

# RELACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA Y LAS ENZIMAS INVOLUCRADAS EN SU METABOLISMO CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OTRAS PATOLOGÍAS

## RELATIONSHIP BETWEEN HOMOCYSTEINE AND THE ENZYMES INVOLVED IN ITS METABOLISM WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND OTHER DISEASES

**AUTORES:** *Arias Morales Natalia<sup>1</sup>, Flautero Montenegro Luisa<sup>2</sup>, Hernández Camargo Paola<sup>3</sup>, Hernández Rojas Edith<sup>4</sup>*

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El presente documento expone una revisión documental, donde se describen características generales de la homocisteína y la disregulación plasmática posiblemente implicada en diferentes patologías especialmente las de tipo cardiovascular y los diferentes métodos actualmente empleados para la determinación de cambios y mutaciones, especialmente los de tipo molecular.

**METODO:** La presente investigación fue de tipo análisis documental. La muestra de estudio correspondió a literatura científica incluida en bases de datos como artículos científicos, libros, informes y protocolos. Para el análisis de la información recolectada se utilizó estadística básica descriptiva.

**RESULTADOS:** Se encontró que cerca del 75% de la información recopilada para generar el presente documento, data de hace 10 años o menos, por lo que esta puede ser considerada como una fuente actualizada de información con respecto a la homocisteína. Con lo anterior, es importante resaltar que en Colombia se han realizado varios estudios de carácter genético y molecular frente a la presencia de polimorfismos en enzimas relacionadas a la HCY, siendo útil dicha información para investigaciones futuras.

**CONCLUSIONES:** La homocisteína es un factor de riesgo que puede asociarse a enfermedades de tipo cardiovascular, renal, neuronal, hepática, embrionaria, entre otros. Los estudios recopilados demuestran que existe mayor prevalencia del aumento de la homocisteína en hombres y se observa que la concentración tiende

a incrementar con la edad. Se evidenció que referente al tema de estudio, existe mayor número de documentos de tipo artículos científicos comparados con libros, revisiones y reportes oficiales (OMS), lo cual puede indicar que es clara una constante actualización de la investigación e información sobre la homocisteína y alteraciones genéticas.

**PALABRAS CLAVE:** Homocisteína, patologías, enfermedad cardiovascular, polimorfismos.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** This paper presents a literature review, where general characteristics of homocysteine and plasma deregulation possibly involved in various diseases especially cardiovascular type and the different methods currently used for determining changes and mutations are described, especially type molecular.

**METHOD:** This research was documentary analysis type. The study sample corresponded to scientific literature included in databases such as scientific articles, books, reports and protocols. For the analysis of the information collected basic descriptive statistics were used.

**RESULTS:** We found that about 75% of the collected information to generate this document, dating back 10 years or so ago, so this may be considered an updated information regarding homocysteine source. With this, it is important to note that in Colombia there have been several studies of genetic and molecular basis to the presence of polymorphisms in the HCY related enzymes, such information being useful for future research.

<sup>1</sup>Estudiantes Semillero y Grupo de Investigación ECZA

<sup>2</sup>Docente-Investigador Grupo ECZA -Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

**CONCLUSIONS:** Homocysteine is a risk factor that may be associated with cardiovascular diseases, renal, neural, liver, embryonic type, among others. Studies show that there is collected the most prevalent increase of homocysteine in men and shows that the concentration tends to increase with age. It was evident that regarding the issue of study, there is a greater number of scientific papers document type compared to books, reviews and official reports (WHO), which may indicate that it is clear constantly updated research and information on homocysteine and alterations genetic.

**KEYWORDS:** Homocysteine, diseases, cardiovascular disease, polymorphisms.

## INTRODUCCIÓN

La homocisteína (HCY) es un aminoácido azufrado de transición producto de la síntesis entre la metionina y la cisteína, es esencial en la ingesta diaria, ya que permite llevar a cabo funciones vitales como síntesis de proteínas, aporte de sulfuro para su subsecuente depuración del organismo y de manera indirecta influye en la metilación del DNA y la síntesis de neurotransmisores. El metabolismo de la HCY es llevado a cabo por proteínas enzimáticas que realizan rutas de remetilación y transulfuración; inmersas en estas vías metabólicas se encuentran el ácido fólico y las vitaminas B12 y B6 actuando como cofactores esenciales en rutas anteriormente mencionadas. 1

