



# Metabolismo de la Homocisteína

## CONFERENCIA

Dra. Yasnay Jorge Saínz.  
Especialista de primer grado en  
Bioquímica Clínica y MGI .  
Profesora Auxiliar.  
Investigador Agregado.  
UCM Holguín.

2023

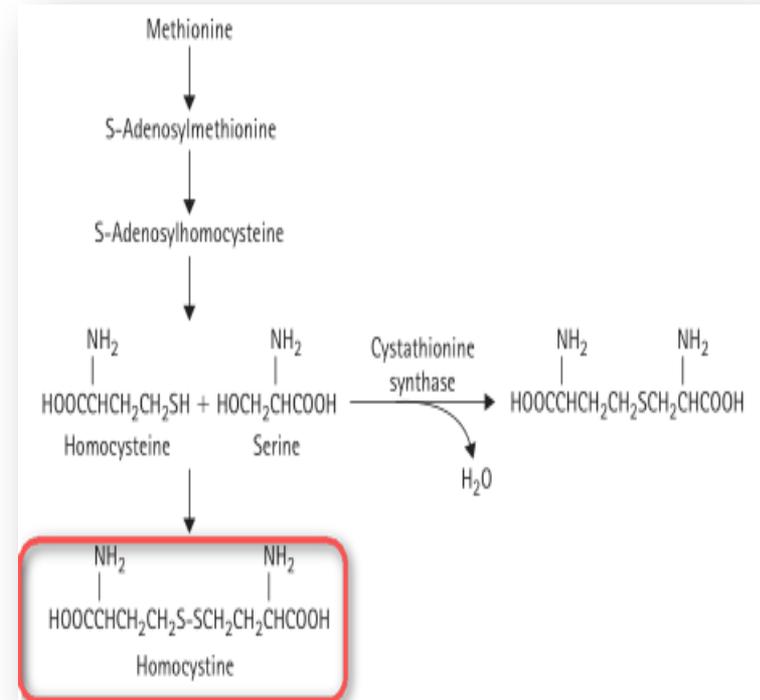


## Sumario:

- Antecedentes.
- Metabolismo de la Homocisteína.
- Causas de hiperhomocisteinemia.
- Folato y enfermedades neurodegenerativas.
- Intervenciones terapéuticas.



El metabolismo de la homocisteína (Hcy) ha sido objeto de especial interés desde los 1960s, cuando se describió que los pacientes aquejados de varios defectos genéticos cursaban con un aumento de la excreción urinaria de homocistina: un dímero de Hcy. Esta nueva condición fue denominada **homocistinuria**.





Desde entonces un número cada vez más creciente de estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la elevación de la concentración plasmática de Hcy constituye un factor de riesgo independiente de padecer una enfermedad vascular del territorio arterial cerebral, el sistema vascular periférico y el árbol coronario.

Constituye también un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales, como los debidos a las alteraciones de la proteína C, la proteína S, el factor V y la antitrombina III. Pero cuando la hiperhomocisteinemia concurre con alguna de estas alteraciones el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico



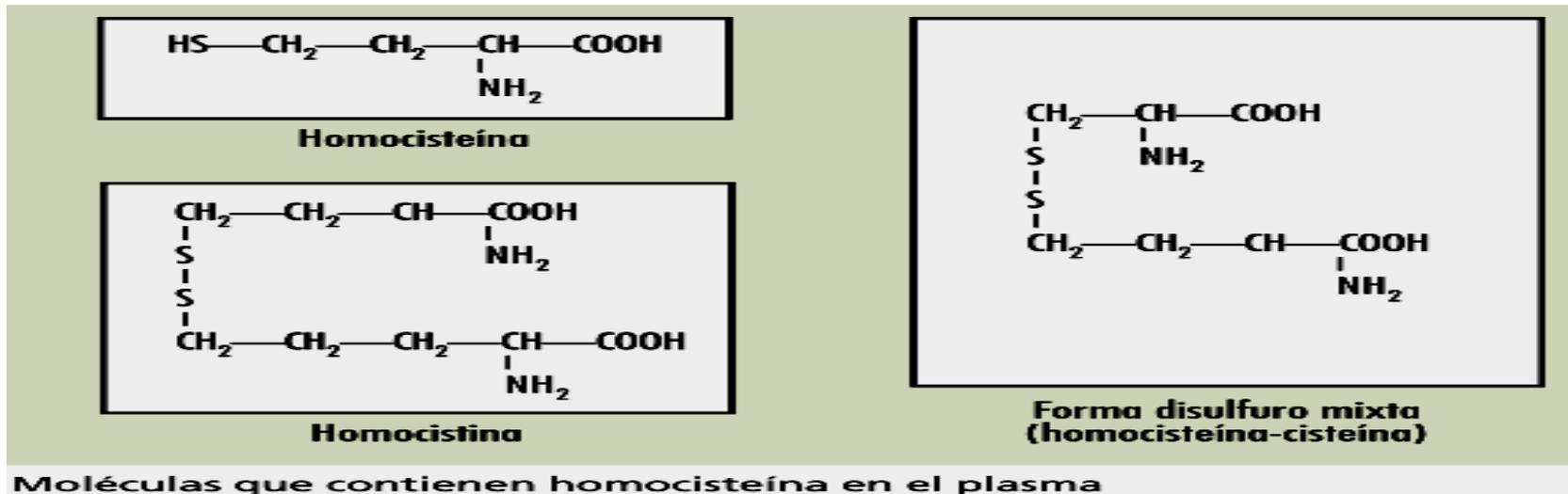
Los mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia podría causar arterioesclerosis y trombosis comprenden:

- La inhibición de la polimerización de la elastina y la desintegración de la capa elástica interna de los vasos.
- La hiperplasia de las células musculares lisas y el aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular.
- La degradación del glicocálix vascular y la membrana basal debido a una acumulación de proteín-glicosamino-glicanos.
- La activación de algunos factores de la coagulación.
- La estimulación de la síntesis de tromboxanos B2 por las plaquetas.
- La disminución de la producción de sustancias vasorrelajantes y antiagregantes del endotelio tales como el óxido nitroso.
- La inhibición de la acción de la proteína C.

