

# CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA HEMOGLOBINA C EN POBLACION AFRODESCENDIENTE VINCULADA A LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Sebastián Cabrera Rodríguez, Diana Carolina Ortega, MSc., Guillermo Barreto, PhD.

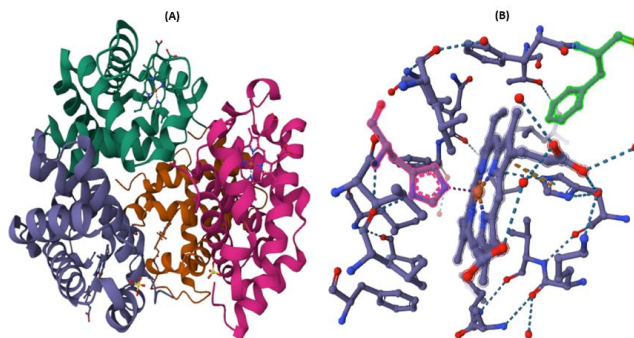
*Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Valle del Cauca, Colombia.*

**Palabras Clave:** Hemoglobina C, prevalencia, frecuencia genotípica, frecuencia alélica, afrodescendientes, Cali-Colombia,

**ABSTRACT:** La anemia depreanocítica es una enfermedad hereditaria causada por variantes de hemoglobina siendo una de ellas la hemoglobina C (HbC). Esta variante de hemoglobina tiene una alta frecuencia en áreas donde prevalece la malaria (zonas costeras), debido a que el genotipo heterocigoto le confiere una acción protectora contra la infección de malaria. Regularmente existe una predominancia de la población afrodescendientes en estas zonas. Según reportes del DANE, Cali (ciudad más importante del sur occidente colombiano) tiene la tasa de migración anual más alta entre las ciudades más importantes de Colombia y la mayor concentración de su población, es afrodescendiente. El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de hemoglobina C mediante caracterización molecular (a nivel de ADN) en una población afrodescendiente vinculada a la Universidad del Valle (sede Cali, Campus Meléndez). Se analizaron 100 individuos sin condición clínica visible de hemoglobina C, se realizó el diagnóstico molecular de la HbC mediante PCR alelo-específica y se determinó si la población se encontraba en equilibrio Hardy Weinberg. La frecuencia alélica de hemoglobina C fue 1,00 % y la población se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. El genotipo más frecuente fue el (AA= con una frecuencia de 98,00%, seguido de (AC) 2,00% y (CC) 0,00%. La frecuencia observada de este alelo puede ser un reflejo del proceso de mestizaje y ancestría africana predominante (28,60%) de la población Caleña.

## Introducción

La hemoglobina es el transportador de oxígeno en los glóbulos rojos de los vertebrados <sup>[1]</sup>. Esta molécula contiene cuatro subunidades, presentando en el adulto dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ . cada subunidad está compuesta de una cadena polipeptídica, la globina, grupo prostético, el hemo y un pigmento que contiene hierro <sup>[1]</sup>. El nombre que recibe cada cadena polipeptídica es  $\alpha$ -globina; contiene 141 aminoácidos; y  $\beta$ -globina; contiene 146 aminoácidos; estas cadenas tienen mucha similitud, tanto en la secuencia de aminoácidos (estructura primaria) como en su configuración tridimensional (estructura terciaria) <sup>[1]</sup>. Los genes que codifican la cadena  $\alpha$  son HBA1 y HBA2 ubicados en el cromosoma 16. El gen que codifica la cadena  $\beta$  es HBB, ubicado en el cromosoma 11, este gen tiene una longitud codificante de 1606 nucleótidos, 3 exones y 2 intrones <sup>[1]</sup>



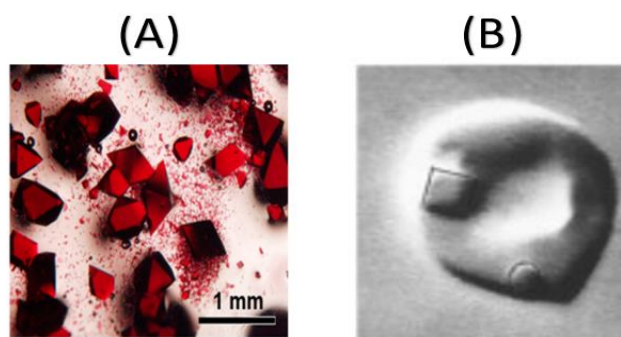
**Figura 1.** (A): Estructura de cuaternaria de la hemoglobina. (B): Ampliación a una subunidad de la hemoglobina, donde se muestran los aminoácidos His 92, histidina en rojo ( $C_6H_9N_3O_2$ ); enlazado de forma covalente al hierro del grupo hemo; y Phe 42, fenilalanina en verde, ( $C_9H_{11}NO_2$ ); interacción con el anillo de porfirina del grupo hemo y por tanto lo mantiene de la proteína plegada. <sup>[1-2]</sup>