El aumento en la concentración de HCY en plasma se denomina hiperhomocisteinemia. Los factores asociados en la alteración del metabolismo normal de la homocisteína son variados, entre ellos se encuentran las causas ambientales que incluyen la nutrición y el estilo de vida, y las alteraciones genéticas que se establecen como polimorfismos en el gen de alguna de las enzimas que participan en el metabolismo de este aminoácido. 2 Es así como la Metiltetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) y Cistationina Beta Sintasa (CBS) son las principales enzimas en las que se han identificado alteraciones genéticas que afectan la actividad normal del metabolismo de la HCY, en el caso de las mutaciones en MTHFR se produce una enzima termolábil mientras que el estado homocigoto del gen de la CBS ocasionan alteraciones en esta. 2 Otras enzimas involucradas por alteraciones genéticas son la Betaina-Homocisteína Metiltransferasa (BHTM), la Metil Transferasa (MT) y la Metionina Sintetasa Reductasa (MSR). Los polimorfismos que se presentan en estos genes generan

un incremento en los niveles de HCY incrementando la susceptibilidad para desarrollar diversas patologías de naturaleza metabólica, neurológica, congénita, nerviosa y cardiovascular que incluye enfermedad arterial coronaria, carótida y cerebral, también se añade a ello la trombosis pulmonar y venosa. 3

Por todo lo anterior, en el presente documento se planteó una revisión documental descriptiva sobre la relación de la homocisteína y las enzimas involucradas en su metabolismo con enfermedad cardiovascular y otras patologías; así mismo, determinar cuáles enzimas y sus correspondientes polimorfismos son clínicamente relevantes con relación a su capacidad patogénica e incidencia poblacional y por último establecer los principales cambios genéticos o polimorfismos reportados en estas enzimas y los métodos para su detección. Con lo anterior se pretende recopilar información que sirva como base fundamental para estudios tanto documentales como experimentales que permitan promover la importancia del diagnóstico temprano de la homocisteinemia y sus alteraciones genéticas como un factor de riesgo, con el objetivo de prevenir el desarrollo de las enfermedades asociadas, generando así un impacto en la salud a nivel de prevención para evitar el desarrollo de este tipo de patologías.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación fue de tipo análisis documental. La muestra de estudio correspondió a literatura científica incluida en bases de datos como artículos científicos, libros, informes y protocolos y en general documentación relacionada con la homocisteína, patologías asociadas a su alteración metabólica, enzimas involucradas en su metabolismo, así como su posible asociación con enfermedad cardiovascular y otras patologías; incluyéndose 140 fuentes bibliográficas. Las palabras determinantes específicas para la búsqueda fueron Homocisteína (HCY), homocisteína y asociación a patologías, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardiovascular y homocisteína, metabolismo de la HCY, polimorfismos de la HCY, entre otras. Para el análisis de la información recolectada se utilizó estadística básica descriptiva.

## RESULTADOS

Del total de fuentes consultadas, predominaron artículos científicos en inglés con fecha de publicación entre 2005 y 2015. De los documentos revisados se evidenció que los países con mayor número de publicaciones fue-

ron estados Unidos, Brasil, España, India, China, México, Colombia, Egipto, Alemania, Italia e Inglaterra. En mayor cantidad se encontraron artículos basados en la genética de la HCY, seguidos de causas de la hHCY, patologías asociadas, metabolismo, bioquímica, diagnóstico y reportes oficiales (OMS) de la HCY. Tras el

análisis de la información recolectada y en cuanto a las patologías reportadas con mayor frecuencia relacionadas con alteraciones de la concentración de la HCY, se encontró en su mayoría la enfermedad cardiovascular y dentro de las de menor reporte las de tipo neurológico, como se observa en la figura 1.

