



El Hombre y la Máquina

ISSN: 0121-0777

maquina@uao.edu.co

Universidad Autónoma de Occidente

Colombia

Montoya Villegas, Julio César; Satizábal Soto, José María; García Vallejo, Felipe; Sánchez Gómez, Adalberto

Perspectiva y comprensión bioquímica del síndrome de Down  
El Hombre y la Máquina, núm. 30, enero-junio, 2008, pp. 118-129  
Universidad Autónoma de Occidente  
Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47803011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Perspectiva y comprensión bioquímica del síndrome de Down



JULIO CÉSAR MONTOYA VILLEGAS \*  
JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO \*\*  
FELIPE GARCÍA VALLEJO \*\*\*  
ADALBERTO SÁNCHEZ GÓMEZ \*\*\*\*

## Resumen

El síndrome de Down (SD) es una alteración cromosómica numérica consistente en un cromosoma 21 extra o una porción del mismo en el complemento normal de un individuo, convirtiéndose en la causa genética más común de retardo mental en humanos con una incidencia de 1/600 – 1/1.000 nacidos vivos lo que genera una gran carga para el sistema de salud y condiciona en alto grado el desarrollo y atención de estos niños. La etiología embriológica del SD es principalmente debida a la no disyunción del cromosoma 21 durante la división meiótica I materna, evento cuya naturaleza molecular no se ha aclarado plenamente. La única variable aceptada en todo el mundo relacionada con la aparición de este síndrome es

\* Magíster en Bioquímica, PhD (C) en Ciencias Biomédicas. Profesor Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Occidente. Profesor Facultad de Salud, Universidad del Valle. [jcmontoya@uao.edu.co](mailto:jcmontoya@uao.edu.co)

\*\* Médico, Magíster en Bioquímica. Profesor Facultad de Salud, Universidad del Valle. [josemariasatizabal@yahoo.es](mailto:josemariasatizabal@yahoo.es)

\*\*\* Doctor en Bioquímica Director Laboratorio de Biología Molecular y Patogénesis. Profesor Facultad de Salud, Universidad del Valle. [labiomol@gmail.com](mailto:labiomol@gmail.com)

\*\*\*\* Doctor en Genética. Profesor Facultad de Salud, Universidad del Valle. [asanchez6911@yahoo.com](mailto:asanchez6911@yahoo.com)

la edad materna y recientemente se ha planteado que dentro de las posibles causas estudiadas están los defectos en el metabolismo del ácido fólico, principalmente los debidos a errores congénitos en los genes que codifican las enzimas metilentetrahidrofolato-reductasa MTHFR y metionina sintetasa reductasa MTRR. La presente revisión muestra los estudios realizados en la última década, donde se observa una asociación entre concentraciones elevadas de homocisteína total en plasma e hipometilación y el incremento del riesgo de tener hijos con SD.

#### Palabras clave

Síndrome de Down, hiperhomocisteinemia, hipometilación.

#### Abstract

Down Syndrome (DS) is a chromosomal aberration where 21 chromosome is total or partial duplicate. DS is a common cause for mental retardation and its prevalence in general population is 1/600 to 1/1000 in live borns becoming an important resource spending cause to national public health programs. Embryonary ethiology of DS is associated to non chromosomal disjunction at meiosis I on maternal gametes. However, molecular explanation for this phenomenon is not known. The only epidemiological factor accepted for DS is maternal age. Currently, several research groups have proposed metabolic errors on Folate cycle as a possible factor associated to DS specially genetic mutation on Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR). This review shows currently literature in this topic and proposed an association between high levels of plasmatic homo-

cysteine and hypomethylation as a risk factor for DS.

#### Key words

Down Syndrome, Hyperhomocysteinemia, Hypomethylation.

#### Introducción

Las anomalías congénitas están entre las cinco primeras causas de mortalidad en menores de un año en varios países en desarrollo. Los países latinoamericanos, en los que la mortalidad infantil ha caído por debajo de 50/1.000, las anomalías congénitas ocupan el tercer puesto y han adquirido significación como problema de salud pública (García *et al.*, 2003). Al analizar 56 causas de mortalidad infantil en Colombia, las anomalías congénitas que se encontraban en el séptimo lugar en la década de 1970 suben al cuarto lugar en la década de 1980 y al tercer lugar en 1994. (Medina *et al.*, 1999). En los países desarrollados son la primera o segunda causa de mortalidad infantil y específicamente en Estados Unidos desde 1988 es la primera causa, seguida de las condiciones relacionadas con la prematuridad y el síndrome de muerte súbita (García *et al.*, 2003).

Un estudio realizado en el Instituto Materno Infantil de Bogotá analizó 5.686 nacimientos (5.597 vivos y 89 muertos) correspondientes a dos series realizadas entre los meses de octubre de 1997 y abril de 1998 y de julio a noviembre de 2000, donde se detectaron anomalías congénitas en 4.4% de los recién nacidos vivos y en 7.8 % de los mortinatos, y en general las frecuencias calculadas fueron muy semejantes a las de otros estudios del país y del exterior (García *et al.*, 2003).

Dentro de las anomalías congénitas se encuentra el síndrome de

Down (SD), que es una alteración cromosómica numérica, consistente en un cromosoma 21 extra y es la causa genética más común de retardo mental en humanos con una incidencia de 1/600 – 1/1.000 nacidos vivos (Hobbs *et al.*, 2000). El nombre de esta patología deriva del doctor Langdon Down, quien la describió por primera vez en el Clinical Lecture Reports of the London Hospital en 1866, pero su causa cromosómica se estableció solo en 1959 por Lejeune y sus colaboradores en París (Mueller y Young, 2001).

