

ÍNDICE

Introducción.	2
1. Enfermedades hereditarias.	3
1.1. Origen de las enfermedades hereditarias.	3
1.2. ¿Se heredan todas las mutaciones?	5
1.3. Clasificación de las enfermedades hereditarias.	6
2. La Talasemia.	9
2.1. ¿Qué es la talasemia?	9
2.2. La Beta-Talasemia.	10
2.3. Clasificación de la Beta-Talasemia.	11
2.4. Aspectos clínicos y tratamiento.	12
2.5. Herencia de la Beta-Talasemia.	13
2.6. Mi árbol genealógico.	14
2.7. Conclusiones entrevista.	15
2.8. La talasemia relacionada con el embarazo y análisis prenatales.	17
2.9. Investigaciones.	18
2.10. La talasemia en el mundo.	19
3. Modificación del ADN fetal.	20
3.1. CRISPR/Cas9.	20
3.2. Terapia génica.	21
3.3. Primera modificación del ADN embrionario.	22
3.4. La terapia génica disminuye la necesidad de transfusión en Beta-Talasemia.	24
4. Curiosidades.	25
Conclusión.	26
Bibliografía	27

INTRODUCCIÓN

Suele pensarse que los rasgos físicos y la personalidad se transmiten de forma directa de padres a hijos, pero esto, ¿es así? En realidad, ¿cuánto de lo que somos se hereda? A grandes rasgos, las personas tenemos la mitad de los genes del padre y la otra mitad de la madre. De esta manera, se pueden heredar desde parecidos físicos hasta enfermedades.

La definición de GEN según el Diccionario de la RAE es: ``En un cromosoma, fragmento de ácido desoxirribonucleico que constituye la más pequeña unidad funcional: Los genes son los responsables de la trasmisión hereditaria de los caracteres``.

La definición de HERENCIA es: ``En biología, transmisión de caracteres genéticos de una generación a la siguiente. ``

La definición de ENFERMEDAD es: ``En un ser vivo, alteración de su buena salud. 2. Lo que daña o altera el estado o funcionamiento de algo. ``

Por lo tanto, a través de estas tres definiciones podemos deducir la de ENFERMEDAD HEREDITARIA: ``Alteración de la buena salud de un ser vivo provocada por la pequeña unidad funcional llamada gen, que se transmite de una generación a la siguiente. ``

A día de hoy, se sabe que existen más de 6.000 enfermedades genéticas, de las cuáles sólo se conocen los genes causantes de aproximadamente 2.000. Sin embargo, no todas las enfermedades tienen por qué ser heredables y existen enfermedades genéticas que no lo son.

De entre esas 6.000 enfermedades, he escogido la talasemia. Esta elección no ha sido al azar, es una enfermedad muy próxima a mí. En concreto mi hermano la sufre, y al parecer no es el único en mi árbol genealógico. Esto me ha llevado a realizar una investigación profunda que responda a todas mis cuestiones sobre dicha enfermedad. Además, estoy muy interesada en la biología genética y molecular. Me gustaría dedicarme a la investigación de este ámbito, por lo que realizar una investigación sobre una enfermedad genética es un buen comienzo.

1. ENFERMEDADES HEREDITARIAS

1.1. ORIGEN DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

La evolución biológica es un proceso natural basado en el cambio de los seres vivos a lo largo del tiempo y es la responsable de la biodiversidad actual. Existen diferentes modelos teóricos para explicar los procesos evolutivos, siendo la evolución por selección natural el más conocido y estudiado.

La idea principal de la evolución por selección natural es la descendencia con modificación, es decir, que los descendientes no son réplicas exactas de los progenitores y que la naturaleza de sus diferencias es esencialmente genética.

La principal fuente de variación en el modelo de evolución por selección natural son las mutaciones, que son alteraciones en el material genético. Estas pueden ser de diversos tipos y deberse a diferentes causas.

Algunas mutaciones generan nuevas variantes de genes, conocidas como alelos (alternativa que puede presentar un gen y que controla un determinado carácter). Estas pueden afectar sobre el fenotipo (manifestación visible del conjunto de genes de un individuo).

En los organismos con reproducción sexual existe otra fuente de variabilidad, conocida como recombinación genética, proceso que tiene lugar en la profase I de la meiosis, durante la formación de los gametos, y que consiste en el intercambio de fragmentos entre cromosomas homólogos.

La recombinación genética no crea alelos nuevos; su efecto consiste en reordenar las variantes genéticas existentes en una población, de modo que en cada generación haya individuos con nuevas combinaciones de alelos.

Nuestra herencia está contenida en los genes de los cromosomas. Los genes contienen el ADN, las instrucciones para fabricar proteínas. Estas son las que realizan la mayor parte de las funciones dentro de las células.

Los genes no son estructuras rígidas, sino, todo lo contrario, son mutables o cambiantes, así es que cualquier cambio defectuoso que afecte a su número o estructura, a su contenido o a su expresión cambia las instrucciones para fabricar las proteínas y esto hace que las proteínas no funcionen correctamente. Esto podrá ser motivo de malformaciones y de enfermedades.

Las enfermedades genéticas se originan a partir de una mutación, es decir, una alteración en el material genético.

Así pues, la causa de una mutación puede ser:

- Cromosómica: Cuando el cromosoma está alterado en su número o estructura.
- Mendeliana: Cuando la alteración afecta al contenido o mensaje de los cromosomas, o sea, a sus genes o recetas.
- Mitocondrial: No toda la herencia se encuentra en los cromosomas o ADN del núcleo. Hay una pequeña cantidad de ellas que se encuentran en unas estructuras celulares llamadas mitocondrias, situadas fuera del núcleo de las células, en una región llamada citoplasma.

-Multifactorial: Cuando la enfermedad o defecto es el resultado de la acción conjunta de varios genes, más la interacción de éstos con los factores ambientales.

-Ambiental: Las mutaciones también pueden estar causadas por exposición a determinadas sustancias químicas o a la radiación. Estos agentes causan la degradación del ADN. Esto no es necesariamente antinatural, ya que el ADN se degrada hasta en los ambientes más aislados e immaculados. No obstante, cuando la célula repara el ADN, puede que no haga una reparación perfecta, con lo cual la célula terminaría con un ADN ligeramente diferente del original y, por tanto, con una mutación.

Estos cambios patológicos se producen al azar.

TALASEMIA

1.2. ¿SE HEREDAN TODAS LAS MUTACIONES?

Los genetistas explican que cada una de las personas lleva en su información genética dos "variantes" para una misma característica o gen: una heredada del padre y otra, de la madre. Una de esas variantes se expresa físicamente y la otra queda oculta en los genes. Al tener un hijo, él portará también dos variantes, la de la madre y la del padre, es decir, que para cada rasgo físico tendrá cuatro formas posibles. El azar tiene ahí la última palabra.

Hay enfermedades genéticas en las que hay una mutación en un gen y eso se puede transmitir a un hijo y generar una enfermedad; otras son puramente ambientales: una infección viral, por ejemplo, (Gimenez, L. G., Momany, A. M., & Gadow, E. C. ,2017).

También se cree que hay cuestiones genéticas que modifican las ambientales. Entonces, hay personas que ante la misma infección viral tiene una mejor evolución que otra; es decir, ante un mismo medicamento hay gente que tiene mejor respuesta que otra y eso depende de lo que se llama predisposición genética, (Fuster Olmo, A. ,2018).