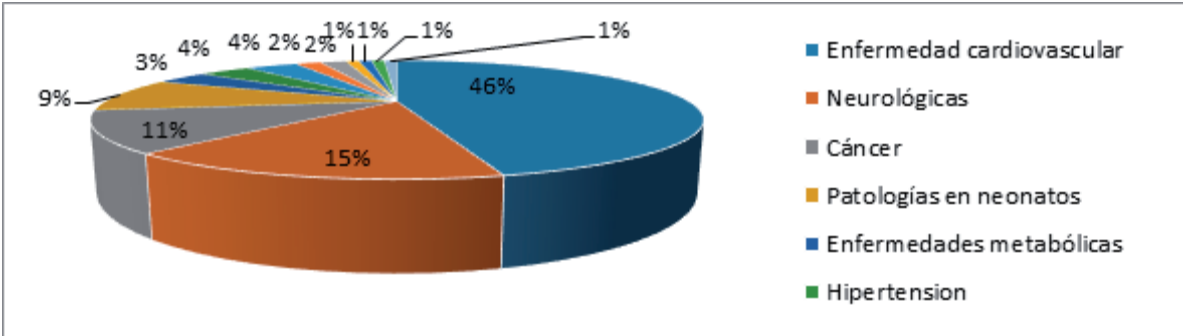


Figura 1. Patologías asociadas a alteraciones de los niveles de Hcy

En cuanto a las enzimas reportadas como participantes en las posibles alteraciones y patologías asociadas a ellas, el mayor número de reportes está relacionado con

la MTHFR seguido de CBS, BHMT, MTR y MTRR, como se observa en la figura 2.

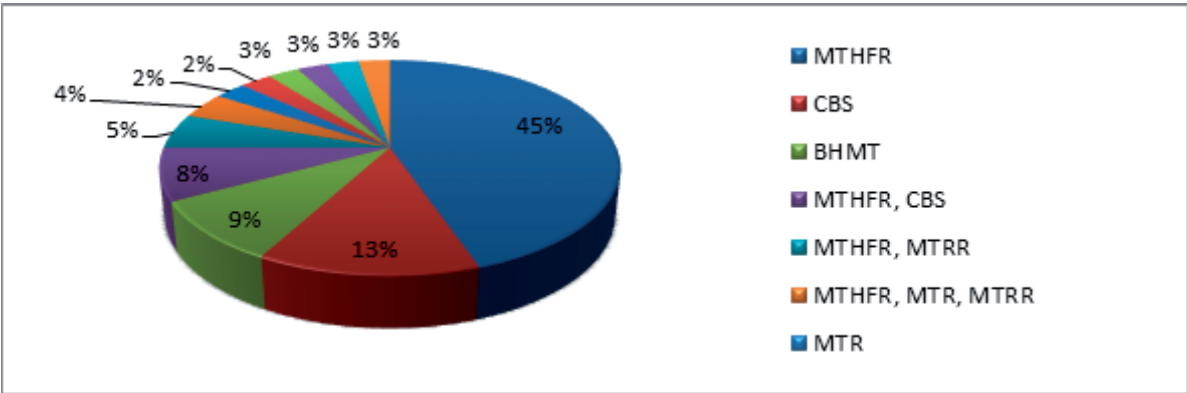


Figura 2. Enzimas reportadas asociadas al desarrollo de patologías

Respecto a las técnicas de detección de la HCY, la literatura consultada indicó que el nivel serológico de la misma se realiza preferencialmente por turbidimetria, mientras que las alteraciones genéticas de las enzimas asociadas al metabolismo de HCY, se realizan princi-

palmente por PCR convencional con primers específicos y con cortes enzimáticos que permiten evidenciar los principales polimorfismos en las enzimas MTHFR, CBS y BHMT, como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Polimorfismos de las enzimas implicadas en el metabolismo de la HCY y sus especificaciones para su detección molecular**