El estudio realizado en el Instituto Materno Infantil de Bogotá para el periodo 1997 -2000 calculó, para el síndrome de Down, una tasa por 10.000 nacimientos de 24.62 (1:406), la cual es bastante elevada comparada con la encontrada en esta misma institución en un estudio realizado entre 1991 -1992, que fue de 14.01. Esta última está más acorde con la reportada por el Eclamc (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) con base en los hospitales de Suramérica durante el periodo 1982-1998 en un total de 3.020.896 nacimientos cuyo resultado fue de 15.82. (García *et al.*, 2003)

Específicamente para Cali, un estudio descriptivo realizado en cinco laboratorios de citogenética a partir de la información de todos los niños nacidos y diagnosticados con SD durante los años 1991 – 1995, se determinó una incidencia de 1.5 por 1.000 nacidos vivos ( 1/650), semejante a lo registrado en otros países como 1/575 de Nazer *et al.*, 1/600 de Collmann & Stoller y 1/700 de Thompson y Thompson en Santiago de Chile, Australia y Estados Unidos, respectivamente, citados por Ramírez y colaboradores en 1996. Existe además una asociación muy importante entre la incidencia de este síndrome y

una edad materna avanzada que pasa de 1 en 1500 a 1 en 30 cuando la madre cuenta 20 y 45 años respectivamente. Adicionalmente es importante señalar que la trisomía 21 constituye el 5% de las anomalías cromosómicas presentes en los abortos espontáneos y el 80% de las madres que poseen esta trisomía tienen interrupción espontánea del embarazo., lo que se ha confirmado al comparar la incidencia de este síndrome en el momento de efectuar el análisis de las muestras de vellosidades coriónicas (10–11 semanas), en la amniocentesis (16 semanas) y al final del embarazo, lo que muestra en todas las edades mayor proporción mediante el primer tipo de diagnóstico (Mueller y Young, 2001).

En Colombia nacen cada año aproximadamente 1.600 niños con síndrome de Down y con base en la incidencia de este síndrome y la proyección de nacimientos para la ciudad de Cali (Tabla 1), se estima que en el año 2008 nacerán en la ciudad aproximadamente 50 niños, que ocasiona para el individuo, la pareja y la comunidad en general un gran problema no solo de tipo psicoafectivo sino económico.

Tabla 1. Total de nacimientos en Santiago de Cali durante el periodo 2004-2006

Nacidos vivos	2004	2005	2006
I semestre	18.856	18.050	14.950
Total año	37.647	37.092	35.667

Fuente: Base de Datos de registro de nacimientos. Secretaría de Salud Pública del Municipio.

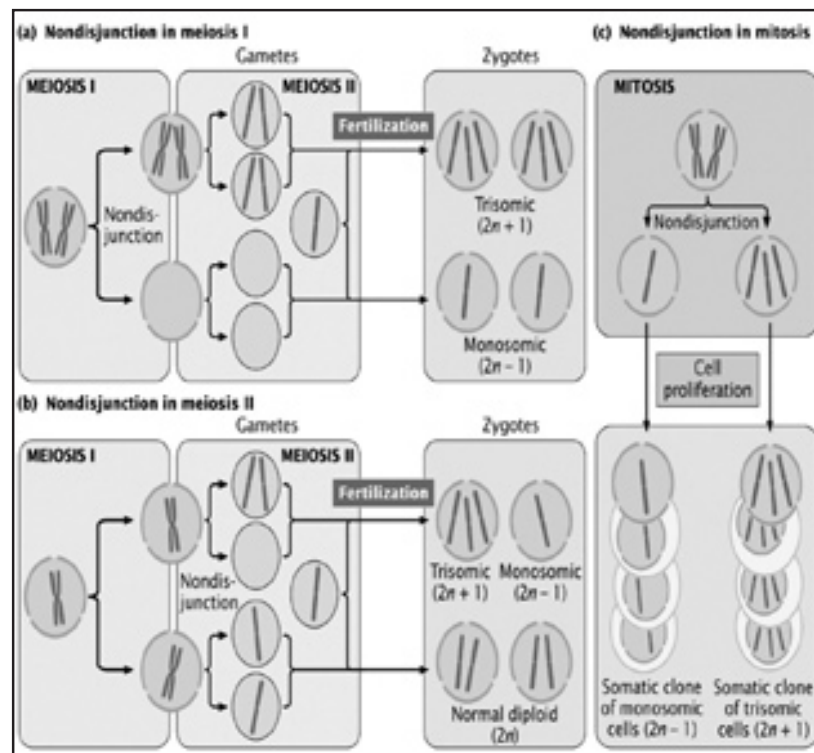
### Bases moleculares de la no disyunción en síndrome de Down

El exceso del material genético presente en el cromosoma 21 produce unas características fenotípicas especiales que se observan en los pacientes y consisten sobre todo en retardo mental, cara aplanada, ojos mongoloides, hipertelorismo, puente nasal ancho y bajo, lengua

grande, orejas de implantación baja, braquidactilia y línea simiesca. Además, cerca del 40% presentan cardiopatía congénita. (Ramírez *et al.*,1996 ). Los niños afectados muestran un amplio rango de habilidad intelectual con unos cocientes intelectuales que van de 25 a 75. Su comportamiento social se encuentra relativamente bien desarrollado y la mayoría de los niños son felices y muy afectivos. La estatura de los adultos está alrededor de los 150 cm y en ausencia de una alteración cardíaca severa, que conduce a la muerte en el 15% - 20% de los casos, la esperanza de vida es buena. La mayoría de los adultos afectados desarrollan la enfermedad de Alzheimer en la última parte de su vida, posiblemente a causa de un efecto de dosis génica puesto que el *locus* para el gen de la proteína precursora amiloide se encuentra en el cromosoma 21 (Mueller y Young, 2001).

