

07. EL MISTERIO DE LOS RIBOSOMAS REBELDES Y EL LADO OCULTO DE LA ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN.

Luis Alejandro García Suárez
Estudiante de la Licenciatura en
Médico Cirujano.
Universidad de la Salud y
Administración (UNSEA)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6195-0693>

Brenda Gómez Álvarez
Estudiante de la Licenciatura en
Médico Cirujano.
Universidad de la Salud y
Administración (UNSEA)

Sahori Escalona Gil
Estudiante de la Licenciatura en
Médico Cirujano.
Universidad de la Salud y
Administración (UNSEA)

Jose Antonio Garcia Espinoza
Universidad de la Salud y
Administración (UNSEA)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-5471>





RESUMEN

Las ribosomopatías son enfermedades que aparecen cuando los ribosomas, estructuras celulares encargadas de fabricar proteínas, no funcionan bien. Las proteínas son indispensables para casi todas las funciones del organismo, desde producir energía hasta reparar tejidos. En las células humanas, los ribosomas se conforman de dos partes, llamadas subunidades, que se ensamblan en el núcleo antes de trabajar juntas. En algunas personas, cambios en los genes que producen las proteínas de los ribosomas impiden que estas máquinas moleculares funcionen correctamente. Uno de los ejemplos más conocidos es la anemia de Diamond-Blackfan (ADB), una enfermedad rara que afecta sobre todo la producción de glóbulos rojos. Esto provoca anemia desde los primeros años de vida, con síntomas como palidez, cansancio extremo, retraso en el crecimiento y, en muchos casos, malformaciones en la cara, manos, corazón o riñones. Hoy en día, la única opción para curar la enfermedad es un trasplante de células madre de un donador compatible, por lo que existen grandes retos en la medicina y la investigación para generar terapias más precisas y así ofrecer soluciones a los pacientes en el futuro.

¿QUÉ SUCEDE SI LOS RIBOSOMAS FALLAN?

La síntesis de proteínas es esencial para cualquier proceso celular que pueda involucrar alguna enzima o proteína especializada en alguna función dentro de la célula, es decir, las proteínas involucradas en los procesos metabólicos, señalización, transporte de moléculas, división celular, autofagia, muerte celular programada, etc., que requieren de su producción en los ribosomas. Los ribosomas requieren de la participación de dos piezas o subunidades 60S (mayor) y 40S (menor), ricos en un tipo de ácido nucleico llamado ARN ribosomal (ARNr), una vez que se acoplan las dos subunidades se asocian con un mensaje en forma de ARN mensajero (ARNm) que lleva la secuencia codificante para realizar o producir la proteína en el citoplasma de cualquier célula eucarionte.

El nacimiento de los ribosomas ocurre en el núcleo de las células eucariotas y es como construir un lego, es decir cada una de las subunidades ribosomales serán ensambladas por ARNr y por proteínas ribosomales estructurales (RP). En el caso de la subunidad 60S esta es constituida por 3 ARNr (5.8 S, 28S, y 5S), la 40S con un solo ARNr (18S), ambas subunidades presentan al menos 83 proteínas estructurales.

¿Alguna vez has perdido el manual de instrucciones de un lego? Imagina que las mutaciones en los genes que fomentan el ensamblaje de los ribosomas se pierden, bueno es justo lo que está pasando en esta enfermedad llamada Diamond-Blackfan (ADB). Esto provoca ribosomas inconclusos que afectan a las



células precursoras de la sangre como los glóbulos rojos provocando anemia severa en niños.

los genes alterados están presentes en la proteína ribosomal S19 del complejo 40S (RPS19) [Figura 1].

Actualmente se ha descrito que mutaciones en los genes que codifican las RP, desencadenan la anemia severa ADB, en la que aproximadamente un 25% de