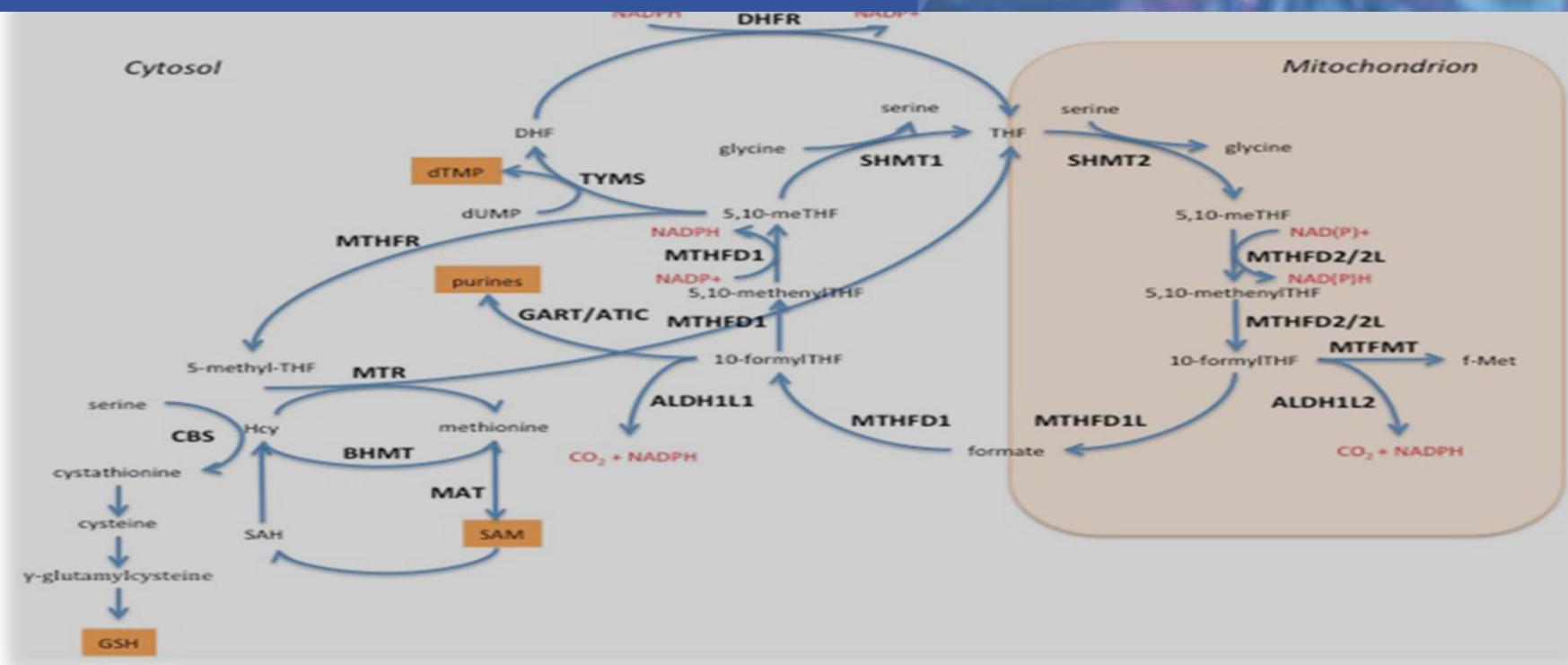


• La metionina procedente tanto de la dieta como del catabolismo de las proteínas endógenas, es transformada en Hcy mediante tres reacciones sucesivas que transcurren en la célula.

La metionina es la única fuente de Hcy en los vertebrados.



Tras su formación, el metabolismo de la Hcy se bifurca ulteriormente para originar dos rutas independientes: una de transulfuración y otra de remetilación.



El diagrama ilustra las reacciones citoplasmáticas y mitocondriales del metabolismo de la homocisteína:

**Enzymes:** ALDH1L1/2, 10-formyl-THF dehydrogenases; BHMT, betaine-homocysteine methyltransferase; CBS, cystathionine  $\beta$ -synthase; DHFR, dihydrofolate reductase; MAT, methionine adenosyltransferase; MTHFD1/1L/2/2L, methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; MTFMT, methionyl-tRNAformyltransferase, MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; MTR, methionine synthase; SHMT1/2, serine hydroxymethyltransferase; TYMS, thymidylate synthase.

**Metabolites:** DHF, dihydrofolate; GSH, glutathione; HCY, homocysteine; THF, tetrahydrofolate; meTHF, methyltetrahydrofolate; dTMP, deoxythymidine monophosphate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; SAH, S-adenosyl homocysteine; SAM, S-adenosylmethionine.

**Cofactors:** NADPH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADP<sup>+</sup>, oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.



La Hcy actúa como un aminoácido intermediario entre dos rutas metabólicas:

- Una que genera metionina (que es un aminoácido esencial) en la cual participan folatos y la vitamina B<sub>12</sub>.
- La otra que es irreversible y se desarrolla bajo el control de la vitamina B<sub>6</sub>. En este paso la cisteína se sintetiza vía cistationina.

El balance entre estas dos rutas metabólicas es dependiente del contenido de los grupos metilo de la dieta, y que son aportados por la metionina o la colina.



## Hiperhomocisteinemia:

La Hcy existe normalmente en el plasma en 4 formas:

- La Hcy.
- La homocistina
- El disulfuro mixto Hcy-cisteína
- La Hcy unida a proteínas (80% del total).

La hiperhomocisteinemia se establece ante valores de:

$$\text{Hcy} > 15 \mu\text{mol.L}^{-1}$$

La gravedad de la hiperhomocisteinemia se puede calificar según la siguiente escala:

Moderada:  $15 - 24 \mu\text{mol.L}^{-1}$

Elevada:  $50-100 \mu\text{mol.L}^{-1}$

Grave:  $> 100 \mu\text{mol.L}^{-1}$  .