Existe cierta evidencia de que hay una “región crítica” para el síndrome de Down (DSCR) en el extremo distal del brazo largo (21q22) ya que los niños con trisomía para esta región generalmente tienen los aspectos faciales típicos del síndrome. El cromosoma 21 es “pobre en genes” con una elevada proporción de secuencias AT en relación con las secuencias GC.(Mueller y Young, 2001).

En la mayoría de los casos (95%) esta alteración se produce por una no disyunción durante la meiosis I de la madre y aumenta el riesgo para que se den estos errores a medida que aumenta la edad materna. Hay otro grupo de pacientes que presentan translocación (3.0%) o mosaicismo (2.0%) que se pueden deber a errores estructurales heredados o a alteraciones directas del cigoto respectivamente. (Hernández,1996; Clarkson,2004 ; Mueller y Young, 2001).



Esquema de una no disyunción meiótica

Adaptado de *Genetics* Pierce, 2005

La causa de la no-disyunción no se conoce bien. La explicación más favorable es el efecto del envejecimiento del ovocito primario, que puede permanecer quiescente más de cincuenta años; así que es posible que este intervalo tan largo entre la propia meiosis y su eventual finalización sea el motivo por el cual existe un claro incremento de esta anomalía cromosómica en los hijos de madres mayores. Se ha sugerido que los efectos ambientales acumulados sobre los ovocitos primarios durante la fase de dictiotene pueden dañar la formación del huso celular y de mecanismos reparadores, debido a lo cual aumenta la predisposición a la no disyunción (Mueller y Young, 2001).

Recientemente Lamb y colaboradores examinaron los patrones de recombinación en 400 casos de trisomía 21 agrupados por edad materna y encontraron que en la no disyunción de esta trisomía actúan múltiples factores, unos que son dependientes de la edad materna

y otros que son independientes de la misma. Este trabajo muestra que en 34% de las madres jóvenes comparadas con el 10% de madres de mayor edad, la maquinaria meiótica funciona perfectamente excepto cuando se producen intercambios en configuraciones más susceptibles (intercambios cercanos al centrómero y telómero). En las madres de mayor edad, por el contrario, la maquinaria meiótica va acumulando los efectos de factores ambientales y los relacionados con la edad y se hace más predispuesta a errores no relacionados con los patrones de recombinación. (Lamb *et al.*, 2005)

En el anterior sentido, un estudio de Lamb y Hassold en trisomías estudiadas en los cromosomas 15, 16, 18, 21 y sexuales identificaron las siguientes formas de alteración en la recombinación:

- a) Para algunas condiciones, especialmente en la meiosis que da lugar a la trisomía 21, falla la producción de intercambios entre los homólogos, por lo que estos se comportan como independientes. Así, si van los dos al mismo polo se producirá un gameto con un exceso y otro gameto con un defecto, y si van a polos diferentes el resultado sería normal.
- b) Se observó que las trisomías 16 y 21 ocurren frecuentemente porque los intercambios cromosómicos pueden suceder pero en una posición subóptima, en la parte más distal del cromosoma.
- c) La trisomía 21 y la de los cromosomas sexuales también aparecen cuando los intercambios ocurren muy cercanos al centrómero (pericentroméricas).

La razón de la ocurrencia de estos sucesos no se conoce con claridad, pero se considera que posiblemente la recombinación distal

es insuficiente para mantener unidos a los cromosomas homólogos hasta la anafase I, mientras que las recombinaciones pericentroméricas refuerzan la unión e impiden la separación de los homólogos en la anafase I. (Savage *et al.*, 1998).

### Metabolismo del folato

El ácido fólico (AF), que se conoce también como folato o folacina, es una vitamina perteneciente al complejo B y se encuentra en el jugo de naranja y en otros cítricos, los vegetales con hojas verdes, los frijoles, la habichuela, el maní, las lentejas y los productos de granos enteros, entre otros, los cuales están presentes en forma de poliglutamatos (Gallo *et al.*, 1998). Su estructura consta de un núcleo de pteridina y de ácido para-amino benzoico, ligados a uno o varios residuos de ácido glutámico (Mckee y Mckee 2003). Una vez absorbido por el cuerpo, el AF se convierte mediante la dihidrofolatorreductasa en la forma biológicamente activa, el ácido tetrahidrofólico (THF). Las unidades de carbono que transporta el THF (es decir grupos metilo, metileno, metenil y formil) están unidas al N5 y/o N10 del anillo de pteridina (Figura 1).