La hemoglobina tiene diferentes variantes, la mayoría se producen como resultado de mutaciones puntuales en uno de los genes estructurales de la globina <sup>[1]</sup>. Estas variantes alteran la estructura y las propiedades bioquímicas de la hemoglobina, ocasionando efectos fisiológicos que van desde insignificantes hasta graves <sup>[1,3]</sup>. Se han descrito más de 1000 tipos de hemoglobinas humana a través de manifestaciones clínicas y/o laboratorio. <sup>[3]</sup>. Las variantes estructurales de la hemoglobina se pueden clasificar en 3 grupos, dependiendo del fenotipo clínico.

- 1) **Precursoras de anemia hemolítica:** La gran mayoría de hemoglobinas mutantes que causan anemia hemolítica hacen inestable el tetramero de la hemoglobina, sin embargo, dos de las variantes más conocidas asociadas con hemólisis (deterioro de los glóbulos rojos), hemoglobina S y C, no son inestables, estas confieren a las globinas una estructura rígida o deforme. <sup>[1]</sup>
- 2) **Mutantes con alteración del transporte de oxígeno:** Estas variantes adquieren una mayor o menor afinidad por el oxígeno, o favorecen la formación de metahemoglobina, la cual es un tipo de globina que no puede presentar una oxigenación reversible, debido a la oxidación que sufre el grupo hierro en la hemoglobina,  $Fe^{2+}$  (estado ferroso) a  $Fe^{3+}$  (estado férrico). <sup>[1-4]</sup>
- 3) **Mutaciones en la región codificante que causan talasemia:** Esta reduce total o parcialmente la cantidad del polipéptido de la globina y la tasa de síntesis del mRNA o la proteína. Algunas variantes causan mayor inestabilidad del monómero de hemoglobina, en comparación con las variantes que causan anemia hemolítica. <sup>[1]</sup>

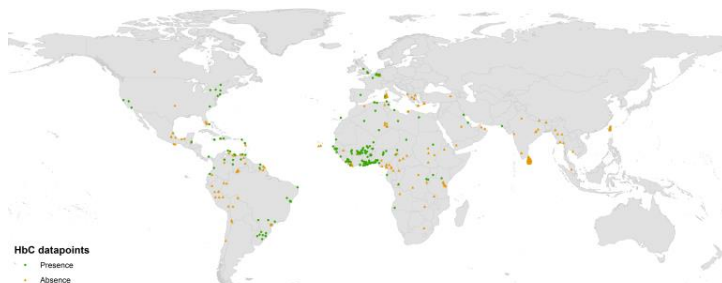
Dentro del grupo de las anemias hemolíticas, se encuentra la hemoglobina C, la cual es una de las variantes más comunes de la hemoglobina en la población humana <sup>[1]</sup>. Aunque la HbC causa complicaciones clínicas leves a moderadas (ictericia, esplenomegalia, cálculos biliares), su diagnóstico y asesoramiento genético es importante en edades pre-reproductivas para prevenir su herencia y de paso caracterizar otras hemoglobinopatías <sup>[1]</sup>. Esta enfermedad se hereda en forma autosómica recesiva (requiere de la copia de los 2 alelos mutantes -uno aportado por cada padre- para expresarse) y se produce cuando existe una sustitución de un solo nucleótido ( $G \rightarrow A$ ) en el gen de la globina  $\beta$  ubicado en el cromosoma 11 <sup>[1]</sup>. Esta mutación ocasiona reemplazo del ácido glutámico ( $C_5H_7NO_4$ )<sup>2-</sup> cargado negativamente por lisina ( $C_6H_{14}N_2O_2$ ) en la posición 6 de esta cadena polipeptídica ( $GAG \rightarrow AAG$ :  $\beta 6Glu$ ; Lys) <sup>[1]</sup>. La lisina comienza a interaccionar en conjunto con otros sitios hidrofóbicos ( $\beta$ -Phe<sub>85</sub> y  $\beta$ -Leu<sub>88</sub>), produciendo una disminución de la solubilidad de HbC en los glóbulos rojos. Esto fa-

vorece la formación de cristales intraeritrocito, un aumento en la viscosidad de la sangre y alteración de la vida útil del eritrocito. <sup>[4]</sup>



**Figura 2.** (A) Cristales de COHbC en estado R (geometría bipiramidal trigonal), obtenidos por un método discontinuo convencional <sup>[5]</sup>. B) Cristal intraeritrocítico de HbC (imagen tomada por microscopía DIC) <sup>[6]</sup>.