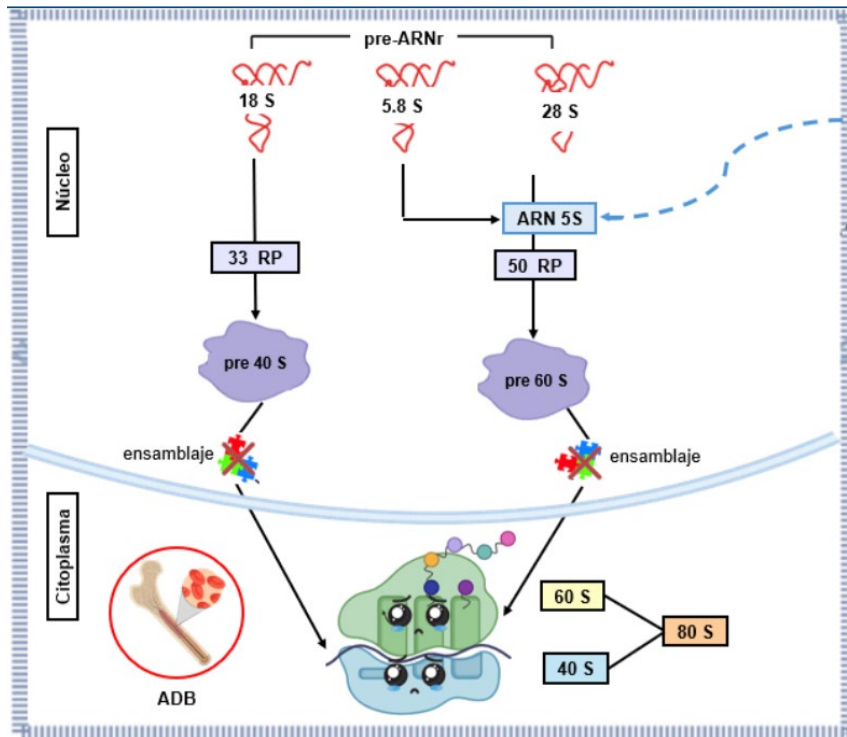


Figura 1. Biogénesis ribosomal y su alteración en la anemia de Diamond-Blackfan. En el núcleo, el pre-ARN ribosomal (pre-ARNr) se procesa para generar las subunidades 18S, 5.8S y 28S, las cuales se ensamblan con proteínas ribosomales estructurales (33 RP para la subunidad menor y 50 RP más un ARN 5S para la subunidad mayor) formando las pre-subunidades 40S y 60S. Las pre-subunidades se transportan al citoplasma, y dan lugar a ribosomas funcionales (80S) listos para la traducción de proteínas, sin embargo, en la anemia de Diamond-Blackfan mutaciones en las RP afectan la producción de glóbulos rojos generando anemia. RP: proteínas estructurales ribosomales. Imagen elaborada en BioRender.com

ANEMIA DIAMOND-BLACKFAN ADB

Es un trastorno que afecta exclusivamente a los glóbulos rojos con tamaños aumentados o de tamaño normal (macrocítica y normocítica crónica) y que se agrupan dentro de las anemias, y que tiene un inicio en los primeros 2 años^[1]. Se presenta una dramática reducción de los progenitores eritrocitarios en la médula ósea, provocando una disminución de glóbulos rojos jóvenes con producción normal de leucocitos y plaquetas. Es de origen genético y está presente desde el nacimiento, generalmente se transmite de forma autosómica dominante, lo que significa que basta con heredar una sola copia del gen defectuoso (ya sea del padre o de la madre) para desarrollar ADB.

Actualmente existen enfermedades clínicamente similares como el síndrome Schwachman-Diamond que pueden compartir alta predisposición a leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico^[2]. En la ADB se estima que hay entre 5 y 7 casos por cada millón de recién nacidos vivos^[3].



MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ADB

La mayoría de los pacientes presentan fatiga de grave hasta extrema, palidez, pérdida de peso, abdomen distendido y agrandamiento hepático, cardíaco y del bazo, retraso en el crecimiento, defectos craneoencefálicos (labio hendido o paladar hendido), anomalías del pulgar, malformaciones cardíacas congénitas, y anomalías en riñones y alteraciones en la médula ósea [Figura 2].

Dentro de los estudios a realizar en ADB está la toma de biopsia de la médula ósea para el análisis de mutaciones genéticas en los genes que codifican las RP y estudios de laboratorio como algunas proteínas (amilasa, lipasa y lactato deshidrogenasa) que se encuentran alteradas [2].

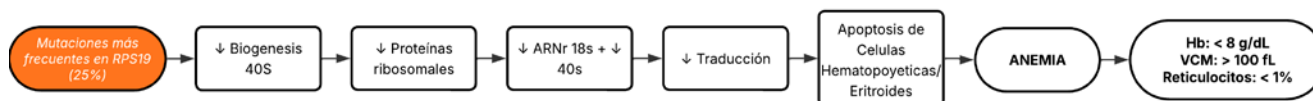


Figura 2. Alteración ribosomal en la anemia de Diamond-Blackfand. Mutaciones en los genes estructurales que incluyen a RPS19 reduce los niveles de ribosomas funcionales, lo que provoca una disminución de la traducción de proteínas. El “estrés ribosómico”, induce muerte celular de células hematopoyética progenitoras, generando bajos niveles de hemoglobina <8 g/dL, tamaño promedio de eritrocitos (VCM) >100 fL y reticulocitos <1%.

TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES PARA LA ANEMIA

El tratamiento inicial son transfusiones sanguíneas que se mantienen hasta los doce meses de edad y posteriormente se inicia el tratamiento con fármacos para reducir las condiciones inflamatorias generadas por las transfusiones sanguíneas (corticosteroides), y la administración de oxígeno es utilizado para mejorar el estado crítico de los pacientes. Una vez que la hemoglobina empieza a aumentar a más de 9 g/dL se disminuyen los corticosteroides, sin embargo uno de los problemas que surgen del uso de corticoesteroides es la dependencia al fármaco o su resistencia.

Las transfusiones sanguíneas son un tratamiento eficaz, pero su uso frecuente puede provocar la acumulación de hierro en la sangre y en órganos como el hígado. El hierro es fundamental en la formación de la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos y sigue siendo un reto la eliminación del hierro en exceso. Por lo que es necesario el desarrollo de nuevos fármacos para el manejo de hierro en los pacientes. En la actualidad, el único tratamiento curativo es el trasplante de células madre productoras de nuevos glóbulos rojos de un donador compatible [4].



CONCLUSIÓN

La anemia de Diamond-Blackfan nos muestra que un pequeño fallo puede esconder secretos que aún no comprendemos. Cuando los ribosomas fallan, la célula no puede producir proteínas esenciales; esto impide la formación correcta de los glóbulos rojos, causando anemia severa desde los primeros años de vida. Estudiar esta enfermedad ayudará a mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Zhou, J. et al., Clinical management of a severe DBA patient with a novel RPS19 mutation. Front. Pediatr., 25 May 2025. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1590183>
2. Liu Y. y Karlsson S., Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia. Molecular Targets For Therapy. Leukemia. 2024. 38:1–9; <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02082-w>
3. Bartels, M. y Bierings, M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. Br J Haematol. 2019 Jan;184(2):123-133. doi: 10.1111/bjh.15701
4. Killeen RB, Bhoopalan SV, Suryaprakash S, Sharma A and Wlodarski MW. Hematopoietic cell transplantation and gene therapy for Diamond-Blackfan anemia: state of the art and science. Front. Oncol. 2023. 13:1236038. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1236038>