El ácido fólico es esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos y además tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, necesario para el proceso de morfogénesis (James *et al.*, 1999, Hobbs *et al.*, 2000). La Figura 2 muestra que estas dos funciones principales del metabolismo del folato se cruzan en la reacción catalizada por la metionina sintasa (MS o MTR), que es dependiente del folato y de la vitamina B12; así, por una parte produce THF para la síntesis del nucleótido precursor de ADN y al mismo tiempo regenera metionina desde la homocisteína para las reacciones de metilación

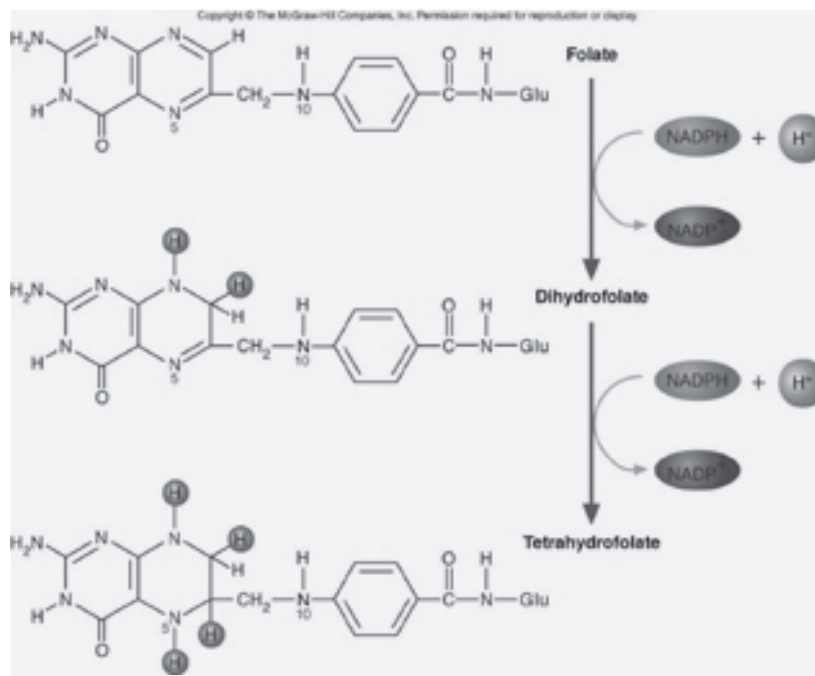


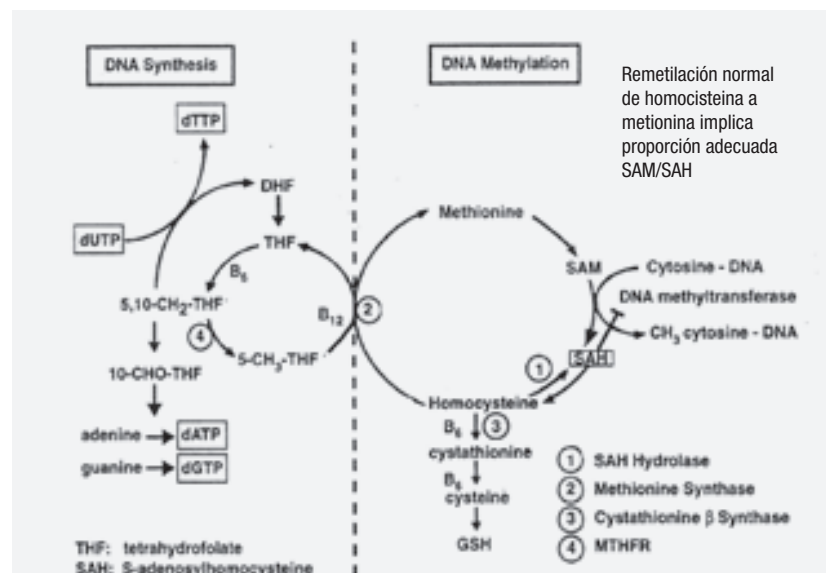
Figura 1. Vía de transformación del folato. Tomado de Bioquímica de Mckee y Mckee, 2003.

celular. Es importante destacar que la metionina sintasa reductasa MTRR es la que mantiene los niveles adecuados de metilcobalamina II, cofactor de la MS.

Por la acción de la enzima metilentetrahidrofolatorreductasa MTHFR se logra que el metabolito 5,10 metilentetrahidrofolato (5,10 MTHF), se transforme en 5 metiltetrahidrofolato (5 MTHF), y a su vez éste dé lugar al THF. Esta cascada de reacciones garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína y logra la formación de la metionina y de la S adenosil metionina (SAM), el mayor donante de metilo intracelular (James *et al.*, 1999; Mckee y Mckee 2003). De modo que la actividad de la enzima MTHFR determina la magnitud en que los derivados del folato son encaminados a una u otra vía, es decir, hacia la síntesis de ADN (parte izquierda de la Figura 2) o a la metilación celular (parte derecha de la Figura 2).

De otro lado en la síntesis de ADN, con la conversión del deoxiuridiltrifosfato (dUTP) en deoxitimidiltrifosfato (dTTP), se logran niveles elevados de dihidrofolato (DHF), que se incorpora al ciclo, transformándose en tetrahidrofolato (THF) metabólicamente activo (James *et al.*, 1999; Froost *et al.*, 1995, Hobbs *et al.*, 2000) (Figura 2).

Figura 2. Metabolismo del ácido fólico. Adaptado de Hobbs C. *et al.*, 2000



Remetilación normal de homocisteína a metionina implica proporción adecuada SAM/SAH

La Figura 2 también muestra que la homocisteína es el punto de inserción de dos vías metabólicas: la transulfuración o conversión de metionina en sulfato y la remetilación de la homocisteína de nuevo en metionina.

Es importante destacar que el déficit de AF puede estar condicionado a factores genéticos y/o ambientales; así, para que existan niveles adecuados de este metabolito debe ocurrir una interacción fisiológica gen-ambiente. Entre los factores ambientales podemos mencionar la administración de medicamentos (por ejemplo las drogas anticonvulsivantes que inhiben la enzima dihidrofolato reductasa), el déficit de AF por una cirugía gástrica, el síndrome de mala absorción intestinal, la desnutrición, o simplemente por la no ingestión de sus principales fuentes alimenticias (Lardoeyt *et al.*, 2005).