El alelo  $\beta^C$  es frecuente en África occidental y en los descendientes de personas de esa región (alrededor del 2-3% de los afroamericanos son portadores) <sup>[1]</sup>. Adicionalmente se pueden encontrar individuos con HbC que tienen un alelo S o un alelo de talasemia en el otro locus de la globina <sup>[1]</sup>. Las personas que son heterocigotos compuestos para las mutaciones  $\beta^C$  y  $\beta^S$  (anemia Hb SC) sufren un trastorno hemolítico más leve que la anemia falciforme, sin embargo, pueden desarrollar una complicación grave, debido a oclusión vascular. <sup>[1]</sup>



**Figura 3.** Distribución global de encuestas sobre HbC. Puntos verdes y los triángulos naranjas indican encuestas sobre la presencia o ausencia de HbC en la muestra de población <sup>[7]</sup>

Actualmente África occidental reporta las mayores frecuencias genotípicas de HbC en el mundo (superior al 15%) <sup>[7]</sup>. Existe una alta prevalencia que se extiende por Burkina faso, Ghana, Togo, Mali, este de Mauritania y sur de Argelia <sup>[7]</sup>. Varios estudios han sugerido que HbC protege contra la malaria (enfermedad ocasionada por el parásito *Plasmodium*, el cual es transmitido por la picadura del mosquito infectado del género *Anopheles* <sup>[8]</sup>). Esto proporciona una ventaja evolutiva selectiva en regiones donde la malaria es endémica. <sup>[7]</sup>

Las tendencias migratorias mundiales han cambiado la epidemiología de las hemoglobinopatías. Según el registro epidemiológico de la OMS, el 71% de los países del mundo sufre de hemoglobinopatía <sup>[9]</sup>. Aproximadamente el 1,1% de las parejas en todo el mundo tienen riesgo de tener hijos con una hemoglobinopatía <sup>[10]</sup>. Esto puede provocar el nacimiento de más de 300.000 niños afectados anualmente por una de ellos. <sup>[10]</sup>

Existen algunos estudios de HbC realizados en Colombia, ver tabla 1 <sup>[10-11]</sup>. Además la *Clínica Colsanitas SA* <sup>[12]</sup> realizó un estudio en 2000-2014 en las ciudades más importantes del país (Armenia, Bogotá, Cali, Me-

medellín, Cartagena, Barranquilla, Bucaramanga y Villavicencio) mostró una prevalencia de Hb anormal de 1,3 % (n=400/27.889 solo 19,2 % eran de Cali ), siendo la HbC una de las más predominantes con un 9% (n= 36 / 400 individuos con Hb anormal) <sup>[12]</sup>. En el año 2020 Aguirre et al <sup>[13]</sup>, realizó un estudio en Cali donde Hb AC resultó con una frecuencia genotípica del 9,2 %, importante resaltar que en este último estudio se trabajó con una muestra seleccionada donde participaron 152 individuos en un rango de edad 7-18 años y con sospecha de hemoglobinopatía. <sup>[13]</sup>

**Tabla 1.** Estudios de prevalencia de HbC en población colombiana desde 1988-2012<sup>[10 y 11]</sup>. EIS=Electroforesis de isoelectroenfoque, HPLC –IC= Cromatografía de alta resolución de intercambio catiónico, EPI= Electroforesis de punto isoelectrico, EC= Electroforesis capilar

| Estudio                              | Población                                                                                   | Año  | Total Muestras | Tipo de metodología | Frecuencia Genotípica observada de Hb AC (%) |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|---------------------|----------------------------------------------|
| Bernal, et al <sup>[14]</sup>        | San Andrés y Providencia                                                                    | 1995 | 544            | EPI                 | 2,90                                         |
| De Bernal, et al <sup>[15]</sup>     | Buenaventura                                                                                | 2009 | 399            | EPI                 | 5,80                                         |
| Satizábal , et al <sup>[16]</sup>    | Cali                                                                                        | 2010 | 10000          | HPLC-IC             | 1,30                                         |
| Restrepo, et al <sup>[17]</sup>      | Medellín                                                                                    | 2010 | 2627           | HPLC-IC             | 1,44                                         |
| Alvear, et al <sup>[18]</sup>        | Cartagena                                                                                   | 2012 | 1729           | EPI                 | 1,00                                         |
| Rosero,et al <sup>[19]</sup>         | Regiones afrocolombianas ( Putumayo, Nariño , Guajira, San Andrés , Chocó, Valle del Cauca) | 2012 | 3244           | EIS / EC            | 1,88                                         |
| Romero-Sánchez,et al <sup>[20]</sup> | Región andina                                                                               | 2012 | 1407           | EC                  | 0,50                                         |