Los niveles séricos de tHcy aumentan con la edad en cualquiera de los dos sexos, debido en parte a la disminución fisiológica de la función renal, y en parte a deficiencias vitamínicas que son la consecuencia de una menor absorción intestinal



## Causas de la hiperhomocisteinemia:

- Deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintetasa.
- Deficiencia de metionina-sintetasa.
- Deficiencia de metilen-tetrahidrofolato reductasa.
- Deficiencia de vitamina B<sup>12</sup>
- Deficiencia de vitamina B<sup>6</sup>
- Deficiencia de folato.**
- Oxidación de la metilcobalamina por óxido nitroso.
- Fármacos que interfieren en el metabolismo de los folatos: Isoniazida.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedades autoinmunes.
- Síndromes de mala absorción intestinal.
- Edad.
- Sexo.
- Estilos de vida.
- Causas hereditarias.



Se han establecido asociaciones entre distintos factores vinculados al metabolismo del folato y varias enfermedades neurodegenerativas:

- Enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedad de Parkinson.
- El Temblor Esencial.
- La Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- Las enfermedades poliglutamínicas: como la enfermedad de Huntington y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.

Entre las evidencias que sustentan estas asociaciones, se relacionan la ocurrencia de alteraciones en los niveles de folatos y en otros metabolitos derivados del metabolismo del folato, y el vínculo entre variantes alélicas en genes codificantes de enzimas clave en el metabolismo del folato y el riesgo o gravedad clínica de estas enfermedades.



## Folato y enfermedades neurodegenerativas

### Enfermedad de Alzheimer

En pacientes con esta enfermedad se ha demostrado que la gravedad de la atrofia cerebral está relacionada con bajas concentraciones de folato sérico. También se ha demostrado que los niveles de cistationina, metionina, SAM, SAH, serina, cisteína y 5-metiltetrahidrofolato son factores estrechamente asociados al deterioro cognitivo en el transcurso de la enfermedad.



## Enfermedad de Parkinson

En pacientes con la enfermedad de Parkinson se ha asociado la edad de inicio de la enfermedad con los polimorfismos genéticos C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131) del gen MTHFR. Sin embargo, los resultados obtenidos son parcialmente contradictorios en cuando al rol diferencial de las variantes alélicas sobre la edad de inicio.



## Esclerosis Lateral Amiotrófica

En pacientes con ALS se encontraron niveles elevados de homocisteína plasmática asociados a la progresión de la enfermedad. En estos pacientes también se observó que los niveles de folato sanguíneo estaban disminuidos, al parecer como respuesta compensatoria ante la elevación de los eventos citotóxicos asociados a la acumulación de homocisteína. También se ha reportado una significativa disminución en las concentraciones de 5-metiltetrahidrofolato a nivel de plasma, médula espinal y corteza cerebral, desde etapas presintomáticas en un modelo murino transgénico SOD1G93A de la ALS, y se propuso que la disminución en la actividad de la MTHFR pudiera estar relacionada con variantes genéticas en el gen SOD1, o en otro gen asociado a la patogenia de esta enfermedad.



## Temblor Esencial

Las evidencias disponibles respecto al vínculo del metabolismo del folato en la fisiopatología del temblor esencial son escasas e inconsistentes. En un estudio inicial realizado en 158 pacientes con ET y 246 controles sanos no relacionados procedentes de Turquía, fue evaluada la asociación entre el ET y los polimorfismos C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131) del gen MTHFR. Se obtuvo que el genotipo T677T y los genotipos compuestos T677T/A1298A y C677C/C1298C, constituyen factores de riesgo para el ET. En relación con la significación fisiológica de esta asociación fue sugerido que, dada la relevancia del gen MTHFR en los patrones de metilación del ADN, los mecanismos de regulación de los genes involucrados en la producción de sustancias tremorogénicas podrían ser modulados epigenéticamente.



