

Efectos de la deficiencia de ácido fólico y polimorfismo de la *MTHFR* en enfermedades crónicas no transmisibles

Autores: Yasnay Jorge Saínez, Luis E. Almaguer Mederos, Geanny Sánchez Ochoa, Silvio Niño Escofet, Zulma Hechavarría del Río, Richard Garib Hernández.

INTRODUCCIÓN

La evidencia de interacciones gen-nutriente se identificó por primera vez en los errores innatos del metabolismo, con el diagnóstico de la fenilcetonuria, como modelo monogénico. Sin embargo, en las enfermedades poligénicas, la expresión genética se determina por varios genes en combinación con otros factores no genéticos; esta última situación es la que se da en la hipertensión arterial.

Se han identificado varios polimorfismos que se encuentran en vías de importancia desde el punto de vista metabólico, por ejemplo, se incluyen los polimorfismos en genes que controlan el metabolismo del folato, metabolismo lipídico y los polimorfismos en genes asociados al remodelado óseo.

Hasta la fecha, al menos se han identificado y caracterizado parcialmente 1.000 genes humanos causantes de enfermedades; se sabe que el 97% de ellos causa enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras enfermedades, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la diabetes o el cáncer, se deben a interacciones complejas entre diversos genes y factores ambientales.

Una de las modificaciones genéticas actualmente más estudiadas ha sido el del gen Metilentetrahidrofolato el cual fisiológicamente, traduce para una enzima la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) que cataliza la conversión unidireccional de 5,10-MTHFR a 5-metil-tetrahidrofolato (5-metil THF), que es un donador de grupos metilos para la conversión de homocisteína en metionina, de esto no ocurrir se produce la acumulación de Homocisteína que representa mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

En esta revisión nos proponemos explorar las evidencias existentes en cuanto a la asociación de los polimorfismos del metabolismo del folato, su relación con la concentración de homocisteína en plasma y la aparición de diversas enfermedades.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura entre los meses de enero a marzo de 2020. Se consultaron las bases de datos PubMed, EBSCO, Clinical key, Scopus, Embase y HighWire, en busca de artículos publicados sobre el tema de investigación. Fueron excluidas las referencias con duplicación de resultados. Del total de 162 referencias bibliográficas consultadas fueron incluidas 69, relacionadas con aspectos básicos, clínicos y terapéuticos del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades crónicas no transmisibles. Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

CONCLUSIONES

EL polimorfismo de la *MTHFR* está asociado a numerosas enfermedades, algunas de ellas confirmadas, otros por confirmar debido a la insuficiencia en el número de grupos poblacionales estudiados, unido a la gran variabilidad observada en dependencia de la situación geográfica y grupos étnicos. Factores importantes al relacionar influencias genéticas y nutricionales con la aparición de enfermedades.

RESULTADOS

El ácido fólico y la vitamina B₁₂ son vitaminas que se ingieren en la dieta principalmente de origen vegetal e intervienen en numerosas vías metabólicas.

La vía metabólica de los folatos, es la que permite la transferencia de grupos metilo hacia distintos destinos, como la metilación del ADN y la remetilación de la Homocisteína para convertirse en metionina.

Una disminución de folatos se traduce en aumento de la Homocisteína, pudiendo alterar la metilación del DNA (hipometilación), afectando la expresión de algunos genes como el Metilentetrahidrofolato.

Estos polimorfismos son variaciones genéticas puntuales, presentes en la secuencia genética de los individuos de una misma especie. En relación con niveles bajos de las vitaminas del grupo B y la hiperhomocisteinemia, se han descrito 4 principalmente: 677C>T de la *MTHFR*, 699C>T, 1080C>T y 844ins68 de la CBS.

Diversos estudios los han relacionado como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y ha sido relacionada con riesgo elevado de desarrollar ECV isquémica, fundamentalmente en Caucásicos, con Psoriasis vulgar así como con la gravedad de la misma, infertilidad y pérdida gestacional recurrente, se ha reportado la asociación de estos polimorfismos con la Diabetes Mellitus tipo 2 y sus complicaciones.

Se ha relacionado la deficiencia de folato con un aumento en el incremento de la incidencia de diferentes formas de cáncer, al existir alteraciones en el metabolismo de la metionina, impidiendo la transferencia de grupos metilo hacia el ADN. La desestabilización del ADN provoca aberraciones cromosómicas y transformaciones malignas potenciales, por lo que los polimorfismos *MTHFR* C677T y A1298C tiene consecuencias directas con la incidencia de cáncer como: Cáncer colorrectal, de mama, cáncer cervical, cáncer bucal, estomacal y prostático, leucemia linfoblástica, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis esporádica.

Se ha asociado también, como factor de riesgo en la aparición de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Moderados niveles de homocisteína en sangre, pudieran provocar efectos neurotóxicos en las neuronas corticales predisponiéndolas a la hiperexcitabilidad. Una hiperhomocisteinemia moderada pudiera tener efectos neurotóxicos y predispondrían a las neuronas corticales del cerebro a la hiperexcitabilidad pudiendo predisponer a la esquizofrenia y la enfermedad bipolar.