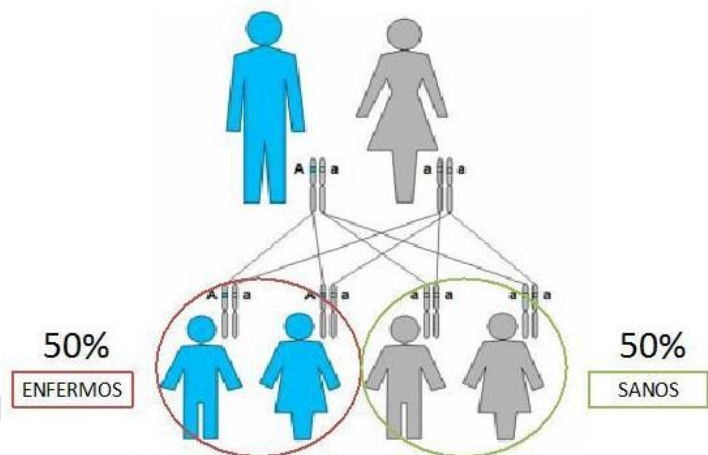
Las mutaciones pueden ser beneficiosas, neutras o dañinas para el organismo, pero las mutaciones no «intentan» proporcionar lo que el organismo «necesita», como defiende la teoría Lamarckista. En este sentido, las mutaciones son aleatorias. El hecho de que una mutación concreta suceda o no, no está relacionado con lo útil que sería. Dado que todas las células de nuestro cuerpo contienen ADN, hay multitud de lugares en los que pueden producirse las mutaciones; sin embargo, no todas las mutaciones son relevantes para la evolución. Las mutaciones somáticas son las que se producen en las células no reproductoras y no se transmiten a la descendencia.

1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Las enfermedades genéticas hereditarias pueden clasificarse en diferentes tipos según su patrón de herencia.

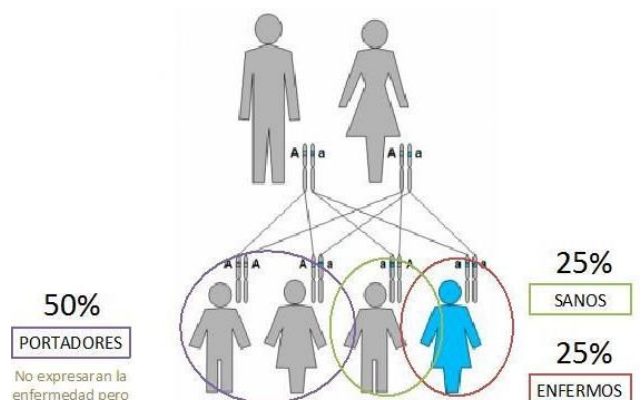
- PATRÓN DE HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

El patrón de herencia autosómica dominante se da cuando el alelo alterado es dominante sobre el normal y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad. Al ser autosómico, el gen se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales, o autosomas, pudiendo afectar con igual probabilidad a hijos e hijas. El alelo alterado se puede haber heredado tanto del padre como de la madre. Normalmente se da en todas las generaciones de una familia. Cada persona afectada tiene normalmente un progenitor afectado y una probabilidad del 50% con cada hijo de que este herede el alelo mutado y desarrolle la enfermedad autosómica dominante.



- PATRÓN DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

La herencia autosómica recesiva se da cuando el alelo alterado es recesivo sobre el normal por lo que con una sola copia del alelo alterado no se expresa la enfermedad. Al ser autosómico, el gen se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales, o autosomas, pudiendo afectar con igual probabilidad a hijos e hijas. El alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se de la enfermedad. Normalmente no se da en todas las generaciones de una familia. Cada persona afectada tiene normalmente ambos progenitores sanos pero portadores del alelo mutado. Los hijos de una pareja en la que ambos son portadores tienen una probabilidad del 50% de ser portadores de una copia del alelo alterado (no expresarán la enfermedad, pero podrían transmitirla a sus descendientes), 25% de probabilidad de tener dos copias del alelo alterado y desarrollar la enfermedad autosómica recesiva y 25% de probabilidad de heredar dos

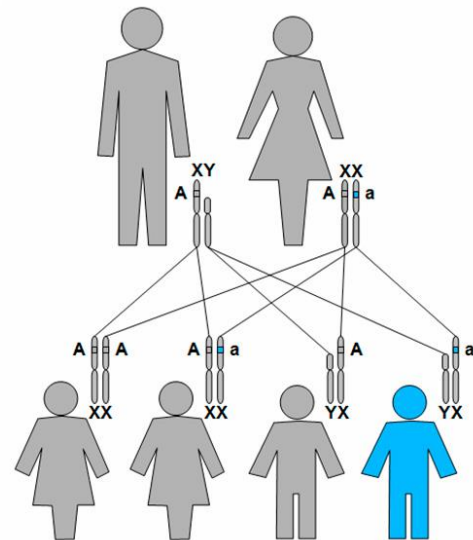


copias del alelo normal y no desarrollar la enfermedad ni ser portador. Ejemplos: Fibrosis quística, Talasemia.

- PATRÓN DE HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

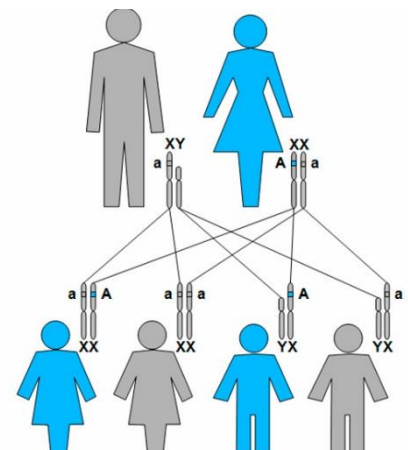
El patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X se da cuando el alelo alterado es recesivo sobre el normal, por lo que con una sola copia del alelo alterado no se expresa la enfermedad, y el gen se encuentra en el cromosoma X (las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres uno X y uno Y). Normalmente se da con más frecuencia en hombres dado que tienen un solo cromosoma X, por lo que si heredan el alelo mutado desarrollarán la enfermedad, sin embargo, las mujeres al tener dos cromosomas X si solo heredan un alelo mutado serán portadoras pero no desarrollarán la enfermedad, para esto tendrían que heredar dos alelos mutados.

Una mujer afectada por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X transmitirá el alelo mutado a todos sus descendientes, todas las hijas serán portadoras (pero no afectadas) y todos los hijos afectados por la enfermedad (figura 1), mientras que un hombre afectado transmitirá el alelo mutado a todas sus hijas, que serán portadoras, pero a ninguno de sus hijos (figura 2). Una mujer portadora tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado, si lo hereda un niño desarrollará la enfermedad y si lo hereda una niña será portadora de la enfermedad (figura 3).



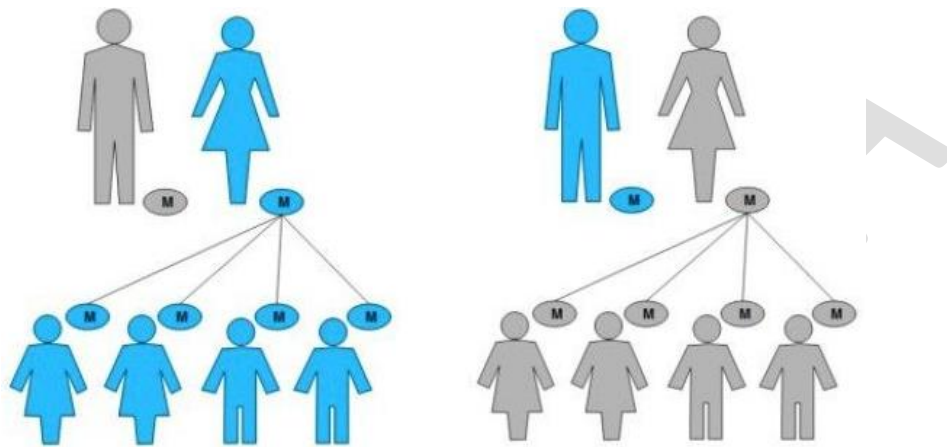
- PATRÓN DE HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X

El patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X se da cuando el alelo alterado es dominante sobre el normal, basta una sola copia para que se exprese la enfermedad, y el gen se encuentra en el cromosoma X. Tienen las mismas posibilidades de padecerlo hombres y mujeres, puesto que al ser dominante basta con heredar el alelo mutado para padecerla.