Es muy importante contar con un registro de hemoglobinopatías en la población, porque permite el diagnóstico temprano de la enfermedad y evita un aumento de morbilidad y mortalidad de los afectados y sobre todo disminuir riesgos de recurrencia en los familiares <sup>[10]</sup>. Adicionalmente, las frecuencias de hemoglobinopatías tienden a variar en el tiempo, debido a los procesos de migración <sup>[10]</sup>. Teniendo en cuenta que Cali (Valle del cauca) es la ciudad más importante del suroccidente colombiano y tiene la tasa de migración

anual más alta del país (aproximadamente un 3%) <sup>[21]</sup>, adicionalmente tiene la mayor concentración de población afrodescendiente en Colombia, y es la segunda en América Latina. <sup>[22]</sup>

Una de las entidades en Cali que favorece la recurrencia de las diferentes grupos étnicos y comunidades afrodescendientes, es la Universidad del Valle. Teniendo en cuenta, que Cali carece de estudios reportados sobre frecuencia de HbC, se propone aportar a

este registro de hemoglobinopatías, caracterizando la prevalencia de HbC en una población afrodescendiente vinculada la Universidad del Valle (sede Cali - Campus Meléndez). Esta investigación tendrá el siguiente objetivo general: Caracterizar molecularmente el gen de la globina beta responsable de la HbC en la población afrodescendiente vinculada la Universidad del Valle (sede Cali -Campus Meléndez). También constara de dos objetivos específicos: 1) Determinar la prevalencia de HbC en población afrodescendiente vinculada la Universidad del Valle (sede Cali - Campus Meléndez) y 2) Evaluar el equilibrio Hardy Weinberg para la variante de HbC en la población afrodescendiente vinculada la Universidad del Valle (sede Cali -Campus Meléndez).

## Metodología

### Toma de muestra de población estudiada

Se tomaron muestras de sangre periférica (4,00 mL) por venopunción en tubos vacutainer con EDTA (ácido etilendianimetetraacético) como anticoagulante. Se muestrearon 100 personas que se autorreconocieron como afrodescendientes, sin condición clínica visible de HbC. La población estaba conformada por ambos sexos y con un rango de edad de 18 años a 50 años. Las muestras fueron tomadas a población afrodescendiente vinculada a la Universidad del Valle (sede Cali, campus Meléndez). Todos los participantes autorizaron su ingreso al estudio firmando un consentimiento informado. Este proyecto cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad del Valle (Acta No. 02-013, código 288-012).

### Diagnóstico molecular para HbC

El ADN se extrajo mediante el método de "salting out"<sup>[23]</sup>, y cuantificado utilizando un nanodrop 2000 (marca Thermo scientific). El diagnóstico de HbC se realizó mediante una prueba PCR alelo-específica (Swee Lay Thein, King's College Hospital en Londres, comunicación personal). La mezcla de amplificación (10,00 µl de volumen): consistió en 50,00 ng de ADN, tampón Taq 1X, MgCl<sub>2</sub> 1,50 mM, 0,10 mM de la mezcla de los cuatro desoxinucleótidos trifosfato (dNTP'S) (Fermentas, Vilnius, Lituania), primer control 2,0 uM ( Forward 5'- GAG TCA AGG CTG AGA GAT GCA GGA - 3' y reverse 5'- CAA TGT ATC ATG CCT CTT TGC ACC - 3'), primer mutante 2,0 uM ( Forward 5'- CCA CAG GGC AGT AAC GGC AGA CTT CTC GTT -3' y reverse 5'- ACC TCA CCC TGT GGA GCC AC -3') y 0,06 unidades de ADN polimerasa Taq (Bioline, London, REINO UNIDO)<sup>[24]</sup>. Se

realizó la amplificación con un termociclador Veriti (Marca Fisher Scientific), el programa de la PCR estandarizado consiste en realizar 26 ciclos de la siguiente manera: desnaturalización durante 1 min a 93 °C, seguido de 66 °C durante 1 min; finalmente, una extensión a 72°C por 1 min. Los fragmentos resultantes del ADN, fueron separados por electroforesis en gel al 8% de poliacrilamida ((C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO)<sub>n</sub>) y se examinaron mediante tinción con nitrato de plata (AgNO<sub>3</sub>). Los individuos homocigotos normales (AA) mostraron una sola banda de 860 pb, es decir que sus 2 alelos carecen de la mutación de HbC. Los heterocigotos afectados (AC) mostraron dos bandas 860 y 207 pb<sup>[24]</sup>, debido a que poseen un alelo A y C en el cromosoma 11. El homocigoto afectado CC debía mostrar una sola banda de 207 pb.