Mutaciones en los genes responsables de la codificación de algunas de las enzimas que participan en el metabolismo del AF propician que se remetile la homocisteína con menos eficiencia, y por tanto exista una hiperhomocisteinemia y una reducción en la síntesis de metionina (James *et al.*, 1999). Esta hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo importante a padecer enfermedad cardiovascular, el embarazo y la salud fetal, ya que puede originar defectos del tubo neural, abortos repetitivos, desprendimiento prematuro de la placenta y preeclampsia (Froost *et al.*, 1995, Córdoba *et al.*, 1998. Recientemente este aumento de niveles plasmáticos de homocisteína se ha asociado con un incremento del riesgo para tener descendencia con trisomía 21 (James *et al.*, 1999).

Uno de los factores genéticos que podrían estar asociados con este riesgo incrementado es el polimorfismo del gen que codifica

para la enzima MTHFR, en la cual existe una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 (C677T), que produce el cambio de alanina por valina en la proteína. Como consecuencia existen tres posibles genotipos: C/C, con un 100% de actividad enzimática (genotipo normal); C/T, con un 35% de actividad enzimática (heterocigótico); y T/T con un 70% de reducción de la actividad enzimática (James *et al.*, 1999). La detección de niveles elevados de homocisteína en sangre en madres con genotipo para la enzima MTHFR C677T sugiere la participación de otros polimorfismos como factores de riesgo (Lardoeyt *et al.*, 2005; Hobbs *et al.*, 2000; Rosenblatt, 1999); y son:

- Sustitución de adenina por guanina en la posición 66 (A66G) del gen que codifica la enzima metionina sintetasa reductasa (MSR o MTRR).
- Sustitución de adenina por citosina en la posición 1.298 (A1298C) del gen que codifica para la enzima MTHFR.
- Sustitución de adenina por citosina en la posición 2.756 (A2756C) del gen que codifica para la enzima MSR.

Un estudio reciente coordinado por ICBD (Internacional Center on Birth Defects) caracterizó mediante tamizaje del polimorfismo C677T del gen de la MTHFR, 7.130 recién nacidos de 16 diferentes regiones del mundo sin incluir Suramérica, y encontró que la combinación alélica TT varía entre el 3% y el 32%, lo que demuestra una alta variación de la misma entre grupos étnicos (Wilcken y col., 2003). Una de cada siete personas de la población presenta este polimorfismo (C/T o T/T), por lo que se requiere un incremento en la administración de AF sintético o natural para mantener remetilación normal de homocisteína a metionina y lograr una adecuada proporción

de S adenosil metionina/S adenosil homocisteína (SAM/SAH). (James *et al.*, 1999, Bailey y Gregory, 1999). Específicamente un estudio realizado en 102 individuos en Colombia determinó la frecuencia del alelo T en la posición 677 del gen de la MTHFR con un valor de 0.51 para individuos con niveles de homocisteína normal y de 0.71 para individuos con hiperhomocisteinemia (Bermúdez *et al.* 2006).

### **Hiperhomocisteinemia e hipometilación y su impacto en síndrome de Down**

En los últimos años algunos estudios han mostrado una asociación entre concentraciones elevadas de homocisteína total en plasma y ciertos problemas de salud, incluyendo defectos congénitos como la trisomía 21, pero en algunos casos los resultados son contradictorios. (Martínez-Frías *et al.*, 2006; James *et al.*, 1999; Chadeaux-Vekemans *et al.*, 2002; Hobbs *et al.*, 2000; Stuppia *et al.*, 2002). La regulación del metabolismo de la homocisteína es compleja y depende de múltiples cofactores, incluyendo folato, piridoxina y vitamina B12 (Isotalo *et al.*, 2000). Deficiencias de los cofactores, vitaminas y las enzimas pueden contribuir a hiperhomocisteinemia; la deficiencia del folato fue su causa principal.

Como se mencionó anteriormente, el metabolismo del AF es esencial en la metilación celular normal y deficiencia *in vivo* de la relación folato / metilos ha sido asociada con metilación anormal de DNA. (Balaghi y Wagner, 1993). Estudios experimentales y clínicos han demostrado que el fenómeno de la no-disyunción está asociado a una inestabilidad cromosómica, y ella está relacionada con una hipometilación del ADN. En un experimento realizado con células de plantas y animales, donde se indujo una hipometilación del ADN

tratándolo con 5-azacitidina, se observó inestabilidad cromosómica y aneuploidías. (Leyton *et al.*, 1995; Harrison *et al.*, 1983).

La epigenética es el análisis de los cambios heredables diferentes de aquellos ocurridos en la secuencia del ADN que son producidos por dos diferentes modificaciones del ADN y la cromatina: Metilación del ADN en las citosinas y modificaciones postranscripcionales de las histonas que incluyen metilación, acetilación, fosforilación y sumolización. Los mecanismos epigenéticos son mediados tanto por la modificación química del mismo ADN como por modificaciones de las proteínas que están íntimamente asociadas para formar la cromatina celular. (Domínguez *et al.*, 2008).

La metilación modifica ADN genómico sin alterar la secuencia primaria (modificación epigenética), pero también contribuye a modificaciones funcionales relevantes de ARN, fosfolípidos, proteínas, y la síntesis de neurotransmisores. La metilación en mamíferos ocurre en la citosina de los dinucleótidos de CpG y se ha propuesto que juega un papel fundamental en la estabilidad genómica y regulación de la función de los genes. La metilación no está igualmente distribuida en el genoma, es bastante alta en la heterocromatina y notable su ausencia en regiones ricas en CpG, llamadas islas CpG., las cuales comúnmente contienen regiones promotoras de genes y su estado de desmetilación correlaciona con actividades de transcripción. Cuando estas islas CpG, asociadas a promotores se metilan, la transcripción es suprimida irreversiblemente, como en el remarcado de genes por improntas (“imprinted genes”) e inactivación del cromosoma X. (Van den Veyver, 2002).