## Enfermedades poliglutamínicas

El vínculo del metabolismo del folato con la fisiopatología de enfermedades poliglutamínicas ha sido poco abordado, y se ha limitado a estudios de asociación genética en pacientes con HD o con Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) y a la asociación entre estas enfermedades y la ocurrencia de micronúcleos.

Inicialmente se identificó el polimorfismo A1298C (rs1801131) en el gen MTHFR como modificador de la edad de inicio en pacientes alemanes con HD. Sin embargo, en un estudio posterior realizado con el uso de una metodología diferente para el procesamiento estadístico de la información, no se pudo confirmar el efecto del polimorfismo A1298C sobre la edad de inicio de la enfermedad.



## Intervenciones terapéuticas:

- Evidencias obtenidas por medio de estudios observacionales o experimentales, indican que la suplementación con ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> tiene utilidad terapéutica potencial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.
- Se ha comprobado que niveles elevados de folato se asocian a una mayor probabilidad de no padecer de trastornos de la memoria o de demencia.
- Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico previene el estrés oxidativo inducido por homocisteína, a partir de la reducción de los niveles intracelulares de superóxido y de peróxido de hidrógeno.
- Los efectos neuroprotectivos de la suplementación con ácido fólico también han sido demostrados en ratones transgénicos que muestran hiperhomocisteinemia.
- En un modelo transgénico de la ALS se comprobó que la administración de ácido fólico o de ácido fólico más vitamina B<sup>12</sup>, redujo los niveles de homocisteína, inhibió la activación de microglías y astrocitos, redujo los niveles de estrés oxidativo, provocó la subexpresión de genes pro-apoptóticos y retardó el inicio de la enfermedad.



## Inconsistencias terapéuticas:

***Los resultados obtenidos en el contexto de ensayos clínicos no son consistentes.***

Probablemente se deba a:

- La influencia de factores dietéticos y no dietéticos adicionales que se han asociado a la ocurrencia de hiperhomocisteinemia.
- La heterogeneidad en los diseños experimentales: Por ejemplo el tipo de suplemento nutricional administrado, la población de origen de la muestra estudiada y la duración del tratamiento.

Esta heterogeneidad dificulta la extracción de conclusiones válidas a partir de la información disponible.



## Conclusiones:

- La homocisteína ha sido señalada como un factor de riesgo no tradicional de la lesión endotelial, el daño aterosclerótico y la enfermedad vascular.
- El metabolismo de la homocisteína se superpone sobre disfunciones plaquetarias, estados protrombóticos, inflamación, ambientes pro-oxidantes y polimorfismos genéticos para desencadenar, perpetuar, y agravar el daño endotelial que evolucionara eventualmente hasta la aterosclerosis, la isquemia, y el infarto tisular.
- La suplementación con dosis de ácido fólico pudiera atenuar la hiperhomocisteinemia, pero aún está por demostrarse.***



## Bibliografía:

Estos temas los puede profundizar en:

1. Robinson N, Grabowski P, Rehman I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate?. *Mech Ageing Dev.* 2018; 174: 86-94.
2. Almaguer Mederos LE, Jorge Sainz Y, Almaguer Gotay D, Aguilera Rodríguez R, Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez L, et al. One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2. *JNeurol Sci.* 2020; 409: 116586.
3. Jorge Saínz Y, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. *Rev haban cienc méd [Internet].* 2021; 20(3):e3303. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3303>
4. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017; 25 (1): 27-42.
5. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T polymorphism and Alzheimer disease risk: a meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2017; 54 (2): 1173-86.
8. Berson A, Nativio R, Berger SL, Bonini NM. Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 2018; 41(9): 587-98.



# Metabolismo de la Homocisteína

## CONFERENCIA

Dra. Yasnay Jorge Saínez.  
Especialista de primer grado en  
Bioquímica Clínica y MGI .  
Profesora Auxiliar.  
Investigador Agregado.  
UCM Holguín.

2023