

# La enfermedad de Alzheimer y los polimorfismos del gen metileno tetrahidrofolato reductasa: una potencial aproximación nutrigenómica en México

Jorge I. Castillo-Quan\* y Julia M. Pérez-Osorio

Grupo de Estudio de Neuropsicoendocrinología del Síndrome Metabólico (GENES), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yuc., México

Recibido en versión modificada: 5 de diciembre de 2008

Aceptado: 30 de enero de 2009

## RESUMEN

*El establecimiento de la medicina genómica en México oferta la posibilidad de una mirada más integral de los factores etiológicos de las enfermedades, incorporando en una visión global la interacción del genoma con el ambiente. La nutrición es reconocida como determinante para algunas enfermedades, pero su interacción con polimorfismos, y en general con el genoma, ha sido poco estudiada. En México se informa alta prevalencia de polimorfismos en el gen metileno tetrahidrofolato reductasa, y tanto estudios clínicos como básicos la han relacionado con aumento de susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Esto ofrece una potencial aproximación nutrigenómica en el país.*

### Palabras clave:

*Alzheimer, nutrigenómica, polimorfismo, homocisteína, C677T, amiloide*

## SUMMARY

*The establishment of medical genomics in Mexico offers the possibility to study in a more comprehensive manner the etiological factors of different diseases, providing a global view of the interaction between the genome and the environment. Nutrition is recognized as a significant determinant in several diseases, yet its interaction with polymorphisms, and in general with the genome, has not been properly addressed. Mexico has a high prevalence of polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, and in both clinical and basic studies this has been associated with an increased susceptibility of developing Alzheimer's disease. We propose a potential nutrigenomic approach for the study of Alzheimer disease in Mexico.*

### Key words:

*Alzheimer's disease, nutrigenomics, polymorphism, homocysteine, C677T, amyloid*

## Introducción

El reconocimiento de los polimorfismos y el auge de la medicina genómica han abierto una gran posibilidad al estudio de la interacción de distintos marcadores genéticos y factores ambientales, entre ellos el estado nutricional, en la etiopatogenia de un gran número de enfermedades, incluyendo las neurológicas y psiquiátricas.<sup>1</sup>

La enfermedad de Alzheimer constituye el trastorno neurodegenerativo más común en personas adultas; genéticamente se trata de una enfermedad compleja. Se caracteriza neuropatológicamente por placas seniles compuestas del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y las marañas neurofibrilares, agregados intracelulares producto de la hiperfosforilación de tau (una proteína asociada a microtúbulos).<sup>2,3</sup>

Los polimorfismos del gen metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se han vinculado con distintas patolo-

gías y se han estudiado de manera extensa en población mexicana para los defectos del cierre del tubo neural, si bien siguen siendo contradictorios los hallazgos.<sup>4,5</sup> Sus implicaciones en enfermedades cronicodegenerativas del sistema nervioso central no han sido estudiadas, aun cuando en diferentes poblaciones se han sugerido como determinantes o moduladores de su patogénesis.<sup>6</sup> En efecto, se ha encontrado elevados niveles de homocisteína en pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que se han considerado como marcador temprano e independiente para el desarrollo de la enfermedad ya que dobla el riesgo para su génesis.<sup>3,6</sup> Adicionalmente, niveles séricos reducidos de folatos y la homocistinemia se asocian con atrofia de la corteza cerebral e hipocampo, estructuras implicadas en la enfermedad de Alzheimer.<sup>6</sup>

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge I. Castillo-Quan. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Av. Itz'áes 498, Col. Centro, 97240 Mérida, Yucatán, México. Tel.: (999) 924 0554, extensión 132. Fax: (999) 924 0554, extensión 9271. Correo electrónico: ji.castillo.quan@gmail.com; jcastillo@fmedicina.uady.mx

## El gen MTHFR en la patogenia del Alzheimer

El metabolismo de los folatos tiene gran importancia para el sistema nervioso central, lo cual se evidencia por las alteraciones que se desencadenan cuando los niveles séricos o los polimorfismos se manifiestan en diferentes etapas del desarrollo, sea a nivel embrionario (defectos del cierre del tubo neural), en la vida adulta (degeneración combinada subaguda de la médula espinal, epilepsia) o durante el envejecimiento con las enfermedades crónico-degenerativas.<sup>6</sup> El polimorfismo C677T y en específico el genotipo TT del gen 5,10 metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), se ha relacionado con aumento de riesgo para el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas como las demencias, la esquizofrenia y la depresión. De igual manera, la hiperhomocistinemia resultante se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.<sup>3</sup>