Muchas de las enfermedades humanas tienen una causa epigené-

tica. En una célula enferma se pierde el perfecto control de la metilación del ADN, de las modificaciones de las histonas, del remodelamiento de la cromatina y de la síntesis de los micro RNA. Los descubrimientos más trascendentales se hicieron inicialmente en cáncer; sin embargo, comienzan a existir evidencias cada vez más fuertes sobre la caracterización de epigenomas alterados en neuropatologías, enfermedades cardiovasculares y en inmunopatologías humanas. (Santos-Reboucas, 2007; Domínguez *et al.*, 2008.).

Hay evidencia de estudios *in vivo* e *in vitro*, la mayoría en cáncer, que la variación de los niveles dietarios de AF puede alterar la metilación del ADN y la expresión de genes. Así que variaciones en la metilación están asociadas con envejecimiento, aterosclerosis, desórdenes inflamatorios crónicos, variaciones en la expresión de genes durante el desarrollo y riesgo para defectos congénitos. (Van den Veyver, 2002).

Sobre las bases de la evidencia que el metabolismo anormal del folato puede conducir a una hipometilación del DNA y segregación anormal de cromosomas, James y col. en 1999 sugirieron por primera vez que la mutación del gene MTHFR C677T puede ser considerado como factor de riesgo para la no disyunción meiótica en madres jóvenes con hijos con SD, para lo cual evaluaron en 16 estados de Canadá la frecuencia de este gen en 57 madres con hijos con este síndrome (James *et al.*, 1999). El estudio mostró que los genotipos C/T y T/T pueden predisponer una metilación aberrante del ADN y un incremento del riesgo de la no disyunción meiótica, elevándose este riesgo 2,6 veces de tener descendencia afectada, y según sea la mutación este riesgo podría incrementarse a 3,2 (James *et al.*, 1999 ; Cavalli *et al.*, 2003).

En el año 2000 Hobbs y colaboradores evaluaron en Arkansas las frecuencias de MTHFR C677T y MTRR A66G en muestras de 157 madres con hijos con SD comparados con 144 madres. Los resultados son consistentes con las observaciones preliminares de James en 1999 y mostraron un OR de 1.91 veces de mayor prevalencia entre madres con hijos con SD. Además, los homocigotos del polimorfismo MTRR A66G estaban independientemente asociados y presentaban un incremento del riesgo de 2.57 veces. La presencia combinada de ambos polimorfismos estuvo asociada a un mayor riesgo de SD que la presencia de cada uno por separado con un OR de 4.08 (Hobbs *et al.*, 2000.).

En Dinamarca analizaron MTHFR C677T y MTRR A66G en muestras de 181 madres con hijos con SD y no encontraron diferencias en la frecuencia del alelo C677T estableciéndose 27.7%, 29.8% y 29.0% en las madres con hijos con SD, los padres y las madres control, respectivamente. Las frecuencias para el alelo A66G fue de 55.3% y 53.7% para las madres y los padres respectivamente (Petersen, 2001).

Chadefaux y colaboradores reportaron en el 2002 un estudio realizado con una cohorte de 85 mujeres que tuvieron aborto del feto con cariotipo confirmado para trisomía 21 y no encontraron diferencias en las frecuencias de los tres grupos del polimorfismo MTHFR (C/C, C/T, T/T) entre madres con fetos con SD y madres control. Aunque es necesario aclarar que la cohorte de James estudia sólo madres con hijos nacidos con SD, Chadefaux estudia todos los casos de SD (Chadefaux *et al.*, 2002).

En este mismo año un estudio realizado en Italia entre 112 madres control y 64 madres de niños con SD encontró alta incidencia del alelo mutante T en los controles

(48.2%) comparado con 44% de las madres con hijos afectados. (Stuppia, 2002).

Adicionalmente en España en el 2004 se realizó un estudio que incluyó 91 madres que tuvieron niños con SD comparado con 90 madres control. Un modelo del estudio analizó el efecto de las mutaciones C677T y A1298C del gen MTHFR y A66G del gen MTRR sobre la homocisteína total plasmática y otro modelo incluyó suministro de AF a la madre durante el tercer trimestre del embarazo. En ambos modelos los resultados fueron esencialmente los mismos, y se encontraron diferencias entre los niveles de homocisteína en los dos grupos de madres. La presencia del polimorfismo MTHFR A1298C afecta significativamente la variabilidad de la homocisteína (Martínez-Frías *et al.*, 2006). Estos autores proponen a la luz de sus resultados y los realizados hasta el presente que los mecanismos por los cuales las alteraciones del metabolismo del folato pueden estar relacionados con el incremento del riesgo de tener hijos con SD son tres:

- Hipótesis relacionada con la viabilidad fetal, puesto que la mayoría (80% – 95%) de las concepciones de trisomía 21 finalizan en abortos espontáneos al inicio del embarazo y las causas que favorecen la supervivencia de algunos de estos fetos trisómicos son desconocidas. Lo que se plantea es que la hiperhomocisteinemia producida por alteraciones de la MTHFR compense la disminución de las concentraciones de homocisteína debido a la acción de la cistationina beta sintetasa (CBS) que se encuentra sobreexpresado en estos fetos y niños con SD por estar localizada en el cromosoma 21.
- Alteraciones en la metilación del ADN. Una de las dos vías

metabólicas del metabolismo de un carbono está involucrada en la formación de SAM, que es el donador de metilos para la mayoría de reacciones de metiltransferasas y metilación de ADN.