- PATRÓN DE HERENCIA MITOCONDRIAL

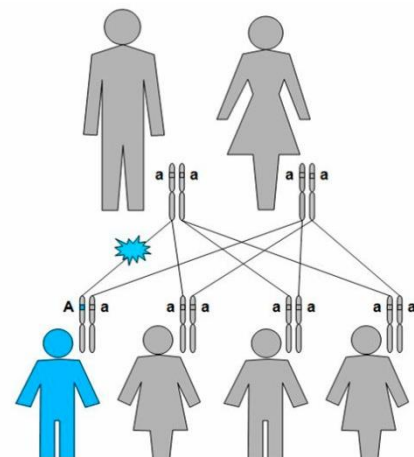
La mayor parte del material genético se encuentra en los cromosomas en el interior del núcleo de la célula, pero las mitocondrias, unos orgánulos del interior celular que producen la energía que se utiliza en el metabolismo, también contienen una pequeña cantidad de ADN denominado ADN mitocondrial. Las alteraciones del material genético de las mitocondrias son la causa de algunas enfermedades que se transmiten con un patrón característico debido a que las mitocondrias solo se heredan de la madre. Todos los hijos e hijas de una mujer afectada heredarán las mitocondrias con la mutación y serán afectados por la enfermedad (figura 1), mientras que ninguno de los hijos e hijas de un hombre afectado heredarán la alteración ni desarrollarán la enfermedad (figura 2).



- MUTACIÓN DE NOVO

Una mutación de novo es una mutación que aparece por primera vez en una familia. Ni los padres ni los abuelos presentan esta alteración genética. Es el resultado de una mutación nueva en una célula germinal de los padres (óvulo o espermatozoide) o en el cigoto (ver figura 1).

Cuando se da un caso esporádico de una enfermedad genética hereditaria (nace una persona afectada para la que no hay antecedentes familiares) es difícil determinar el patrón de herencia. Podría tratarse de una enfermedad recesiva siendo ambos progenitores portadores pero no afectados por la enfermedad (un segundo hijo tendría un 25% de probabilidad de estar también afectado) o tratarse de una mutación de novo (en este caso la probabilidad de que un segundo hijo esté afectado es normalmente mucho más baja y depende del número de gametos afectados por la nueva mutación). Una vez que aparece una mutación de novo, si la persona afectada tiene descendencia, la mutación se transmitirá siguiendo el patrón de herencia que corresponda a esa enfermedad genética concreta. En realidad, todas las mutaciones que se heredan de los padres fueron en algún momento mutaciones de novo que aparecieron en algún antepasado remoto.



Sinónimos de mutación de novo: mutación génica de novo, mutación génica nueva, mutación nueva, mutación espontánea, mutación esporádica.

2. LA TALASEMIA

2.1. ¿QUÉ ES LA TALASEMIA?

En la actualidad existen más de 6.000 enfermedades hereditarias, entre las cuales se encuentra la talasemia. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) la Talasemia es la enfermedad hereditaria más frecuente en el mundo con alrededor de 250 millones de personas afectadas. Cada año nacen casi trescientos mil niños con esta enfermedad. Pero, el motivo por el cual he elegido esta enfermedad para realizar una investigación es completamente distinto. La talasemia es una enfermedad que se encuentra en los genes de mi árbol genealógico.

El término “talasemia” proviene de las palabras griegas “mar” y “sangre”, por lo que se podría traducir como “sangre marina”; esto es debido a que la gran mayoría de casos se concentran en las proximidades del Mar Mediterráneo.

La talasemia es un grupo de enfermedades hereditarias de la sangre. Su origen se encuentra en la producción anormal de hemoglobina, proteína que forma parte de los glóbulos rojos y que se encarga del transporte del oxígeno. El glóbulo rojo contiene aproximadamente de 500 a 600 millones de moléculas de hemoglobina, la predominante en el adulto es la hemoglobina A (HbA) formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas alfa y dos cadenas beta, además del grupo hemo formado por el hierro y protoporfirina. En cualquier adulto normal, se encuentra tres tipos de hemoglobina: HbA ($\alpha\beta_2$) en más de un 90%, la hemoglobina A2 (HbA2) formada por 2 cadenas polipeptídicas alfa y dos Delta ($\alpha\delta_2$) y la hemoglobina Fetal (HbF) la cual contiene dos cadenas alfa y dos cadenas gamma ($\alpha_2\gamma_2$). La talasemia consiste en alteraciones en la molécula de hemoglobina, que pueden deberse a defectos, en la síntesis completa o parcial de las cadenas de hemoglobina y la patología recibe el nombre según la cadena en la que se encuentre el déficit: Talasemia Alfa y Talasemia Beta. En mi familia está presente la Beta-Talasemia.

2.2. LA BETA-TALASEMIA

La β talasemia es una alteración en la molécula de hemoglobina, propiamente dicha en las cadenas beta, dada por mutaciones puntuales que llevan a un déficit parcial o total.

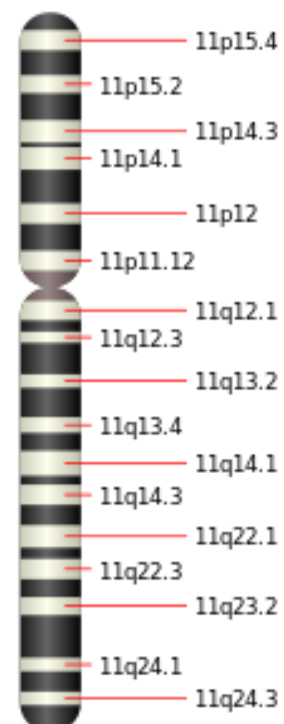
La hemoglobina es responsable de unir y transportar el oxígeno en el organismo. Se trata de una proteína tetramérica que se encuentra en elevada concentración en los glóbulos rojos (eritrocitos, hematíes). Cada molécula de hemoglobina está formada por cuatro subunidades: dos de tipo alfa y dos de tipo beta, y cada subunidad puede unir una molécula de oxígeno a través de su grupo hemo.

Los estudios de estructura han mostrado que la hemoglobina puede adoptar dos conformaciones, denominadas T (tensa) y R (relajada). La desoxihemoglobina se encuentra en el estado T, y la unión del oxígeno provoca la transición al estado R. En el estado desoxigenado (T), el átomo de hierro no es coplanar con el resto del grupo hemo debido a su asociación con la cadena lateral de una histidina. La unión del oxígeno desplaza el átomo de hierro de modo que queda coplanar con el resto del grupo hemo, lo que a su vez arrastra la histidina (un aminoácido esencial para el organismo que no puede ser producido por el mismo, debe ser ingerido en la dieta), produciendo un cambio conformacional de mayor escala que afecta a toda la proteína.