La relevancia de este polimorfismo en la medicina genómica se centra en que la manifestación dependiente de la mutación puntual no se debe solamente a la expresión génica, sino también influyen el estado nutricional y el metabolismo de los folatos.<sup>1</sup> El gen MTHFR codifica para la enzima dependiente de FAD 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (5,10-MTHFR), que cataliza la conversión irreversible del 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metilenotetrahidrofolato que sirve de donador de un metilo en la conversión de homocisteína a metionina.<sup>7</sup> En la vía metabólica, el 5'-metilenotetrahidrofolato provee un grupo metilo a la metionina para su conversión a S-adenosilmetionina (SAM), el mayor donador de metilos en la mayoría de las reacciones de la metiltransferasa. Cuando los niveles de folatos son bajos, hay depleción del SAM que resulta en reducción de la metilación de la citosina en el ADN.<sup>6,7</sup>

La homocisteína y deprivación de folatos puede potenciar la neurotoxicidad del A $\beta$ , así como aumentar su expresión en modelos transgénicos. Adicionalmente se ha evidenciado que en cultivos neuronales, la exposición conjunta de A $\beta$  y homocisteína aumenta el estrés oxidativo a concentraciones que por separado no inducen tal fenómeno. Por otra parte, la metilación reducida del ADN está vinculada con el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) a A $\beta$ . De igual manera, esta desmetilación del ADN parece activar la sobreexpresión de genes involucrados en la enfermedad de Alzheimer, entre ellos la presenilina 1 (PSEN1, 14q24.3) y el gen  $\beta$ ACE (11q23.3). Aun cuando es evidente el daño neuronal causado por la homocisteína, los trastornos neurodegenerativos pueden estar también relacionados con el daño que causan a nivel de vasos cerebrales.<sup>3</sup>

## El gen MTHFR y la enfermedad de Alzheimer

Hasta ahora, el único marcador genético para el desarrollo tardío de la enfermedad de Alzheimer es el alelo  $\epsilon$ 4 de apoE.<sup>8</sup>

Existe evidencia contradictoria de que el polimorfismo C677T del MTHFR se vincula con la enfermedad de Alzheimer. En México no existen estudios que apoyen o contradigan estos resultados.

Un análisis de casos y controles (117 casos y 125 controles) en Irán determinó un incremento de riesgo para el polimorfismo C677T con una *odds ratio* de 1.97 (IC=1.3-2.09,  $p=0.001$ ) para la enfermedad de Alzheimer.<sup>9</sup> Por otra parte, en un reciente estudio de asociación poblacional, se observó que existía relación entre la presencia del alelo T y la enfermedad de Alzheimer, haciéndose más fuerte en presencia de valores séricos de vitamina B<sub>12</sub> por debajo de la mediana, en pacientes sin el alelo  $\epsilon$ 4 y en aquellos con hiperhomocistinemia.<sup>10</sup> Wang y colaboradores informaron asociación significativa con el polimorfismo C677T incluso en pacientes sin apoE  $\epsilon$ 4.<sup>11</sup>

En el más reciente metaanálisis de la enfermedad de Alzheimer se aplicó una estrategia electrónica para que el análisis de datos pudiera continuarse aun después de la publicación del mismo. El grupo de investigadores del *Massachusetts General Hospital* y la *Harvard University* establecieron el *AlzGene*, una base electrónica que recopila los estudios donde se vinculan polimorfismos con la enfermedad de Alzheimer. Dentro de los datos publicados se observa que el polimorfismo A1298C del gen MTHFR tiene una *odds ratio* superior a 1.25. Debido a que su análisis se basó en un mínimo de tres estudios positivos para el polimorfismo, se puede esperar que la asociación sea fidedigna.<sup>8</sup> En colaboración con el *Alzheimer Research Forum*, los datos de este metaanálisis están disponibles al público y se actualizan periódicamente según los nuevos informes (<http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene/default.asp>).

