genética y farmacológica.

En conjunto, los estudios revisados evidencian un avance sustancial hacia la cura funcional de la BTM, mediante la aplicación de estrategias terapéuticas con CRISPR/Cas9, cuyo objetivo común es aumentar la producción de HbF. Esto se fundamenta en que dicha hemoglobina puede suplir funcionalmente la deficiencia de HbA. Al incrementar la producción de HbF, se mejora significativamente la capacidad de transporte de oxígeno de los glóbulos rojos, lo que reduce la anemia crónica y la necesidad de transfusiones frecuentes. Además, niveles elevados de HbF han demostrado disminuir las complicaciones asociadas a la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga férrica.

A pesar del progreso alcanzado, la terapia genética mediante CRISPR/Cas9 todavía enfrenta importantes limitaciones. Una de las principales preocupaciones es la posibilidad de generar mutaciones *off-target*, estas podrían ser provocadas cuando el ARN guía tiene alta homología con otras regiones del ADN, desatando cortes e indels no deseados, e incluso el Cas9 puede activar la vía p53, que podría inducir la apoptosis en las células editadas (30). Aunque no fueron observadas en los estudios revisados, siguen siendo un riesgo latente en aplicaciones clínicas a gran escala.

Además, la respuesta al tratamiento no ha sido uniforme en todos los pacientes. Aproximadamente un 10% de los casos continúa requiriendo transfusiones ocasionales tras la terapia, lo que evidencia que la eficacia puede depender de factores individuales como el genotipo, ya que mutaciones más severas como las homocigotas puede responder de manera insatisfactoria; o la edad al momento del tratamiento ya que pacientes más jóvenes pueden responder mejor al tratamiento debido a que su médula ósea presenta mayor actividad proliferativa y mejor capacidad regenerativa, además, el organismo de pacientes jóvenes suele tolerar mejor el tratamiento, lo cual representa una mayor facilidad para aplicar la terapia.

Otro desafío significativo es el alto costo económico, rondando los 2 millones de dólares (31) y la limitada disponibilidad de esta terapia avanzada, especialmente en regiones donde la beta-talasemia es endémica. Esto plantea una barrera crítica para su implementación global, haciendo imperativa la necesidad de políticas de salud pública que promuevan el acceso equitativo y sostenible.

Las investigaciones futuras deberán centrarse en el desarrollo de herramientas de edición de mayor precisión, como las bases editoras (*base editors*) y los editores de prime (*prime editors*), que permiten modificaciones específicas sin inducir rupturas de doble cadena, reduciendo así los riesgos genotóxicos (32). Asimismo, se requiere la estandarización de protocolos para la edición, cultivo y manejo de células madre hematopoyéticas, con el fin de mejorar la seguridad, eficacia y reproducibilidad de la terapia.

Es crucial también realizar ensayos clínicos a mayor escala y con seguimientos prolongados para evaluar la durabilidad del efecto terapéutico, posibles eventos adversos tardíos, y el impacto real en la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, se deben explorar combinaciones con terapias farmacológicas, para optimizar los resultados en pacientes que presenten mutaciones más severas.

## 5. Conclusiones

- La reactivación de HbF mediante la inhibición funcional de *BCL11A* compensa eficazmente la deficiencia de HbA, mejorando la capacidad de transporte de oxígeno, reduciendo la eritropoyesis ineficaz y logrando la independencia transfusional
- Algunos enfoques alternativos han centrado su intervención en la corrección directa de mutaciones específicas del gen HBB, como la mutación  $\beta^{039}$ , combinando la edición genética con fármacos inductores de hemoglobina. Esta estrategia combinada ha demostrado restaurar la producción de HbA y HbF, sugiriendo un efecto sinérgico entre terapias genéticas y farmacológicas.
- A pesar de los avances obtenidos, persisten desafíos significativos, incluyendo la posibilidad de mutaciones no deseadas, la variabilidad individual en la respuesta

terapéutica, y el elevado costo económico de la terapia. Por lo tanto, es fundamental desarrollar tecnologías de edición más precisas, estandarizar los protocolos clínicos y establecer estrategias que garanticen el acceso equitativo a estas terapias emergentes en regiones de alta prevalencia.