La Beta-Talasemia está causada por mutaciones en el gen HBB (el gen de la beta globina), que codifica la subunidad beta de la hemoglobina (cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo).

El gen HBB se encuentra en el cromosoma 11. Por lo tanto, si uno de los genes que le indica al cromosoma 11 que produzca beta globina se altera, se produce menos beta globina. Esto afecta la hemoglobina y disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno por el cuerpo.

Se han identificado alrededor de 200 mutaciones. La mutación puntual más frecuente es la sustitución de una citosina por una guanina en el codón 39. Por lo que la copia de ARN mensajero portará una anomalía génica. El codón es una unidad del código genético que está formada por tres bases de nucleótidos en una molécula de ADN o ARN que especifica un aminoácido determinado.



2.3. CLASIFICACIÓN DE LA BETA-TALASEMIA

Según la gravedad de la mutación o la cantidad de copias del gen que falten, dará lugar a los diversos tipos de talasemia beta con diferentes síntomas. Se han descubierto tres formas de Beta- Talasemia: mayor, intermedia y menor.

a) BETA-TALASEMIA MENOR O RASGO DE BETA-TALASEMIA

Es la forma heterocigota, esto quiere decir que el cigoto ha heredado dos formas diferentes de gen, una de cada progenitor. Posee un único gen mutante. Generalmente, es asintomática por lo que son personas que padecen la enfermedad en un grado leve.

Afortunadamente, este es el grado que sufren los miembros de mi familia.

b) BETA-TALASEMIA MAYOR O ANEMIA DE COOLEY

Es la forma homocigota, los dos alelos codifican la misma información para un carácter. Posee dos genes mutantes. Así se dice que AA es homocigótico dominante y aa es homocigótico recesivo. Esta afección causa síntomas graves y una anemia que pone en juego la vida del niño, son muy pocas las posibilidades de sobrevivir. Nace con malformaciones. Se requiere la práctica de transfusiones de manera regular.

c) BETA-TALASEMIA INTERMEDIA

En la que la anemia es menos grave y que es diagnosticada a edades más avanzadas en comparación con la BT mayor. Al igual que la Anemia de Cooley, posee dos genes mutantes. Los afectados por la BTI pueden o no requerir transfusiones ocasionales. Presentan anemia, que puede agravarse dependiendo del caso, y los eritrocitos son más pequeños. En realidad, apenas existen diferencias clínicas entre la intermedia y la menor, dependen de la gravedad del gen enfermo.

2.4. ASPECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO

A diferencia de la Talasemia mayor, el paciente con Beta Talasemia Menor a menudo no se da cuenta de su anormalidad hematológica, porque, como hemos dicho antes, por lo general son asintomáticos y pueden no mostrar anemia. Este es el caso de mi madre, quien ha vivido sin conocer su enfermedad 47 años.

El tratamiento de la talasemia depende de qué tipo tengas y cuán grave sea.

- La Beta-Talasemia leve e intermedia, requiere poco tratamiento, si es que fuera necesario. Ocasionalmente, podrías necesitar una transfusión de sangre, en particular, después de una cirugía, un parto, o para controlar las complicaciones de la talasemia. Normalmente se confunde con anemia.
- Para la Beta-Talasemia grave:
 - Muchas de las complicaciones de la talasemia mayor pueden prevenirse al tratar a los niños afectados con transfusiones de sangre frecuentes (cada 3 o 4 semanas) con el propósito de mantener su nivel de hemoglobina lo más cerca posible de lo normal. Este tipo de tratamiento, al que se denomina “hipertransfusión”, mejora el crecimiento y el bienestar general del niño y por lo general previene la insuficiencia cardíaca y las deformidades de los huesos.
Lamentablemente, la práctica repetida de transfusiones de sangre conduce a una acumulación de hierro en el cuerpo que puede lesionar el corazón, el hígado y otros órganos. El uso de un fármaco quelante del hierro, un agente que fija el hierro, puede ayudar al cuerpo a deshacerse del exceso de hierro, previniendo o retrasando así los problemas producidos por la sobrecarga de hierro. Por lo general, este medicamento se administra diariamente utilizando una bomba mecánica que lo deposita bajo de la piel mientras el niño duerme.
 - Trasplante de células madre. También llamado trasplante de médula ósea, el trasplante de células madre puede ser una opción en determinados casos, incluyendo los niños nacidos con talasemia grave. Puede eliminar la necesidad de realizar transfusiones de sangre de por vida y de tomar medicamentos para controlar la sobrecarga de hierro.

2.5. HERENCIA DE LA BETA-TALASEMIA

Como he explicado antes, existen diferentes tipos de heredar una enfermedad. En nuestro caso nos encontramos con una enfermedad autosómica recesiva.

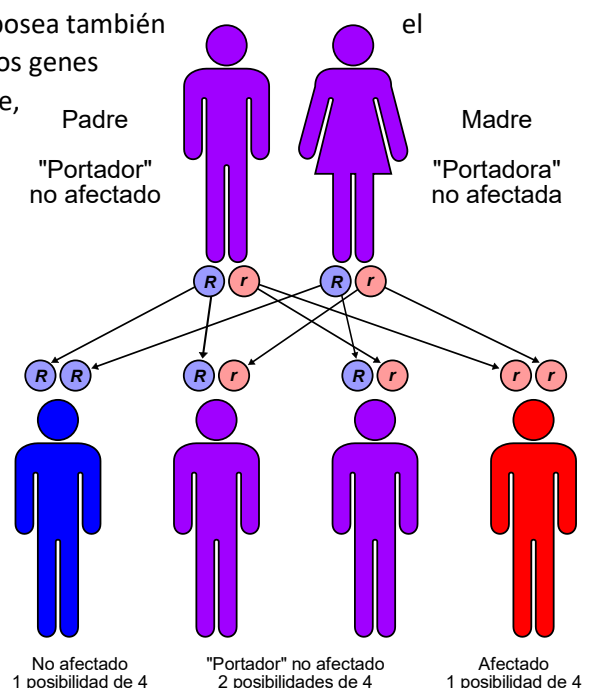
Cuando dos portadores se convierten en padres, el resultado para cada embarazo es:

- Un 25% de probabilidades de que el niño nazca con dos genes normales (normal).
- Un 50% de probabilidades de que el niño nazca con un gen normal y otro anormal (portador, sin la enfermedad).
- Un 25% de probabilidades de que el niño nazca con dos genes anormales (en riesgo de padecer la enfermedad).

