



Revista Habanera de Ciencias Médicas

ISSN: 1729-519X

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jorge Saíenz, Yasnay; Cuello Almarales, Dany; Almaguer Mederos, Luis E.
Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas
Revista Habanera de Ciencias Médicas, vol. 20, núm. 3, e3303, 2021, Mayo-Junio
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180467416003>

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

UDEM  redalyc.org

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



CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas

Relevance of folate metabolism in neurodegenerative disorders

[Yasnay Jorge Saíenz¹](#) / [Dany Cuello Almarales^{2,3}](#) / [Luis E. Almaguer Mederos^{*2,3}](#)

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Cuello". Holguín, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

³Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lalmaguermederos@gmail.com

Recibido: 15/04/2020. Aprobado: 28/11/2020

Cómo citar este artículo

Jorge Saíenz Y, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(3):e3303. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3303>

RESUMEN

Introducción: Varias enfermedades neurodegenerativas están asociadas a alteraciones en el metabolismo del folato, lo que tiene sustanciales implicaciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas potenciales.

Objetivo: Reflejar la relevancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas, destacando su significación fisiopatológica y clínica, y sus implicaciones terapéuticas.

Material y métodos: Se consultaron las bases de datos especializadas en busca de artículos publicados hasta marzo de 2020. Se emplearon descriptores específicos y operadores booleanos. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos, teniendo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Desarrollo: Fueron identificadas evidencias de asociación entre alteraciones del metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. Se han identificado variantes en genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del folato, y modificaciones en patrones de metilación de ADN, asociadas al riesgo o a la gravedad clínica de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Temblor Esencial y Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Fueron encontradas asociaciones entre enfermedades neurodegenerativas y alteraciones en los niveles de metabolitos del folato, y la frecuencia de micronúcleos. Se han realizado varios estudios observacionales o experimentales que indican que la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y B12, tiene utilidad terapéutica potencial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones: El metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para enfermedades neurodegenerativas. El uso de estrategias dirigidas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato, o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de estas enfermedades.

Palabras Claves:

Ácido fólico, enfermedades neurodegenerativas, epigenómica, inestabilidad genómica, metabolismo.

ABSTRACT

Introduction: Several neurodegenerative disorders are associated with alterations in folate metabolism, having essential physiopathological, clinical and therapeutic implications.

Objective: To assess the relevance of folate metabolism in neurodegenerative disorders, highlighting its physiopathological, clinical and therapeutic significance.

Material and Methods: Specialized biomedical databases were searched for studies published up to March 2020. Descriptors and Boolean operators were used. Advanced search strategy was used for the selection of articles, taking into account the methodological quality and validity of the studies.

Results: Strong evidence of the association between folate metabolism and neurodegenerative disorders were identified. Enzyme-coding genes involved in folate metabolism and epigenetic DNA modifications associated with increased risk or disease severity in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases, Essential Tremor, and Spinocerebellar ataxia type 2 were also identified. Associations between neurodegenerative disorders and altered levels of folate metabolites and the frequency of micronuclei were found. A number of observational and experimental studies have demonstrated that the supplementation with folic acid and vitamin B6 and B12 has therapeutic potential in the context of neurodegenerative disorders.

Conclusions: Folate metabolism is of physiopathological, clinical and therapeutic relevance for neurodegenerative disorders. The use of strategies to normalize folate levels or enzyme cofactors involved in folate metabolism or to reduce homocysteine levels has potential therapeutic applications for these disorders.

Keywords:

Epigenomics, folic acid, genomic instability, metabolism, neurodegenerative disorders.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son cada vez más reconocidas como principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.⁽¹⁾ En este contexto, resulta de vital importancia la caracterización de la fisiopatología molecular de estas enfermedades, con el propósito subsiguiente de identificar biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales.⁽²⁾ En particular, el estudio de la asociación entre enfermedades neurodegenerativas y el metabolismo del folato representa un tema que se investiga con intensidad.^(3,4)

El metabolismo del folato es de gran significación para múltiples procesos fisiológicos a nivel celular. Entre estos se incluyen la síntesis de ácidos nucleicos por medio de la biosíntesis de purinas y timidina, la homeostasis de aminoácidos (glicina, metionina y serina), la regulación epigenética y la defensa antioxidante.⁽⁵⁾ Además, el metabolismo del folato está vinculado a la síntesis de neurotransmisores monoamina por medio de la tetrahidrobiopterina,⁽⁶⁾ lo cual es de particular importancia para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central.

Por medio de estudios observacionales y experimentales, se han establecido nexos entre varios factores vinculados al metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. Estas asociaciones fueron obtenidas a nivel genético por medio del estudio de genes candidatos,^(4,7) a nivel epigenético fundamentalmente en lo relativo a los patrones de metilación de ADN,⁽⁸⁾ a nivel bioquímico por medio de la determinación de los niveles séricos de metabolitos del folato,⁽⁹⁾ a nivel celular a partir del estudio de marcadores de inestabilidad genómica,⁽¹⁰⁾ y a nivel clínico.⁽¹¹⁾

La caracterización del vínculo entre enfermedades neurodegenerativas y el metabolismo del folato ha permitido identificar biomarcadores potenciales de la gravedad clínica y dianas terapéuticas.⁽¹²⁾ Varios ensayos clínicos han sido realizados con el fin de evaluar la efectividad del tratamiento con vitaminas, incluyendo a los folatos, con resultados promisorios.⁽¹³⁾