- La última está relacionada con la alteración de la segregación de los cromosomas. Se ha observado que la recombinación meiótica (que es esencial para la segregación cromosómica normal) no es igual en todos los cromosomas humanos y que el cromosoma 21 tiene algunas particularidades en la recombinación.

Un estudio realizado entre 1.277 personas sanas de México, este de África (Benin y Togo), Francia e Italia (Sicilia) comparó la asociación de los alelos C677T y A1298C de MTHFR con las concentraciones plasmáticas de homocisteína, folatos y vitamina B-12 y se corroboró la hipótesis de que la interacción gene-nutriente entre el polimorfismo MTHFR C677T y el estatus de folato puede conferir una ventaja selectiva al genotipo homocigoto TT cuando la ingesta dietaria de folato es adecuada (Gueant-Rodríguez, 2006.). El riesgo de tener descendencia con SD se eleva aún más si persiste más de un polimorfismo en un mismo individuo. Este hallazgo fue valorado por el Departamento de Bioquímica de Irlanda, al determinar las variantes C/T o T/T del gen MTHFR y el G/G del gen MSR. (O'leavy *et al.*, 2002; Bosco *et al.*, 2003).

La Tabla 2 muestra una síntesis de los trabajos de tipo epidemiológico caso-control, que se han llevado a cabo en el mundo en los últimos años, buscando asociación entre concentraciones elevadas de homocisteína en las madres y el incremento del riesgo para tener un hijo con SD. Es evidente que

los resultados son contradictorios, lo que implica que es necesario realizar más investigaciones en este sentido, sobre todo en nuestro país, que no ha llevado a cabo ninguna de esta naturaleza.

**Tabla 2:** Estudios realizados sobre polimorfismos y su asociación con el incremento del riesgo para tener hijos con síndrome de Down

Año	Polimorfismo - SNP	Autor	País	Asociación con incremento del riesgo para SD
1999	MTHFR C677 T	James	Canadá	Sí
2000	MTHFR C677C MTRR A66G	Hobbs	USA	Sí
2001	MTHFR C677C MTRR A66G	Petersen	Dinamarca	No
2002	MTHFR C677 T	Chadefaux	Francia	No
2002	MTHFR C677 T MTRR A66G	O'Leary	Dublín	Sí
2002 2003	MTHFR C677C /A1298C MTRR A66G MTR A2756G	Stuppia Bosco	Italia	No No
2004	MTHFR C677 T	Boduroglú	Turquía	No
2006	MTHFR C677C /A1298C MTRR A66G	Martínez Frías	España	Sí

En síntesis, la trisomía 21 (SD) ha sido muy estudiada pero es poco lo que se conoce sobre el origen molecular de ésta y la única variable aceptada en todo el mundo relacionada con la aparición del SD es la edad materna; aunque recientemente se asume que las causas fundamentales están relacionadas con alteración de los mecanismos de recombinación y la asociación de inestabilidad cromosómica por hipometilación del ADN, lo que hace posible considerar que alteraciones del metabolismo de ácido fólico podrían estar relacionadas con la aparición de este síndrome, dado que éste participa tanto en la síntesis como en la metilación del ADN, a través de la vía metabólica de la homocisteína. ●

### Bibliografía

Bailey L.B., Gregory J. 1999. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks, and

impact in folate requirement. *J Nutr.* 129:919-922.

Balaghi M., Wagner C., 1993. DNA methylation in Folate deficiency-use of CpG methylase. *Biochem Biophys Res comun* 193: 1184-1190.

Bermúdez M., Briceño I., Gil F., Bernal J. 2006. Homocisteína y polimorfismos de cistationina B sintasa y metilertetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Médica.* 37:46-52.

Bosco P., Gueant-Rodríguez R.M., Anello G., Barone C., Namour F., Caraci F. 2003. Methionina synthase (MTR) 2756 A-G, polymorphism double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionina synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 121A(3):219-24.

Cavalli P., Bosi A., Bassi D. 2003. Down's syndrome. *Lancet.* 361 (9366):1331-5.

Clarkson Ch., Escobar B.M., Molina P.A., Niño M.M., Soto L., Puerta G. 2004. Estudio cefalométrico en niños con síndrome de Down del Instituto Tobías Emmanuel. *Colombia Médica.* 35 (3 Supl1) 24-30.

Chadefaux-Vekemans B., Coude M., Muller F., Oury J.F., Chabli A., Jais J., Kamoun P. 2002. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in the etiology of Down syndrome. *Pediatr Res* 51:766-767.

Córdoba Porras A., Blanco F., González-Sastre F. 1998. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Química Clínica* 17: 5-18.

Domínguez M.C., Sánchez A., García F. 2008. El epigenoma humano: Hacia una comprensión íntima de la salud y la enfermedad. *Colombia médica* (In press).

Froost P., Blom H.J., Milos R. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 10:111-3.

García H., Salguero G.A., Moreno J., Arteaga C., Giraldo A. 2003. Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Biomédica.* 23:161-72.

Gallo M., Vicente S., Benegas M.M., González A.J. 1998. Prevención de los defectos del tubo neural. *Prog Diagnós Prenat.* 10(4):205-13.