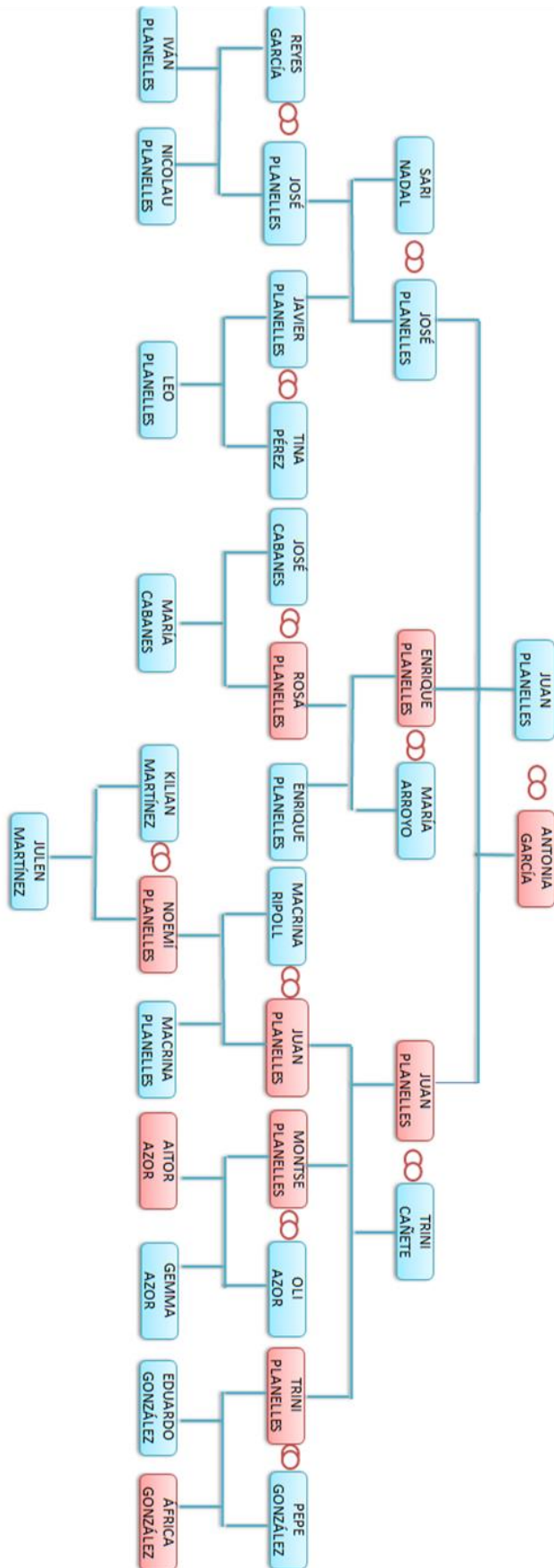
Es decir, existe una probabilidad entre cuatro de que alguno de sus hijos herede el gen de talasemia de cada padre y padezca algún tipo grave de talasemia, lo que es lo mismo que decir que sufrirá la Anemia de Cooley y las posibilidades de sobrevivir serán escasas. Es necesario heredar los dos genes defectuosos para padecer la Talasemia Mayor.

Existen dos probabilidades entre cuatro de que alguno de los hijos herede un gen con talasemia y un gen normal, en cuyo caso será un portador al igual que sus padres. En realidad, en la Beta Talasemia, solo se necesita de un gen enfermo para padecerla en un estado leve, por lo que no existen las personas portadoras de esta enfermedad ya que si tienes un gen con rasgo talasémico presentas talasemia. En el caso de mi familia, mi madre posee un gen con rasgo talasémico por lo que sufre la enfermedad, pero de manera asintomática. Mi padre contiene dos genes sanos. Esto explica porqué mi hermano sí tiene talasemia y yo no, él heredó el único gen enfermo de talasemia de mi madre por lo que sufre talasemia en un rasgo leve. Sin embargo, yo heredé el gen sano de mi madre y de mi padre, por lo que estoy sana. Al tener un único gen mutado se puede presentar síntomas de tener anemia, dependiendo de la gravedad de la mutación del gen enfermo, o no.

El peligro de ser portador y no saberlo es que tu pareja posea también rasgo talasémico, pues vuestro hijo podría heredar los dos genes enfermos y padecer de Beta-Talasemia grave. Finalmente, existe una posibilidad entre cuatro de que herede dos genes completamente normales de sus padres y no sea portador ni padezca la enfermedad.



2.6. MI ÁRBOL GENEALÓGICO



2.7. CONCLUSIONES ENTREVISTA

Como hemos podido observar, personas muy cercanas a mí sufren de talasemia. Por suerte es una beta-talasemia leve, esto no quiere decir que no padezcan sus consecuencias.

Tras la realización de una entrevista a mi hermano Aitor, a mi prima Noemí y a mi tía Trini, he llegado a ciertas conclusiones.

A Aitor le diagnosticaron talasemia a los 6 años, tras realizarle un estudio médico, ya que siendo tan pequeño no tenía energía suficiente como para llevar una vida tan agitada como lo es la de un niño.

Sin embargo, Noemí se quedó embarazada a los 24 años, se encontraba muy débil de defensas y fue tras un estudio médico cuando le diagnosticaron talasemia. Al no tener consciencia previamente de la enfermedad de la madre, nadie se había preocupado antes de si el padre la podía padecer también. Por suerte, el padre no portaba el gen talasémico y Julen nació sano. Durante el embarazo, mi prima tuvo que tomar suplementos, pastillas de hierro, ya que la talasemia le causó una grave anemia. Actualmente se las sigue tomando ya que no logra recuperarse de dicha anemia. El hierro no es la solución a la talasemia; sino, a la anemia causada por esta.

Mi prima, mi hermano y mi tía presentan síntomas parecidos. Los tres presentan un tono de piel blanquecino, incluso amarillento. Los tres padecen anemia y sufren el principal síntoma de la talasemia y de la anemia, el cansancio. No sólo se encuentran cansados al final del día; sino que, se despiertan por la mañana y, sobre todo mi tía, ya se encuentran con la sensación de pesadez (a pesar de haber dormido 8 horas). Así que he llegado a pensar que los síntomas de la talasemia se agravan con la edad, pero no está probado científicamente.

A la pregunta si la enfermedad afecta a su vida cotidiana, la respuesta fue que no. Pero, ¿es esto cierto?

Al realizar deporte se requiere una mayor rapidez de transporte de oxígeno a los músculos y, ya sabemos que la talasemia es una enfermedad que causa que los eritrocitos transporten de manera reducida el oxígeno a los tejidos. Mi hermano, que es una persona muy deportista, no consigue aguantar más de un cuarto de hora corriendo, y no es que no haya entrenado lo suficiente. Sus músculos necesitan de más oxígeno, pero sus glóbulos rojos son incapaces de hacerlo llegar, por lo que siente una fatiga inmensa a la que no puede combatir. Podemos decir, que a Aitor sí que le afecta la enfermedad en su día a día.

Además, mi hermano es mucho más propenso a contagiarse de otras enfermedades que yo. Sobretudo, de enfermedades víricas. Mi conclusión es que la talasemia le produce un nivel bajo de defensas, por lo que son incapaces de combatir los virus. Mi madre siempre se ha preguntado el porqué, ya que de pequeño mi hermano se alimentó de leche materna y yo de biberón, la materna te aporta más defensas. Sin embargo, la respuesta está en la enfermedad que sufre mi hermano, que le supone ser más débil y tener un nivel más bajo de defensas incapaces de combatir los virus y las bacterias.

Mi tía Trini contestó que a ella sí le afecta a su vida cotidiana, ella sufre de una anemia crónica causada por la talasemia. Durante la adolescencia sufría desmayos continuamente, a lo que los médicos reaccionaron con transfusiones de sangre. Estas le ayudaban temporalmente a recuperarse, por lo que periódicamente sufría recaídas. Fue a los 28 años cuando le diagnosticaron talasemia tras sufrir una recaída muy grave, que llevó a los médicos a

plantearse la posibilidad de tener una enfermedad más grave. En efecto, mi tía es talasémica. Pero, actualmente mi tía lleva una vida muy sedentaria por lo que su organismo trabaja al mínimo y, a diferencia de la época de adolescencia, ya no sufre los síntomas de manera tan significativa debido a que no lleva el mismo ritmo de vida que llevaba.