## 6. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

## 7. Declaración de contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron significativamente en la elaboración del artículo.

## 8. Costos de financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad con fondos propios de los autores.

## 9. Referencias Bibliográficas

1. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2025 March 25];9(12): e1788. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8683628/>
2. Cosenza LC, Gasparello J, Romanini N, Zurlo M, Zuccato C, Gambari R, et al. Efficient CRISPR-Cas9-based genome editing of  $\beta$ -globin gene on erythroid cells from homozygous  $\beta$ 039-thalassemia patients. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 20]; 21:507-523. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8091488/>
3. Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. *Stat Pearls* [Internet]. 2023 [cited 2025 March 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285376/>
4. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *European Journal of Hematology* [Internet]. 2020 [cited 2025 March 25];105(6):692-703. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7692954/>
5. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2025 April 23];384(3):252–260. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2031054>

6. Langer AL. Beta-Thalassemia. GeneReviews® [Internet]. 2000 [cited 2025 March 27]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301599/>
7. Sahoo S, Sahu N, Das P, Senapati U. Effect of megaloblastic anemia on hemoglobin A 2 and diagnosis of  $\beta$ -thalassemia trait. Indian Journal of Pathology and Microbiology [Internet]. 2023 [cited 2025 March 27];66(2):327–331. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37077076/>
8. Noor FA, Sultana N, Bhuyan GS, Islam MT, Hossain M, Sarker SK, et al. Nationwide carrier detection and molecular characterization of  $\beta$ -thalassemia and hemoglobin E variants in Bangladeshi population. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2020 [cited 2025 March 27];15(1):15. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6961315/>
9. Eren R, Karlsmaz A, Aslan C, Dogu MH, Altındal S, Yokus O, et al. Beta Thalassemia Minor: Patients Are Not Tired but Depressed and Anxious. Medical Principles and Practice [Internet]. 2020 [cited 2025 March 27];30(1):69-72. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7923903/>
10. Baird DC, Batten SH, Sparks SK. Alpha- and Beta-thalassemia: Rapid Evidence Review. American Family Physician [Internet]. 2022 [cited 2025 March 31]; 105(3):272-280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289581/>
11. Khan I, Shaikh H. Beta Thalassemia Major (Cooley Anemia). StatPearls [Internet]. 2023 [cited 2025 March 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557522/>
12. Morgan M, Schambach A. Successful treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: multiple paths to reach potential cure. Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet]. 2025 [cited 2025 April 8];10(55):1–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02135-9>
13. Kargar M, Kaydani GA, Keikhaei B, Saki N, Jalalifar M.A. Association between HLA-DRB1\*04, HLA-DQB1\*03, and HLA-DQB1\*06 with alloimmunization in transfusion-dependent patients with thalassemia: the first case-control study in Iran. Annals of Hematology [Internet]. 2025 [cited 2025 April 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40100392/>
14. Mohammed AWA, Al-absi B, Elkhalfifa AME, Alhamidi AH, Abdelrahman M. Red blood cell alloimmunization in blood transfusion-dependent  $\beta$  thalassemia major patients in Sana'a City-Yemen. Scientific Reports [Internet]. 2024 [cited 2025 April 8]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-51561-2>