## Análisis de datos

Siguiendo el modelo de Cabrero, H y Camacho ,J. (2002)<sup>[25]</sup>, se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas (Ecuación 1,2 3). Además, se hizo la comparación de las respectivas frecuencias genotípicas observadas y esperadas (prueba de X<sup>2</sup>, ecuación 4) para determinar si la población está en equilibrio Hardy Weinberg:

$$F.G = \frac{\text{Individuo con la mutación}}{\text{Total de individuos}} \times 100$$

**Ecuación 1** Cálculo de frecuencia observada para el genotipo (AA) y (AC)

$$p(A) = \frac{AA + 0,5 (AC)}{\text{Total de individuos}}$$

**Ecuación 2** Cálculo de frecuencia para el alelo (A)

$$q(C) = \frac{CC + 0,5 (AC)}{\text{Total de individuos}}$$

**Ecuación 3** Calculo de frecuencia para el alelo (C)

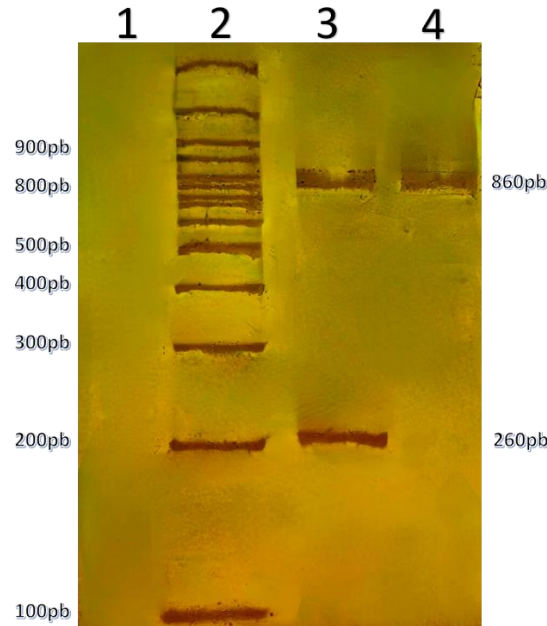
$$X^2 = \sum \frac{(Fo - Fe)^2}{Fe}$$

**Ecuación 4** Calculo para la distribución X<sup>2</sup>, Fo= Frecuencia genotípica observada, Fe= Frecuencia genotípica esperada.

## Resultados

Se analizaron un total 100 individuos, el rango de edad fue de 18-50 años. En toda la muestra, 98 (98,00%) tenían el genotipo AA (sano), 2 (2,00%) tenían AC (rasgo anormal de la hemoglobina), donde la frecuencia alélica de HbC es 1,00% (tabla 1). La población se encontró en equilibrio Hardy-Weinberg, su  $X^2_{\text{Calculado}} = 0,0102$

con un valor de probabilidad;  $p = 0,9195$ . La Figura muestra el resultado del proceso de amplificación por medio de PCR alelo-especifica, electroforesis y respectiva revelación del gel, se exhiben los genotipos (AA) sanos, (AC) heterocigoto afectado.



**Figura 4.** Gel de poliacrilamida al 8% donde se exhibe lo siguientes: 1) un control negativo- todo el mix de PCR sin ADN- , 2) marcador de peso molecular 100pb , 3) genotipo heterocigoto afectado (AC) , este muestra dos bandas a 207pb y 860pb , 4) genotipos homocigoto sano (AA), este muestra una banda a 860pb.

**Tabla 2.** Frecuencias genotípicas y alélicas, equilibrio Hardy Weinberg de 100 personas afrodescendientes vinculados a la Universidad del Valle (sedes Cali, campus Meléndez)

| Frecuencias genotípicas |      |      |       | Frecuencia alélica |       | Frecuencias genotípicas esperadas |            |            | Valor ( $X^2$ ) | H-W equilibrio |
|-------------------------|------|------|-------|--------------------|-------|-----------------------------------|------------|------------|-----------------|----------------|
| AA                      | AC   | CC   | Total | p (A)              | q (C) | $p^2$ (AA)                        | $2pq$ (AC) | $q^2$ (CC) |                 |                |
| 0,98                    | 0,02 | 0,00 | 1,00  | 0,99               | 0,01  | 0,9801                            | 0,0198     | 0,0001     | 0,0102          | $p=0,9195$     |

## Discusión

En este estudio, las pruebas se realizaron en adultos de 18 y 50 años que se autorreconen como personas afrodescendientes y sin ningún cuadro clínico de HbC. Se eligió esta población para favorecer la hipótesis planteada, la cual se sustenta en que esta población tiene una probabilidad mayor de portar el rasgo de hemoglobina C, debido a su ancestría africana predominante [26].