La enfermedad no impide para nada recibir y dar transfusiones de sangre. Aunque la enfermedad sea una enfermedad que afecte a la sangre, no se ``pega'' a través de la sangre, se hereda generación tras generación, no es contagiosa. Tampoco influye el grupo sanguíneo que seas en si puedes tener o no esta enfermedad. Sí que es verdad que teniendo anemia grave, como es el caso de mi tía, no puedes donar sangre porque la necesitas, independientemente de la talasemia.

Todos llevan una vida normal, sin ningún tipo de restricciones. Llevan una dieta normal, aunque deben beber mucha agua debido a la carencia de sangre causada por la anemia. Para afrontar la anemia y su nivel bajo de Fe deben comer alimentos ricos en hierro como lentejas, carnes rojas como buey, frutos secos, verduras de hoja verde como las espinacas...

TALASEMIA

2.8. LA TALASEMIA RELACIONADA CON EL EMBARAZO Y ANÁLISIS PRENATALES

Es infrecuente que la Talasemia mayor represente un problema para el obstetra, dado que la sobrecarga de hierro asociada a esta patología suele provocar falta de crecimiento puberal y retraso del desarrollo sexual. A menudo, estas pacientes son infértiles y anovulatorias, y presentan déficit gonadotrópico, es un trastorno de maduración sexual asociado a bajos niveles de las hormonas. La talasemia mayor no sólo es peligrosa para el feto el que generalmente muere, sino también para la madre que puede resultar con importantes secuelas. El embarazo puede precipitar una insuficiencia cardíaca.

Se ha comprobado la existencia de un estado de hipercoagulabilidad (tendencia a coagular la sangre más rápidamente de lo normal) crónica en la talasemia.

Los embarazos en mujeres enfermas de Beta Talasemia Menor:

La mujer gestante heterocigota generalmente no necesita ninguna asistencia especial, únicamente una vigilancia como medida de seguridad y en casos concretos requiere transfusiones.

La gestación en mujeres con Beta Talasemia Menor se complica primordialmente con una agravación de la anemia durante las 24 a 28 semanas de gestación. Normalmente, las pacientes tienen un 9,3 g/dl de nivel medio de hemoglobina, cifra compatible con una gestación normal. Sin embargo, en pacientes determinados este nivel de hemoglobina puede descender hasta ser consideradas como pacientes anémicas intensas, requiriendo transfusiones para evitar complicaciones graves.

La talasemia menor no constituye un impedimento para el embarazo, pero requiere suplementos adicionales de ácido fólico, pertenece al grupo de las vitaminas B (vitaminas implicadas en el metabolismo humano) y su función es la de prevenir los defectos del tubo neural, es decir, aquellos problemas que puedan surgir en el cerebro o en la médula espinal.

La gestación en mujeres enfermas con un grado leve de Beta Talasemia puede evolucionar sin complicaciones. No hay pruebas de que disminuya la fertilidad ni el aumento de pérdidas fetales. El parto suele ser normal, y el peso del bebé al nacer también. Es posible emplear cualquier tipo de fármaco. Como ejemplo puedo poner a mi prima Noemí, quien llevó el embarazo con total normalidad.

Se pueden realizar análisis antes de que nazca el bebé para detectar la talasemia y determinar su posible gravedad. Las pruebas que se utilizan para diagnosticar la talasemia en los fetos incluyen:

- **Análisis de vellosidades coriónicas.** Por lo general, este análisis se realiza alrededor de la semana 11 de gestación y consiste en extraer una pequeña muestra de la placenta para su evaluación.
- **Amniocentesis.** Esta prueba se realiza generalmente alrededor de la semana 16 de gestación y consiste en tomar una muestra del líquido que rodea al feto.

2.9. INVESTIGACIONES

Las investigaciones que se están llevando a cabo sobre la Talasemia son numerosas.

- Los científicos están buscando mejores maneras de eliminar el exceso de hierro del cuerpo para prevenir o retrasar la sobrecarga de hierro. Están desarrollando y examinando la eficacia de fármacos orales quelantes del hierro, que podrían simplificar enormemente el tratamiento de esta enfermedad, reduciría la necesidad de realizar transfusiones de sangre, (Gutiérrez, R., y de María, F. ,2019).
- Se está investigando el desarrollo de una terapia genética eficaz que podría ofrecer una cura para la talasemia en el futuro. La terapia genética puede consistir de la inserción de un gen de globina beta normal (el gen que es anormal es el que produce la enfermedad) en las células madre del paciente, las células inmaduras de la médula ósea que son las precursoras de todas las demás células de la sangre, (Alméciga-Díaz, C., Sáenz, H., y Barrera, L. ,2006).
- Otro tipo de terapia genética podría consistir en el uso de fármacos o de otros métodos para reactivar los genes del paciente capaces de producir hemoglobina fetal. Todos los seres humanos producen un tipo de hemoglobina fetal antes del nacimiento; al nacer, el sistema de producción de hemoglobina fetal se “apaga” por razones genéticas naturales, y se “enciende” el sistema de producción de hemoglobina adulta. Los científicos están buscando la manera de activar el sistema de producción de hemoglobina fetal y así compensar la deficiencia producida por la hemoglobina adulta. Los estudios iniciales, realizados en los escasos individuos con rasgos genéticos que sólo les permiten producir hemoglobina fetal, demuestran que por lo general estos individuos son sanos. Esto demuestra que la hemoglobina fetal puede ser un excelente sustituto para la hemoglobina adulta.

2.10. LA TALASEMIA EN EL MUNDO

Como hemos dicho antes, la palabra talasemia se deriva del griego queriendo decir ``mar`` y ``sangre`` debido a que la gran mayoría de casos se concentran en las proximidades del Mar Mediterráneo.

Los primeros casos de esta enfermedad fueron diagnosticados en familias originarias de países que bordean el mar Mediterráneo. Sin embargo, el aumento mundial de las migraciones ha introducido las talasemias en muchas zonas donde originariamente no eran endémicas. Así, hoy en día, se trata de una patología que se da con más frecuencia, no sólo en las regiones mediterráneas, sino también en Oriente Medio, la India y el Sudeste Asiático.

En España se trata de una patología que afecta al 2-3 por ciento de la población y hay alrededor de un centenar de casos diagnosticados de talasemia mayor. Además, la llegada a España de inmigrantes procedentes de China, Centroamérica, África del Norte y África subsahariana, donde la talasemia tiene una alta incidencia, va a aumentar los casos de esta enfermedad en los próximos años en nuestro país.

¿Qué grupos étnicos tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad? Los de las costas del mediterráneo (personas de ascendencia italiana, griega, africana, asiática del sur, del Medio Oriente). En realidad, en la actualidad con el alto índice de migraciones, el flujo genético ha sufrido modificaciones, por lo que las personas pueden padecer esta enfermedad de igual manera, basta con tener antepasados talasémicos para ser propenso a contraerla.

3. MODIFICACIÓN DEL ADN FETAL.

3.1. CRISPR/Cas9

En 1987, un científico español, Francis Mojica, descubrió una característica del ADN a la que llamó CRISPR, le hizo falta un cuarto de siglo para que se hallara una técnica de ingeniería genética que permitiera manipularla de manera eficaz. Desde entonces, el desarrollo se aceleró y gracias a esa técnica, un equipo de investigadores acaba de anunciar la eliminación con éxito, por primera vez, de una enfermedad hereditaria en embriones humanos.

La tecnología CRISPR/Cas9 es una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula. Eso incluye, claro está, a las células humanas. Sería algo así como unas tijeras moleculares que son capaces de cortar cualquier molécula de ADN haciéndolo además de una manera muy precisa y totalmente controlada. Esa capacidad de cortar el ADN es lo que permite modificar su secuencia, eliminando o insertando nuevo ADN.