15. Rahmayani S, Cahyadi A, Andarsini MR, Arumsari DK, Efendi F, Ugrasena IDG. Blood transfusion compliance in children with transfusion-dependent Thalassemia. *Edelweiss Applied Science and Technology* [Internet]. 2025 [cited 2025 April 9];9(1):856–866. Available from: <https://learning-gate.com/index.php/2576-8484/article/view/4265>
16. Gobbo A, Longo F, Cattaneo CA, Verrienti M, Marzi G, Chamekh F, et al. iFGF23 Plasma Levels in Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia: Insights into Bone and Iron Metabolism. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2025 [cited 2025 April 8];14(6):1834. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/6/1834/htm>
17. Selim C, Çiftçiler R, Eroğlu Küçükçiler AH, Keklik Karadağ F, Soyer N. Effect of Iron Accumulation on Bone Mineral Density in Patients Diagnosed with Transfusion-Dependent Thalassemia. *International Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2025 [cited 2025 April 9]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/ijcp/5411059>
18. Harshita, Singh Narang G, Malhotra P. Impact of chelation therapy on serum zinc levels in transfusion dependent thalassemia patients. *Sri Lanka Journal of Child Health* [Internet]. 2025 [cited 2025 April 8];54(1):53–57. Available from: <https://sljch.sljol.info/articles/10.4038/sljch.v54i1.11141>
19. Aydinok Y. Highlights on the Luspatercept Treatment in Thalassemia. *Thalassemia Reports* [Internet]. 2023 [cited 2025 April 6];13(1):77–84. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-4365/13/1/8>
20. Chen S, Liu Y, Yin X, Lu Q, Du X, Huang R, et al. Transfusion burden and willingness to pay for temporary alleviation of anemia status in transfusion-dependent beta-thalassemia patients in China. *BMC health services research* [Internet]. 2024 [cited 2025 April 8];24(1215). Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-024-11547-2>
21. Mensah C, Sheth S. When should gene therapy be considered for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia patients? *Hematology: The American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2023 [cited 2025 April 27];2023(1):121-124. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10727019/>
22. Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, Fuente J de la, Algeri M, Meisel R. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside. *Molecular Therapy* [Internet]. 2024 [cited 2025 April 26];32(5):1202–

1218. Available from:  
<https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S1525001624001461>
23. Thuret I, Ruggeri A, Angelucci E, Chabannon C. Hurdles to the Adoption of Gene Therapy as a Curative Option for Transfusion-Dependent Thalassemia. *Stem Cells Translational Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 4];11(4):407-414. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9052404/>
24. Wang L, Siwko S, Li D. Waking up the silenced beauty: CRISPR/Cas9 mediated reactivation of fetal hemoglobin genes to treat severe beta-thalassemia in young patients. *Life Medicine* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 11];2(2): Inad009. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11749768/>
25. Cosenza LC, Zuccato C, Zurlo M, Gambari R, Finotti A. Co-Treatment of Erythroid Cells from  $\beta$ -Thalassemia Patients with CRISPR-Cas9-Based  $\beta$ 039-Globin Gene Editing and Induction of Fetal Hemoglobin. *Genes* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 11];13(10):1727. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9601852/>
26. Gambari R, Gamberini MR, Cosenza LC, Zuccato C, Finotti A. A  $\beta$ -Thalassemia Cell Biobank: Updates, Further Validation in Genetic and Therapeutic Research and Opportunities During (and after) the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2025 [cited 2025 May 11];14(1):289. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11722022/>
27. Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene therapy and gene editing for  $\beta$  thalassemia. *Hematology/oncology clinics of North America* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 11];37(2):433-477. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10355137/>
28. Langer AL, Esrick EB.  $\beta$ -Thalassemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 11];2021(1):600-606. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8791140/>
29. Kerwash E, Johnston JD. Casgevy: Innovative Medicinal Products Require Innovative Approaches to Regulatory Assessment. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 11];16(7):906. Available from:  
<https://www.mdpi.com/1999-4923/16/7/906/htm>

30. Enache OM, Rendo V, Abdusamad M, Lam D, Davison D, Pal S, et al. Cas9 activates the p53 pathway and selects p53-inactivating mutations. *Nature genetics* [Internet]. 2020 [cited 2025 May 21];52(7):662-668. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7343612/>
31. Dixon P. Pueden ser rentables los medicamentos de alto coste? El caso de Casgevy para la anemia de células falciformes y la beta-talasemia. Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM), Universidad de Oxford [Internet]. 2024 [cited 2025 May 20]. Available from: [https://www-cebm-ox-ac-uk.translate.google.com/news/views/can-high-cost-drugs-be-good-value-the-case-of-casgevy-for-sickle-cell-disease-and-beta-thalassemia-1?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=tc](https://www-cebm-ox-ac-uk.translate.google.com/news/views/can-high-cost-drugs-be-good-value-the-case-of-casgevy-for-sickle-cell-disease-and-beta-thalassemia-1?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc)
32. Xu W, Zhang S, Qin H, Yao K. From bench to bedside: cutting-edge applications of base editing and prime editing in precision medicine. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 21];22(1133):1–43. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05957-3>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Open policy finder  
Formerly Sherpa services