La frecuencia observada de población afrodescendiente portadora del HbC vinculada a la Universidad del Valle (sedes Cali, campus Meléndez) es de 2,00% ( tabla 2), esta se encuentra dentro del rango de incertidumbre de la reportada por Satizábal et al en Cali (2010) con 10000 individuos aleatorios ( $1,22 \pm 1,08 \%$ ) [16]. También se comparó con el reporte de Aguirre et al [13] en Cali (2020) con 154 individuos ( $9,20 \pm 2,89 \%$ ), la frecuencia encontrada fue inferior, esto se puede explicar, debido a que este estudio utilizó una muestra seleccionada consistiendo de individuos con un cua-

dro clínico previo, que favorecía la sospecha de hemoglobinopatías. Importante resaltar que tanto Satizabal et al y Aguirre et al, utilizaron otras metodologías (HPLC-intercambio catiónico y Electroforesis capilar respectivamente) para establecer la frecuencia genotípica de HbC en su población, esto puede afectar la sensibilidad de detección de la mutación (sensibilidad del diagnóstico).<sup>[13 y 16]</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el punto de vista estrictamente epidemiológico, se puede considerar que toda variante de la hemoglobina, la cual, tenga una frecuencia mayor del 1%, es endémica para una región determinada<sup>[29]</sup>. Teniendo en cuenta los resultados de Satizabal, et al<sup>[16]</sup>, Aguirre, et al<sup>[13]</sup>, y el presente estudio, la hemoglobina C es endémica para la ciudad de Cali. Esto se puede explicar, debido a los procesos de migración africana y mestizaje ampliamente documentados tanto histórica como biológicamente.<sup>[10]</sup>

Las poblaciones afrodescendientes en Colombia han demostrado tener un tripe mestizaje. Siendo la ascendencia africana la más alta con un (76%), le sigue el componente europeo (13%) y nativo americano (11%), esto se calculó asumiendo un inicio del mestizaje, hace aproximadamente 10 generaciones<sup>[27]</sup>. Al situarnos en la región pacífica y teniendo en cuenta el pronunciado trasfondo africano, se ha encontrado la ascendencia africana más alta, la menor ascendencia europea y nativa americana de las regiones del país. (63%, 23% y 14% respectivamente).<sup>[28]</sup>

La ciudad de Cali es denominada un epicentro de la región pacífica, porque la mitad de sus residentes, provienen de los distintos departamentos que conforman esta región (Valle del Cauca, Cauca, Nariño y Chocó)<sup>[29]</sup>. Además, Cali articula el epicentro portuario más grande del país (Buenaventura) con el principal epicentro industrial de la región (Cali-Yumbo) y reporta un 28,60% de personas que se autorreconocen como afrodescendientes<sup>[29 y 30]</sup>. Un estudio realizado por Fong, et al<sup>[31]</sup>, describió las frecuencias de haplotipos africanos típicos, atípicos y haplotipos no africanos para la hemoglobina S (tipo de hemoglobina con mutación en el gen HBB de la  $\beta$ -globina ubicado en el cromosoma 11 GAG  $\rightarrow$  CTG:  $\beta$ 6Glu Val, esta variante está muy relacionada con HbC<sup>[1]</sup>) en Colombia y encontraron que el 35% de los pacientes con HbS tenían haplotipos típicos de la población africana que migró a Colombia<sup>[31]</sup>. Dentro de este estudio se incluyó individuos de la ciudad de Buenaventura, la cual

ha protagonizado una de las olas migratorias más grandes que ha tenido la ciudad de Cali<sup>[32]</sup>.

La población afrodescendiente vinculada a la Universidad del Valle (sede Cali, campus Meléndez) se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg esto concuerda con los estudios de Satizabal et al ( $X^2_{\text{Calculado}} = 0,38$ ) y al Aguirre et al ( $X^2_{\text{Calculado}} = 0,38$ ), ambos están al 95% de confianza. Estos resultados sugieren, que estas poblaciones tendrán una composición genética constante través de las generaciones, mientras existan ausencia de factores perturbadores como selección natural, mutaciones, deriva genética y emigraciones<sup>[25]</sup>. Teniendo en cuenta la alta frecuencia y todo lo expuesto sobre las prevalencias reportadas de HbC para la ciudad de Cali, se sugiere una vigilancia permanente (tanto en neonatos, niños y adultos), porque esto constituye un problema de salud pública y debe ser tenido en cuenta dentro de los programas de diagnóstico, presencia y educación a la comunidad.