Dicha tecnología servirá para curar enfermedades cuya causa genética se conozca y que hasta ahora eran incurables. Es lo que seguramente muchas veces habréis oído nombrar como terapia génica.

Esta técnica también vale para modificar los genomas de embriones humanos.

Además de estas implicaciones sanitarias, también se puede utilizar para mejorar los alimentos transgénicos (desarrollar nuevas variedades de plantas y animales con características genéticas concretas), modificar bacterias y otros microorganismos de uso industrial y alimentario.

El acrónimo significa literalmente “repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas” (del inglés: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats: CRISPR) / “asociado a CRISPR (Crispr Associated: Cas) número 9”. Se entiende mejor empezando por el final: Cas9 (una de las varias proteínas Cas que existen) es un editor meticuloso. Molecularmente es una especie de tijera capaz de cortar el ADN, pero no corta al azar sino allá donde hay una secuencia determinada marcada por una guía. Esa guía se fabrica según las directrices de CRISPR (otra secuencia de ADN diferente), que indica así en qué región del ADN la tijera Cas9 debe cortar. Cortando en dos sitios se puede eliminar un fragmento de ADN (por ejemplo, una variante de un gen que causa una enfermedad). Dado un molde adecuado, la maquinaria celular que fabrica ADN rellene el hueco, como una máquina de coser, reemplazar el fragmento inicial por una variante funcional y curar la enfermedad. Esa sería la terapia génica, una especie de cirugía molecular, y una de las aplicaciones últimas que podría tener el nuevo método. Pero la ciencia todavía no ha llegado tan lejos. Por ahora solo tenemos la herramienta, (Mojica, F. J., 2013).

3.2. TERAPIA GÉNICA

La terapia génica es considerada como posible solución a las enfermedades genéticas.

Ésta ha supuesto una revolución en la manera de abordar el tratamiento de las enfermedades genéticas, puesto que ha abierto un nuevo horizonte para curar enfermedades para las que hasta el momento solo existían tratamientos orientados a paliar sus síntomas.

La terapia génica es el conjunto de técnicas que utilizan la transferencia de material genético (o cualquier otro método que permita editar o modificar la información genética del paciente) para prevenir o curar enfermedades genéticas. Sin duda es la mejor alternativa de todas las posibles, pero probablemente también la más compleja. Va directamente a la raíz del problema mediante la transferencia de la versión correcta de un gen defectuoso, que es el que está causando la enfermedad. Entre los principales obstáculos de esta aproximación se encuentra la dificultad de dirigir el material genético específicamente a aquellas células o tejidos donde hace falta que el gen ejerza su función, o que la regulación del gen introducido se aproxime a la forma en que se regula el gen en las personas sanas. Los vectores son los vehículos que se utilizan para introducir el gen terapéutico y que llegue, infecte, a todas las células enfermas del paciente.

A través de la terapia génica se puede conseguir restablecer la función del gen mutado, y la estrategia más común es la introducción de una copia normal de éste en las células. También se puede inhibir o bloquear el funcionamiento de aquellos genes que contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

La terapia génica, puede ser aplicada mediante diferentes estrategias.

Estrategia Ex vivo

Consiste en extraer las células que debemos reparar de un paciente, repararlas en el laboratorio y volverlas a reimplantar en el organismo del individuo en cuestión.

Estrategia In situ

Consiste en introducir el gen reparador directamente en el propio órgano defectuoso del individuo.

Estrategia In vivo

Consiste en administrar directamente al paciente el gen corrector para que este alcance el punto a tratar.

3.3. PRIMERA MODIFICACIÓN DEL ADN EMBRIONARIO

Un científico chino, llamado He Jiankui, afirma ser el primero en modificar bebés genéticamente.

Se trata de dos gemelas cuyo ADN dijo que modificó para intentar ayudarlas a resistir una posible infección futura con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). De ser cierto, sería un salto profundo de la ciencia y la ética.

Un científico de Estados Unidos aseguró que participó en el trabajo en China, no obstante, este tipo de edición de genes está prohibida en su país porque los cambios en el ADN pueden pasar a las generaciones futuras y corre el riesgo de dañar otros genes. Muchos científicos convencionales piensan que es demasiado peligroso intentarlo, por lo que algunos denunciaron que el informe chino es una experimentación humana. Solo recientemente se ha probado en adultos para tratar enfermedades mortales, y los cambios se limitan a esa persona. La edición de espermatozoides, óvulos o embriones es diferente, los cambios pueden heredarse. En los EE.UU., no está permitido, excepto para la investigación de laboratorio. China prohíbe la clonación humana pero no específicamente la edición de genes.

En su intervención, He (que reconoció que su experimento no estaba avalado por ninguna institución oficial) defendió que las gemelas supuestamente editadas genéticamente, Lulu y Nana, "nacieron sanas y felices", gracias a la fertilización in vitro con tecnología de modificación genética "que evitará que se infecten con el VIH".

He justificó el uso de la técnica de edición genética CRISPR/Cas9 y recalcó que el experimento "no tenía el objetivo de eliminar enfermedades genéticas", sino el de "dar a las niñas la habilidad natural para resistir a una posible futura infección del VIH". Señaló que ha experimentado con siete parejas, con uno de sus miembros infectados con VIH, y afirmó que "hay más posibles embarazos" entre ellas.

"Esta gente necesita ayuda y tenemos la tecnología", dijo, y apuntó que los padres fueron informados de los riesgos que conllevaba el experimento y mostraron su consentimiento. "Aunque ha habido progresos en las terapias con el VIH, las nuevas infecciones siguen siendo un problema para muchos países, especialmente en los menos desarrollados", añadió.

La edición del gen ocurrió durante la FIV, o la fertilización de la placa de laboratorio. Primero, el espermatozoide fue "lavado" para separarlo del semen, el líquido donde el VIH puede estar al acecho. Se colocó un solo espermatozoide en un solo óvulo para crear un embrión. Luego se agregó la herramienta de edición de genes.

Cuando los embriones tenían de 3 a 5 días de edad, se eliminaron algunas células y se verificó su edición. Las parejas pueden elegir si usar o no embriones editados para los intentos de embarazo. En total, se editaron 16 de los 22 embriones, y se utilizaron 11 embriones en seis intentos de implantes antes de que se lograra el embarazo de gemelos, dijo He.

Las pruebas sugieren que una gemela tuvo ambas copias del gen deseado alterado y el otro gemelo solo uno alterado, sin evidencia de daño a otros genes, aseguró. Las personas

con una copia del gen todavía pueden contraer el VIH, aunque algunas investigaciones muy limitadas sugieren que su salud podría disminuir más lentamente una vez que lo hagan.

Varios científicos revisaron los materiales utilizados y dijeron que las pruebas hasta ahora no son suficientes para decir que la edición funcionó o para descartar daños.

TALASEMIA

3.4. LA TERAPIA GÉNICA DISMINUYE LA NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN EN BETA-TALASEMIA

Es una de las conclusiones de un estudio que se publica en *The New England Journal of Medicine*.

La terapia genética puede ser útil para tratar de forma segura y efectiva la beta-talasemia. Así lo demuestra un estudio en fase inicial dirigido por Philippe Le Boulch, de la División de Genética del Hospital *Brigham and Women's* y profesor de Medicina en la Universidad de Harvard, que se ha llevado a cabo en 22 pacientes de entre 12 y 35 años con beta-talasemia grave, que les hacía depender de transfusiones sanguíneas periódicas.