Las investigaciones que han informado asociación con los polimorfismos del gen MTHFR parecen provenir solo de la región oriental (Corea, China e Irán), y por el contrario estudios en población norteamericana, inglesa, judía, alemana e italiana, por ejemplo, no han señalado dicha asociación, lo cual podría deberse a diferencias étnicas.<sup>10</sup>

En un novedoso estudio, Wang y colaboradores exploraron en tejido cerebral y linfocitos los patrones de metilación de genes previamente señalados como importantes en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente analizaron la metilación de promotores de genes importantes en la maquinaria epigenética que podrían servir como marcadores globales de una alteración en la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con la distancia de Euclides o la diferencia de metilación absoluta entre grupos, se determinó que los siguientes genes presentaban patrones de metilación anormal: PSEN1, apoE, TFAM (factor A de transcripción mitocondrial), DNMT1 y MTHFR. Sin embargo, la varianza interindividuos fue baja. Por otra parte, la varianza interindividual en las islas de CpG de promotores fue amplia para dos genes: DNMT1 y MTHFR. Los autores consideraron que esto podría deberse a un aumento de cambios epigenéticos o que los epigenomas estuvieran ya en un avanzado nivel de anormalidad desde temprana edad debido a la influencia de factores ambientales.<sup>12</sup>

## El gen MTHFR en México

Existen estimados no oficiales de que 35% de la población mexicana mayor de 65 años padece enfermedad de Alzheimer, es decir aproximadamente 2 millones de mexicanos. En nuestro país no contamos con investigaciones que hayan intentado relacionar la enfermedad de Alzheimer con el metabolismo de los folatos. Sin embargo, sí disponemos de estudios de la prevalencia de los polimorfismos del gen MTHFR. Este gen ha sido asociado en diferentes grupos poblacionales a lo largo del país intentando relacionarlo con distintas patologías como defectos del cierre del tubo neural, preclampsia, cáncer, trombofilias, leucemias, enfermedades cardiovasculares, entre otras. De acuerdo con un estudio multicéntrico, en México se determinó que uno de cada tres mexicanos presenta la variante termolábil de la enzima.<sup>13</sup> En un informe más reciente donde se compararon las prevalencias de dos polimorfismos del gen MTHFR (C677T y A1298C) en poblaciones de México, África Oriental, Francia e Italia, se registró que México presentaba la mayor prevalencia de los alelos C677T y 677TT, así como la menor prevalencia de las variantes de A1298C y 1298CC. Sin embargo, no se encontró una asociación entre la mayor prevalencia de la variante termolábil y el déficit de folatos, por el contrario, la población mexicana estudiada presentó los niveles más altos.<sup>14</sup> En cuanto a la población yucateca se ha estimado que el genotipo C677T se encuentra dentro de los más altos en grupos étnicos del país, rebasando 50%.<sup>4</sup> Yucatán también informa baja prevalencia (10%) del alelo 1298C.<sup>5</sup>

## Nutrigenómica, Alzheimer y el gen MTHFR

La secuenciación del genoma humano y los avances tecnológicos que permiten el análisis de grandes cantidades de información compleja, como la bioinformática y los microarreglos, han llevado al inicio de la "era posgenómica".<sup>1</sup> En México, con el establecimiento de la medicina genómica por medio del Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen) se ha iniciado el reto de la investigación médica en el área genómica. Dentro de los proyectos prioritarios del Inmegen se encuentra la nutrigenómica.<sup>15</sup> La genómica nutricional o nutrigenómica se refiere al análisis prospectivo de la interacción del genoma con los elementos de la dieta y cómo el resultado de esta relación modifica el metabolismo celular generando cambios en los perfiles metabólicos que pueden estar asociados con la susceptibilidad y riesgo de desarrollar enfermedades comunes.<sup>1</sup>

Nuestra población mexicana se compone de la mezcla de más de 65 grupos étnicos y es por ello que los resultados preliminares del proyecto del mapa de haplotipos y diversidad genómica mexicana indican rasgos propios de grupos amerindios.<sup>16</sup> Como ya fue mencionado, al parecer el riesgo de enfermedad de Alzheimer solo se presenta en grupos orientales, sin embargo, la heterogeneidad de nuestro pueblo (incluyendo ancestros orientales que cruzaron el estrecho de Bering y poblaron Mesoamérica) requiere del estudio por medio de las herramientas genómicas para determinar

si la alta prevalencia de polimorfismos del gen MTHFR imponen algún riesgo en determinados grupos poblacionales de nuestro país.