Gen	Polimorfismo	Primers	Tamaño	Enzima	Fragmentos	
					Sin polimorfismo	Con polimorfismo
BHMT	G742A	5'-TGCTGGTTTCTGGTGCATCCCTAA-3' 5'-AAGGGCTGACTCATCAGGTGAGCTTTGAGT-3'	171 bp	HinI	G/G Fragmentos; 141, 19 y 11 bp	A/A Fragmentos; 160 y 11 bp
CBS	852Ins68	5'-GTTGTTAACGGCGGTATTGC-3' 5'-GTTGTCTGCTCCGTCTGGT-3'	239 pb	HaeIII	No hay corte	Fragmentos: 171 pb y 68 pb
MTHFR	C677T	5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA 3' 5'AGGACGGTGCGGTGAGGAGTG 3'.	—	HinI		
MTHFR	C677T	5'-CCTTGAACAGGTGGAGGCC-3' 5'-CAAAGAAAAGCTGCGTGATGAT-3'.	158 pb	HinI	Alelo C No hay corte	Alelo T Fragmentos: 130 y 28 pb
	A1298C	5'-GCAAGTCCCCAAGGAGG - 3' 5'-GGTCCCCACTTCCAGCATC-3'	145 pb	MboII	Alelo A Fragmentos: 29, 37 y 79 pb	Alelo C Fragmentos: 108 y 37 pb
MTHFR	C677T	5'GCAGGGAGCTTTGAGGCTGAC-3' 5'AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'	228 pb	HinI	No hay corte	Fragmentos: 172 y 56 pb
CBS	C699T	5' CAGCAACCCCCTGGCTCAGT 3' 5' CAGCCATGCCCTGTGTTTGTATT3'	289 pb	RsaI	Alelo C=C/C Fragmentos: 177, 92 y 20 pb	Alelo T = T/T 177 y 112 pb
	C1080T	5' CAGTGGCCACCCAGCTCATTA 3' 5' GGCTCCTCCCCTCCCAGTTCT 3'	465 pb	BstUI	C/C 219, 178, 68 y 20 pb	Alelo T Fragmentos: 246 y 219 pb.
MTHFR	C677T	5' TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA3' 5' AGGACGGTGCGGT GAGTG3'	198 pb	HinI	No hay corte	Alelo T Fragmentos: 177 y 21 pb.
CBS	844Ins68*	5'CCGCAGGGTGGTCTGTC TGGACTG3' 5'AGCCCCACTGAGCATCCGTGTGAC3	805 pb		No presencia de banda	Hay presencia de banda.
MTHFR	C677T	5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA3' 5'AGGACGGTGCGGTGAGAG3'	198 pb	TaqI	No hay corte	T/T = 173 pb y 25 pb C/T = 173 y 198 pb

## DISCUSIÓN

La homocisteína, además de asociarse con enfermedades cardiovasculares, interactúa con algunos factores bioquímicos, fisiológicos y ambientales, desencadenando el desarrollo de otras patologías. Los documentos revisados, en su mayoría, trataron del aumento de la concentración de HCY debido a deficiencias nutricionales de vitaminas del complejo B, lo que constituye un riesgo latente para desarrollar una serie de patologías en neonatos que incluyen síndrome de Down, defectos del tubo neural, defectos cardíacos congénitos, espina bífida, labio leporino y paladar hendido. Se reporta que la deficiencia de vitaminas del complejo B, afecta el metabolismo del aminoácido aumentando su concentración y su efecto teratogénico y además esta carencia nutricional constituye en sí misma un riesgo, ya que estos cofactores participan de manera activa e indispensable en los procesos de metilación de DNA, durante el

desarrollo embrionario. También el aumento en los niveles de HCY puede causar daño neuronal propiciando la aparición de patologías como Alzheimer, demencia vascular, Parkinson y esquizofrenia. Sin embargo, estudios han mostrado una pobre relación que involucra directamente a las alteraciones genéticas de las enzimas como causantes de dichas patologías<sup>3</sup>. El estudio de Roman Rodionov y Steven Lentz<sup>4</sup> plantea la hipótesis basada en que no se han evidenciado cambios benéficos en personas con este tipo de enfermedades a las que se les ha aplicado terapia para la reducción de HCY, planteando que no es clara la capacidad real de la hHCY de producir patologías de tan amplio espectro, incluyendo las de tipo cardiovascular. Aunque los estudios sobre la relación entre la HCY y enfermedad cardiovascular son contradictorios debido a las variaciones en los resultados en la medición de la concentración de HCY, persiste la tendencia a proponer una fuerte relación entre las