El tratamiento consistió en extraer de los pacientes células madre hematopoyéticas CD34+, estas células inmaduras se pueden transformar en todos los tipos de células sanguíneas, como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea. También se llama célula madre sanguínea. Una vez modificadas genéticamente ex vivo mediante el vector LentiGlobin BB305, se implantaron en los pacientes después de someterles a una mieloablación, preparación de la médula ósea.

El seguimiento durante 26 meses desde la infusión de la terapia génica demostró que se redujo o incluso se eliminó la necesidad de transfusiones. Estos resultados se acaban de publicar en *The New England Journal of Medicine*.

La terapia no generó problemas seguridad: los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron los típicos de los que se observan en pacientes que reciben terapias celulares. Después del alta hospitalaria, se realizan 3-4 visitas durante los dos primeros meses y luego el control del proceso de la enfermedad es supervisado por el hematólogo habitual. Las recomendaciones de alimentación y cuidado general se deben mantener durante los dos primeros meses, (Le Boulch.P, 2018).

4. CURIOSIDADES

El 8 de mayo es el **Día Internacional de la Talasemia**. Esta fecha se dedica a la conmemoración de las personas con talasemia que ya no están con nosotros y apoyar a aquellas que se encuentran día a día luchando para afrontar la enfermedad. Además, se realizan campañas informativas con el objetivo de sensibilizar a la población sobre la enfermedad, lograr un alto volumen de donaciones de sangre y que la sociedad sea consciente de la existencia de algunas personas que necesitan del altruismo de otras para sobrevivir.

ALHETA (Asociación Española de Lucha contra las Hemoglobinopatías y Talasemias). Nace con la intención de ayudar y mejorar el día a día de los pacientes afectados de hemoglobinopatías y talasemias: informando, orientando, apoyando y escuchando. También queremos hacer llegar a la sociedad un mensaje de difusión, conocimiento y sensibilización a cerca de esta enfermedad, con el objetivo de fomentar el interés, el estudio y las investigaciones.

CAF – **Cooley's Anemia Foundation**. Es una fundación cuyo objetivo consiste en la investigación de la cura contra la talasemia.

Detectar la anemia con un smartphone

Un equipo de ingenieros biomédicos, liderados por Rob Mannino y Wilbur Lam, ha desarrollado una aplicación para teléfonos inteligentes que permite detectar, de modo no invasivo, la anemia. En lugar de un análisis de sangre, la app utiliza la cámara del teléfono para fotografiar las uñas y medir con precisión la cantidad de hemoglobina en sangre.

La aplicación es parte del trabajo de doctorado de Mannino, impulsado por su propia experiencia con beta-talasemia. Presenta un estado intermedio de beta-talasemia, lo que requiere transfusiones mensuales de sangre y análisis casi todas las semanas. La creación de esta aplicación es una gran ventaja, porque a través de su móvil es capaz de controlar la cantidad de hemoglobina que tiene en sangre y saber si requiere de una transfusión. Mannino se usó a sí mismo como objeto de prueba.

Por tanto, podemos decir que el invento de esta nueva aplicación facilita el autocontrol de los pacientes con anemia crónica, lo que les permitirá controlar la enfermedad e identificar los momentos en que necesitan recibir transfusiones, reduciendo, de este modo los efectos secundarios o las complicaciones de recibir transfusiones demasiado pronto o muy tarde, (Mannino, R. G. y Lam, W. A. ,2018).

En el caso de mi familia, conocíamos que mi hermano sufría de talasemia; pero, hasta día de hoy, nunca nos habíamos planteado hacer una investigación sobre dicha enfermedad. Como sabemos ya, la talasemia es una enfermedad hereditaria recesiva. Con un gen talasémico eres una persona que sufre talasemia leve, por lo que no existen las personas portadoras. Esto me llevó a una gran duda, si mi madre no era talasémica ¿cómo lo podía ser mi hermano? Era técnicamente imposible. Mi madre debía portar el gen talasémico para que mi hermano lo pudiese heredar, y si lo portaba sufría talasemia. Sin embargo, nunca se lo habían detectado. Tras mi gran duda, el doctor le realizó un análisis a mi madre y, a los 47 años, le detectaron talasemia leve. Este es un claro caso de que con talasemia leve puedes o no presentar síntomas, porque mi madre nunca ha presentado.

Una forma de tecnología de reproducción asistida que combina el diagnóstico genético de preimplante con fecundación in vitro puede ayudar a los padres que tienen talasemia, o a aquellas personas que son portadoras de un gen defectuoso de hemoglobina, a dar a luz a bebés sanos. El procedimiento implica obtener óvulos maduros y fertilizarlos con el espermatozoide en una placa en un laboratorio. Se analiza a los embriones en busca de genes defectuosos y se implantan en el útero solo aquellos sin defectos genéticos.

CONCLUSIÓN

Podemos tomar como conclusión del proyecto que la Beta-talasemia es una enfermedad hereditaria cuya mutación tiene lugar en el cromosoma 11. Esta mutación provoca una anomalía en la hemoglobina de la sangre, los glóbulos rojos no transportan el oxígeno de manera normal.

Los síntomas de esta enfermedad dependen del grado en que se padezca, puesto que se puede dividir en mayor, intermedia y menor. Por lo tanto el tratamiento depende del caso.

Se hereda de manera autosómica recesiva; sin embargo, no existen personas portadoras ya que únicamente con tener un gen con rasgo talasémico se padece la enfermedad en un grado leve. Puedes presentar o no síntomas, pero la padeces. Esto es peligroso, puesto que si no dispones información sobre tu enfermedad y tu pareja la padece también hay un 25% de posibilidades que vuestro hijo nazca con Talasemia mayor, es decir, portaría los dos genes con rasgo talasémico.

Se están realizando numerosas investigaciones para mejorar los tratamientos. Los científicos se están centrando en la posibilidad de reducir en los casos de talasemia mayor la necesidad de transfusiones gracias al trasplante de médula. Por lo que es posible la cura de la talasemia.

Además, actualmente el ser humano es capaz de modificar el ADN; por lo que somos capaces de eliminar del genoma humano los genes enfermos a través de la tecnología CRISPR/Cas9. Sin embargo, esto está provocando problemas a nivel ético y moral, puesto que da lugar a una teoría basada en si son o no bebés de diseño.

BIBLIOGRAFÍA

Alméciga-Díaz, C., Sáenz, H., y Barrera, L. , (2006).

Biología 1º Bachiller, SERIE OBSERVA.

Davies, K., & Mojica, F. (2018).

Fuster Olmo, A. (2018)

Gimenez, L. G., Momany, A. M., & Gadow, E. C. (2017).

Gutiérrez, R., y de María, F. , (2019)

Jiaunki, H. (2018)

Mannino, R. G. y Lam, W. A. , (2018).

Real Academia Española.

WEBGRAFÍA

www.biologia.edu.ar

www.mayoclinic.org

<http://www.medicosypacientes.com>

www.imegen.es

www.cancer.gov

www.binasss.sa.c

<http://biomodel.uah.es>

<https://fundatal.wordpress.com>

<https://accessmedicina.mhmedical.com>

<http://www.medicosypacientes.com>

<https://kidshealth.org>

<https://www.infosalus.com>

<https://www.criogene.es>

<https://lagenetica.info>

<https://www.solucionesong.org>

<https://www.thalassemia.org/>

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi hermano Aitor Azor, a Trinidad Planelles y a Noemí Planelles por su colaboración en la entrevista a personas con talasemia. Y a mi madre, quien descubrí que sufría la patología estudiada.