Respecto al polimorfismo C677T, la mutación puntual resulta en la sustitución de una valina por alanina en la posición 222, incrementando la  $K_m$  por FAD, con una subsecuente reducción en la actividad enzimática descrita. De acuerdo con la cinética de Michaelis-Menton, esta alteración en la  $K_m$  puede ser compensada mediante dietas ricas en folatos o suplementación con ácido fólico,<sup>17</sup> por lo que en condiciones de adecuada ingesta de folatos, las concentraciones de homocisteína sérica son independientes del C677T o 677TT.<sup>18</sup> De acuerdo con el estudio de Gueant-Rodríguez, nuestra población presentó los niveles más elevados de folatos séricos, sin embargo, cabe mencionar que el universo del cual derivó tal resultado estuvo constituido por residentes de la ciudad de México, en los cuales se esperaban resultados de esta naturaleza. Ignoramos la calidad nutricional (en cuanto a folatos) de nuestra población, en especial la ubicada en áreas rurales y en situación de pobreza o extrema pobreza, por lo que resultaría interesante realizar protocolos nutrigenómicos para determinar no solo el estado nutricional, sino cómo se relaciona con el perfil de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer y otras entidades clínicas vinculadas con el metabolismo de los folatos y el gen MTHFR.<sup>1,18</sup>

## Conclusiones

Los polimorfismos del gen MTHFR ofrecen un potencial blanco nutrigenómico en población mexicana no solo para enfermedades neuropsiquiátricas sino para todas las entidades clínicas en las que se han vinculado los polimorfismos de este gen. Debido a la alta prevalencia del genotipo C677T, es probable que éste se asocie con la enfermedad de Alzheimer, ya sea suficiente o solamente necesario para el desarrollo de la enfermedad. Con la incorporación de las herramientas genómicas al estudio de las enfermedades será más factible entender el papel de estos polimorfismos en las patologías del sistema nervioso central.

## Referencias

1. Xacur-García F, Castillo-Quan JI, Hernández-Escalante VM, Laviada-Molina H. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. *Rev Med Chile* 2008;136:1465-1472.
2. Castillo-Quan JI, Herrera-González A, Pérez-Osorio JM. Insulin-cortisol interaction in depression and other neurological diseases: an alternative hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:854-855.
3. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26:137-146.
4. González-Herrera L, García-Escalante G, Castillo-Zapata I, Canto-Herrera J, Ceballos-Quintal J, Pinto-Escalante D, et al. Frequency of the thermolabile variant C677T in the MTHFR gene and lack of association with neural tube defects in the State of Yucatan, Mexico. *Clin Genet* 2002;62:394-398.
5. González-Herrera L, Castillo-Zapata I, García-Escalante G, Pinto-Escalante D. A1298C polymorphism of the MTHFR gene and neural tube defects in the state of Yucatan, Mexico. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:622-626.
6. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
7. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:195-201.

8. **Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE.** Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
9. **Keikhaee MR, Hashemi SB, Najmabadi H, Noroozian M.** C677T methylenetetrahydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease in Iranian population. *Neurochem Res* 2006;31:1079-1083.
10. **Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Shin HY, et al.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of Alzheimer's disease in Koreans. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;3:454-459.
11. **Wang B, Jin F, Kan R, Ji S, Zhang C, Lu Z, et al.** Association of MTHFR gene polymorphism C677T with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2005;27:23-27.
12. **Wang SC, Oelze B, Schumacher A.** Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2008;3:e2698.doi:10.1371/journal.pone.0002698.
13. **Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE.** High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab* 1999;68:461-467.
14. **Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, et al.** Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr* 2006;83:701-707.
15. **Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S.** Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead. *Genome Res* 2008;18:1191-1198.
16. Instituto Nacional de Medicina Genómica, México. Avances del proyecto de diversidad genómica de la población mexicana. Disponible en URL: [http://www.inmegen.gob.mx/images/stories/noticias/2008/pdf/diversidad\\_genomica.pdf](http://www.inmegen.gob.mx/images/stories/noticias/2008/pdf/diversidad_genomica.pdf) (Revisado: Julio, 2008).
17. **Gillies PJ.** Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003;103:S50-S55.
18. **Huh HJ, Chi HS, Shim EH, Jang S, Park CJ.** Gene-nutrition interactions in coronary artery disease: Correlation between the MTHFR C677T polymorphism and folate and homocysteine status in a Korean population. *Thromb Res* 2006;117:501-506.