## Conclusión

La caracterización de la prevalencia de HbC en la población afrodescendiente vinculada a la Universidad del Valle (sedes Cali, campus Meléndez), mostró una frecuencia de 1,00% para el alelo HbC, la cual se puede explicar por proceso de mestizaje en la ciudad de Cali. Adicionalmente, siguiendo los parámetros de la OMS, donde describe que toda variante de la hemoglobina, la cual, tenga una frecuencia  $\geq 1,00\%$ , es endémica para una región determinada. Este estudio permitió categorizar a HbC, como una variante endémica en la ciudad de Cali. Es el primer estudio realizado para la región Pacífico sobre HbC trabajando directamente sobre el ADN (gen de la globina beta) para el diagnóstico de la mutación correspondiente. Finalmente, los hallazgos de esta investigación, sugieren la necesidad de hacer una vigilancia y divulgación constante de la hemoglobinopatía HbC en la ciudad de Cali, porque constituye un problema de salud pública, debido a todas las características étnicas y patrones migratorios que presenta esta ciudad y la región

## Información del autor

### Autores correspondientes

\*Sebastián Cabrera Rodríguez, candidato a grado del pregrado de química (Universidad del Valle). \*Diana Carolina Ortega, MSc, candidata a grado del doctorado en ciencias biológicas (Universidad del Valle), ganadora del premio “Mujeres en la ciencia 2023” de la fundación L’Oreal y la UNESCO. Guillermo Barreto, PhD, investigador Emérito Minciencias, Miembro correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (ACCEFYN), director del laboratorio de Genética Molecular Humana de la Universidad del Valle y profesor titular de la Universidad Valle.

### Direcciones actuales

Todos los investigadores se encuentran en la Universidad del Valle (sedes Cali-Campus Meléndez, Cl. 13 #100-00), en el edificio E20, cuarto piso, sección de genética, espacio 4025 y 4040.

### Contribuciones de autores

El manuscrito es gracias a la contribución de todos los autores. Los autores han dado su aprobación a la versión final del manuscrito. Todos los autores han contribuido de manera equitativa.

### Fuentes de financiamiento

Se agradece al Laboratorio de Genética Molecular Humana, a la convocatoria interna 119-2020 de la Universidad del Valle, y a la Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, las cuales fueron el músculo financiero para el desarrollo de este trabajo.

### Agradecimientos

Agradezco a mis padres por todo su apoyo moral, anímico y económico durante todo el pregrado. También a la Universidad del Valle que me brindó una formación integral y apoyo económico. Al profesor Guillermo Barreto que me abrió las puertas su grupo de investigación (LGMH), dirigió el desarrollo de este trabajo. A Diana Carolina Ortega, por sus tutorías y codirigir esta investigación. A Delly Brigitte Tosse, por estar pendiente en todo el trayecto del estudio. A Isney Zambrano Chilito y cada miembro del LGMH por sus aportes y enseñanzas, para mi desarrollo como profesional.

## Referencias

- [1] Nussbaum, R.; McInnes, R.; Willard, H. Genética en medicina; Elsevier Masson: Barcelona, **2016**, 304-325.
- [2] Protein data bank. Fan, H.C., Zhang, Y., Sun, F. A structure of the human hemoglobin. [en línea] **2021**. [fecha de consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/7VDE>
- [3] Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. **2013**, 3(3), a011858.
- [4] Kutayli, W.; Silberstein, P. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference; Elsevier Inc, 2007, 1-5
- [5] Sato-Tomita, A.; Shibayama N. Size and Shape Controlled Crystallization of Hemoglobin for Advanced Crystallography. *Crystals*. **2017**, 7(9), 282
- [6] Canterino, J.; Galkin, O.; et al. Phase Separation and Crystallization of Hemoglobin C in Transgenic Mouse and Human Erythrocytes. *Biophysical Journal*. **2008**, 95(8), 4025-4033
- [7] Piel, F.; Howes, R.; Patil, A., et al. The distribution of hemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. *Sci Rep*. **2013**, 3(1), 1671.
- [8] Organización panamericana de salud. Malaria. [en línea] **2023**. [fecha de consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/malaria>
- [9] Aguirre, M.; Medina, D.; Araujo, V.; et al. Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Rev Chil Pediatr*. **2020**, 91(4), 568-572.
- [10] Vargas-Hernández, D.; Uscategui-Ruiz, A.; De Avila, J.; Romero-Sánchez, C. Differences in the distribution of hemoglobin variants according to the geographic regions in a Colombian population. *Hematol. Transfus. Cell Ther*. **2023**, 45(2), 140-147.
- [11] Asociación Colombiana de Médicos Genetistas. Hemoglobinopatías en Colombia. Rojas, J. [en línea] **2017**. [fecha de consulta: 25 de agosto 2023]: <https://shorturl.at/csFST>
- [12] Ximena, Z.; Jornal Brasileiro, C.; Echeverry-Coral, J.; et al. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab*. **2016**, 52 (5) 299-306.