dos, es así como en Colombia los estudios relacionados con el tema, indican que el aumento del aminoácido en plasma y su asociación con otros factores constituyen un riesgo importante para padecer enfermedades cardiovasculares, confirmándose la relación que ha existido desde que se realizaron los primeros estudios al respecto alrededor de los años 60S, por lo tanto la HCY es considerada un gradiente de susceptibilidad para el progreso de dicha enfermedad. Es así como la presente revisión permitió evidenciar que los defectos genéticos de la enzima MTHFR puede tener una relevancia clínica importante dentro de la posible patogénesis de una amplia gama de enfermedades destacándose las de tipo cardiovascular, renal, neoplásica y alteraciones congénitas, entre otras. La mutación C677T de la enzima MTHFR genera niveles intermedios y severos de hiperhomocisteinemia dependiendo esto del genotipo del portador, encontrándose que el tipo C/T se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar patología, mientras que la homocigosis mutante (reportado en baja frecuencia) o T/T está fuertemente asociado con una hiperhomocisteinemia severa debido a una reducción de la actividad enzimática de hasta un 70%. Los heterocigotos aunque no demuestran una reducción marcada de la funcionalidad enzimática, son más frecuentes en la población.<sup>5</sup> De otro lado, en cuanto a los polimorfismos de la CBS, estos han sido relacionados con diferentes tipos de cáncer, especialmente el de seno, sin embargo, no se ha comprobado claramente dicha relación siendo entonces controversial el rol de estas mutaciones con respecto a enfermedades neoplásicas; caso similar ocurre con el polimorfismo G742A de la enzima BHMT. Finalmente y respecto a lo reportado en Colombia, los polimorfismos C677T de la MTHFR, así como C699T, C1080T y 844ins68 de la CBS han permitido reportar los genotipos presentes en algunas muestras poblacionales, como es el caso del genotipo T/T para la mutación C677T, la cual es del 0.5% de frecuencia <sup>2</sup>, no obstante se hace necesario desarrollar estudios donde se incluya un mayor número de muestra, además de tipos de poblaciones, diferentes a los adultos con alguna tipo de entidad, la cual es la más comúnmente estudiada, haciendo entonces más interesante poder establecer la presencia de mutaciones en las enzimas asociadas al metabolismo de HCY pero en población adulta joven por ejemplo, lo cual podría permitir proponer la presencia de algunas posibles mutaciones como un factor predictivo de alguna entidad en dicha población y facilitar así la instauración de programas preventivos en ellos.

## CONCLUSIONES

La homocisteína es un factor de riesgo que puede asociarse a enfermedades de tipo cardiovascular, renal, neuronal, hepática, embrionaria, entre otros. Los estudios recopilados demuestran que existe mayor prevalencia del aumento de la homocisteína en hombres y se observa que la concentración tiende a incrementar con la edad. Se evidenció que referente al tema de estudio, existe mayor número de documentos de tipo artículos científicos comparados con libros, revisiones y reportes oficiales (OMS), lo cual puede indicar que es clara una constante actualización de la investigación e información sobre la homocisteína y alteraciones genéticas. Así mismo, se encontró que cerca del 75% de la información recopilada para generar el presente documento, data de hace 10 años o menos, por lo que esta puede ser considerada como una fuente actualizada de información con respecto a la homocisteína. Con lo anterior, es importante resaltar que en Colombia se han realizado varios estudios de carácter genético y molecular frente a la presencia de polimorfismos en enzimas relacionadas a la HCY, siendo útil dicha información para investigaciones futuras que abarquen una población de estudio más grande y por lo tanto más representativa, con el fin de caracterizar genéticamente la población colombiana frente a los polimorfismos de las proteínas asociadas a la homocisteína, logrando de esta manera fundamentar en nuestro país la importancia de cuidado profiláctico, especialmente en grupos de alta vulnerabilidad como recién nacidos, niños y mujeres gestantes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castaño M, Díaz J, Paredes F. Bioquímica Clínica: De La Patología Al Laboratorio. 1st ed. España: Ergon; 2008.
2. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina B sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. Colomb Med. 2006; 37(1): p. 46-51.
3. Brustolin S, Giugliani R, Félix T. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Braz J Med Biol Res. 2010 Jan; 43(1): p. 1-7.
4. Rodionov R, Lentz S. The Homocysteine Paradox. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: p. 1031-1033.
5. García R, Ayala P, Villegas V, y cols. Estudio del polimorfismo MTHFR C677T en recién nacidos con cardiopatías congénitas aisladas, en una población

**Fecha de recepción:** 23/09/15

**Fecha de aprobación:** 07/10/15

**Correspondencia:** Natalia Arias Morales

**Email:** nata930527@gmail.com