- Gueant-Rodríguez R.S., Gueant J.L., Debard R., Thirion S., Hong L.X., Bromowicki J.P., Namour F., Chabi NW., Sanni Ambaliou, Anello G., Bosco P., Romano C., Amouzou E., Arrieta H.R., Sánchez B.E., Romano A., Herberth B., Guillard J.B., and Mutchinick O.M. 2006. *Am. J Clin Nutr* 83: 701-7.
- Goyette P., Summer J.S., Milos R., Duncan A.H., Roseblatt DS, Mathews RG, Rozen R. 1994. Human methylenetetrahydrofolate reductase: Isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*. 7: 195-200.
- Harrison J.J., Anisowicz A., Gadi I.G., Raffeld M, Sager R. 1983. Azacytidine-induced tumorigenesis of Chef/18 Cells: Correlated DNA methylation and chromosome changes. *Proc Natl Acad Sci*. 80: 6606-10.
- Hassold T.J., Burrage L.C., Chan E.R., Judis L.M., Schwartz S., James S.J., 2001. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction. *Am J Hum Genet* 2:434-9.
- Hernández D., Fisher E.M.C. Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 1996;5:1411-6.
- Hobbs C., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J. 2000. Polymorphisms in genes involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome. *Am J Hum Genet*. 67: 623 - 630.
- Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. 2000. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: An examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 67: 986-990.
- James S.J., Pogribna M., Pogribny P.J., Melnik S., Hine J.R., Gibson B.J. 1999. Abnormal Folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*. 70:495-501.
- Lamb N.E., Hassold T.J. 2004. Nondisjunction - A view from the Ringside. *New Engl. J Med*. 351 : 1931-1934.
- Lamb N.E., Yu K., Shaffer J., Feingold E., Sherman S.L. 2005. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Med. Gen*. 76:91-99.
- Lardoeyt F. R., Tabeada L. N., Torres S. Y., Viñas P. C. 2005. Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de defectos congénitos. *Rev Cubana Med Gen Integr*; 21:1-2.
- Le Clerc D., Wilson A., Dumas R., Gafuik C., Song D., Watkins D., Heng H.H., Rommens J.M., Scherer S.W., Roseblatt D.S., Gravel R.A. 1998. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 95:3059-3064.
- Leyton C., Mergudich D., Torre C. de la Sans J. Impaired chromosome segregation in plant anaphase after moderate hypomethylation of DNA. *Cell Prolif* 1995;28:481-96.
- Martínez-Frías M.L., Pérez B., Desviat L.R., Castro M., Leal F., Rodríguez L., Mansilla E., Martínez-Fernández M.L., Bermejo E., Rodríguez-Pinilla E., Prieto D., Ugarte M., ECEMC Working Group. 2006. Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? *Am J Med Genet Part A* 140A:987-997.
- Mckee T. y Mckee J.R., Bioquímica. La base molecular de la vida. McGraw Hill. Interamericana. España. 2003.
- Medina M.R., Martínez C., Gutiérrez J.A. 1999. Geografía de la mortalidad infantil en Colombia, 1995-1994. Bogotá: Imprenta DANE.
- Monsalve A.M., Londoño I.C., Ocampo J., Cruz D.F., Saldarriaga W., Isaza C. 2007. Distribución geográfica en Cali, Colombia de malformaciones congénitas, Hospital Universitario del Valle, marzo de 2004-febrero de 2005. *Colombia Médica* 38(1).
- Mueller R.F. y Young I.D. Emery's Genética Médica. Marbán Libros, SL. España 2001.
- O'Leavy V.B., Parle-Mc Dermott A., Molloy A.M., Kince P.N., Johnson Z., Conley M., 2002. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 107(2):151-5.
- Petersen M.B., Grigoriadou M., Mikkelsen M., 2001. Polymorphisms in genes in folate metabolism are not maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 69 (suppl). 323.
- Pogribna M., Melnik S., Pogribny I., Chango A., Yi P., James S.J. 2001. *Am J Hum Genet* 69 (1) : 88-95.
- Ramírez R.E., Isaza C., Gutiérrez M.I. La incidencia del síndrome de Down en Cali. *Colombia Médica* 1996; 27 (3-4): 138 - 42.
- Roseblatt D.S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999. 70:429 - 430.
- Santos-Reboucas C.B., Pimentel MM. 2007. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *Eur. J. Hum. Genet*. 15:10-17.
- Savage A., Petersen M., Pettay D., Taft L., Allran K., Freeman S.B., Karadima G., Avramopoulos D., Torfs C., Mikkelsen M., Hassold T.J., Shwrmn S.L., 1998 Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans. *Hum. Mol. Genet*. 7: 1221-1227.
- Stuppia L, Gatta V., Gaspari A.R., Antonucci I., Morizio E., Calabrese G., Palka G. 2002. C677T mutation in the 5,10 MTHFR gene and risk of Down syndrome in Italy. *Eur J Human Genet* 10: 388-390.
- Van den Veyver I.B. 2002. Genetic effects of methylation diets. *Annu. Rev. Nutr*. 22:255-82.
- Wilcken B., Bamforth F., Li Z., Zhu H., Ritvanen A., Redlund M., Stoll C., Alembik Y., Dott S, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S., Scala I., Mutchinick O.M., López M.A., H. de Valle, Hofstra R., Joutchenko L., Kavteladze L., Bermejo E., Martínez-Frías M.L., Gallagher M., Erickson J.D., Vollset S.E., Mastroiacovo P., Andria G., Botto L.D. 2003. Geographical and ethnic variation of the 677 C-T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 40: 619-625.
- Wilson A, Platt R, Wu RK, Leclerc D, Christensen B, Yang HT, Rozen R. 1999. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Gen Metab* 67:317-323.