- [13] Aguirre, D.; Medina, V.; Araujo, A.; Campo, A. *et al.* Importance of early detection of hemoglobinopathies in the pediatric population in developing countries. *Rev Chil Pediatr* . **2020** , 91 (4) , 568-572.
- [14] Bernal, M.; et al . Estudio de la frecuencia de hemoglobinopatías en las islas de San Andrés y Providencia, Colombia. *Biomedica*. **1995**, 15(1), 5-9
- [15] De Bernal, M.; Collazos, A.; et al. Determination of the prevalence of hemoglobin S, C, D, and G in neonates from Buenaventura, Colombia. *Colomb. Med.* **2010**, 41(2), 141-147.
- [16] Satizabal, J.; Neuta, P.; et al. Tamizaje de hemoglobinopatías en neonatos de Cali, Colombia. *Rev Gastrohnp*. **2013**, 15(2), 4-7.
- [17] Instituto Nacional de Salud . Estudio de la prevalencia de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en población de recién nacidos del área Metropolitana de Medellín. Restrepo, F.; et al. [en línea] **2010**. [fecha de consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: <https://shorturl.at/bogqT>
- [18] Alvear, C.; et al. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. *Colomb. Med* . **2012**, 43(3), 196-199
- [19] Rosero, M.; et al. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. *Acta Med Colomb*. **2012**, 37(3), 117-126.
- [20] Romero-Sánchez, C.; et al. Variantes de hemoglobina en una población con impresión diagnóstica positiva para hemoglobinopatías en Colombia. *Rev. méd. Chile*. **2015**, 143(10), 1260-1268.
- [21] Castañeda, W. Patrones de migración hacia Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla. *Fedesarrollo*. **1993**, 1(1), 121-135.
- [22] Departamento Administrativo Nacional de Estadística -DANE. Cuantos somos como vamos. [en línea] **2011**. [fecha de consulta: 25 de agosto 2023]. Disponible en: [https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/cuantos\\_somos.pdf](https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/cuantos_somos.pdf)
- [23] Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. **1988**, 16(3), 1215.
- [24] Weatherall, D.; Clegg, J. The thalassaemia Syndromes; Blackwell Science Ltd: Berlin. **2001**, 716-718.
- [25] Cabrero, H.; Camacho, J. Fundamentos de genética de poblaciones; Editorial Proyecto Sur: España, **2002**, 83-126.
- [26] WHO Working Group. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment. WHO working group. *Bull World Health Organ*. **1982**, 60(5), 643-60.
- [27] Conley, A.; et al . A Comparative Analysis of Genetic Ancestry and Admixture in the Colombian Populations of Chocó and Medellín. *G3-Genes Genom Genet*. **2017**, 7(10), 3435-3447.
- [28] Ossa, H.; Aquino, J.; Pereira, R.; Ibarra, A.; et al. Outlining the Ancestry Landscape of Colombian Admixed Populations. *PLOS ONE* . **2016**, 11(10), e0164414
- [29] La república. Cali ciudad- región. Ulloa, M. [en línea] **2018**. [fecha de consulta: 31 de agosto 2023]: <https://www.larepublica.co/analisis/maria-isabel-ulloa-2794626/cali-ciudad-region-2794624>
- [30] Alcaldía de Cali. En el día internacional de los afrodescendientes, Alcaldía de Cali exalta aportes a la ciudad. Angulo, L. [en línea] **2022**. [fecha de consulta: 31 de agosto 2023]: <https://shorturl.at/gOST4>
- [31] Fong, C.; Barreto, G. Presence of non-African haplotypes increase genetic diversity in sickle cell anemia patients in Colombia. *Acta Biolo Colomb*. **2018**, 23(3), 253-262.
- [32] El país. Históricamente Cali ha sido una ciudad de paso, pero es el hogar de miles de inmigrantes. ¿Quiénes son y de donde llegaron los caleños? . Osorio, C. [en línea] **2018**. [fecha de consulta: 31 de agosto 2023]: <https://www.elpais.com.co/especiales/cali-ciudad-inmigrantes/>