Aun cuando existen numerosos reportes que vinculan al metabolismo del folato con enfermedades neurodegenerativas, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada. Por tanto, resulta de importancia reunir en un cuerpo teórico las evidencias más actuales que fundamentan la relación entre el metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, el **objetivo** de la presente revisión de la literatura es reflejar la relevancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas, destacando su significación fisiopatológica y clínica, y sus implicaciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

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 utilizados los siguientes criterios de búsqueda, diseñados a partir de términos incluidos en el tesoro DeCs o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesoro MeSH: [neurodegeneración AND folatos] OR, [Enfermedad de Alzheimer AND folatos] OR, [Enfermedad de Parkinson AND folatos] OR, [Esclerosis Lateral Amiotrófica AND folatos] OR, [Temblor Esencial AND folatos] OR, [Enfermedad de Huntington AND folatos] OR, [Ataxia espinocerebelosa AND folatos] OR, [epigenética AND folatos] OR, [metilación AND folatos] OR, [epigenética AND folatos AND neurodegeneración] OR, [micronúcleos AND folatos] OR, [micronúcleos AND folatos AND neurodegeneración]. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante.

Fueron incluidas todas las referencias encontradas, publicadas en revistas nacionales o internacionales y sustentadas en la práctica de revisión por expertos o pares, que describen resultados de estudios transversales, de caso-control, de cohorte, cuasi-experimentales, ensayos pre-clínicos o clínicos, o meta-análisis. Fueron excluidas las referencias con duplicación de resultados. Del total de 157 referencias bibliográficas consultadas fueron incluidas 79, relacionadas con aspectos básicos, clínicos y terapéuticos del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

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. Las limitaciones de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

DESARROLLO

Fundamentos bioquímicos del metabolismo del folato

De modo convencional, “folatos” es un término genérico que hace referencia a un grupo de compuestos que, dadas sus estructuras químicas, forman parte del grupo “B” de las vitaminas hidrosolubles. Los folatos están constituidos por un anillo aromático de 2-amino-4-hidroxi-pteridina unido al ácido para-aminobenzoico (PABA, por sus siglas en inglés) por medio de un grupo metileno (CH₂), y un grupo α -amino de un monoglutamato o poli- γ -glutamato unido al PABA por medio de un enlace amida. El anillo aromático de 2-amino-4-hidroxi-pteridina y el PABA pueden sufrir cambios en su estado redox, mientras que el poli- γ -glutamato impide que el folato atraviese libremente las membranas celulares.⁽¹⁴⁾

Los folatos con poli- γ -glutamato se ingieren regularmente en la dieta formando parte de alimentos de origen natural como las verduras de hojas verdes y las leguminosas, entre otras fuentes. La absorción de estos compuestos ocurre a nivel de las microvellosidades intestinales, siendo imprescindible que inicialmente sufran un proceso de hidrólisis. Este proceso de hidrólisis es catalizado por la glutamato carboxipeptidasa II, que reduce la cola de poli- γ -glutamato a solo tres residuos, así, entonces, permite su entrada al citoplasma celular.⁽¹⁵⁾

Por el contrario, el “ácido fólico”, compuesto sintético que se adiciona a diferentes alimentos fortificados o que se ingiere en forma de suplemento nutricional; presenta un monoglutamato y su absorción parece ocurrir por medio de mecanismos de transporte pasivo.⁽¹⁴⁾ Una vez en el citoplasma celular, el folato monoglutámico es transformado en un cofactor metabólicamente activo, por medio de la adición de una nueva cola de poli- γ -glutamato. Esta cola de poli- γ -glutamato impide la salida de este compuesto al espacio extracelular, y lo convierte en un sustrato más específico para las enzimas involucradas en su metabolismo.⁽¹⁴⁾

El ciclo del folato implica la reducción del anillo de pteridina en la posición del nitrógeno 8 del folato, con la consecuente formación de dihidrofolato (DHF). Al continuar la reducción en el nitrógeno 5 se forma el tetrahydrofolato (THF), siendo esta la forma coenzimática activa. Ambas reacciones son catalizadas por la dihydrofolato reductasa (DHFR). El THF puede ser transformado en metiltetrahydrofolato por medio de la transferencia de carbonos a sus nitrógenos 5 y 10, en una reacción que puede ser catalizada por la serina hidroximetiltransferasa (SHMT1) o por la metilenetetrahydrofolate dehidrogenasa 1 (MTHFD1), depende de la fuente.

El 5,10-metilenetetrahydrofolato resultante de la transformación del THF es convertido en 5-metiltetrahydrofolato, en una reacción catalizada por la metilenetetrahydrofolato reductasa (MTHFR). El 5-metiltetrahydrofolato resultante es utilizado en procesos de transferencia de electrones en el contexto de un conjunto de procesos de biosíntesis, como la síntesis de purinas y pirimidinas y en la remetilación de la homocisteína en metionina, como parte del ciclo de la metionina. La homocisteína también puede obtener un grupo metilo de la betaína, por medio de una reacción catalizada por la betaína-homocisteína metil transferasa (BHMT).⁽¹⁴⁾

La MTHFR participa en la biosíntesis de los neurotransmisores más importantes a nivel del cerebelo por medio de la tetrahydrobiopterina, y también modula la síntesis de fosfolípidos y de mielina por medio del metabolismo de compuestos de un carbono.⁽⁶⁾ Adicionalmente, se ha reportado que la deficiencia de su producto metabólico, el 5-metiltetrahydrofolato, es un biomarcador potencial de degeneración temprana de neuronas motoras.⁽¹²⁾ Mientras que la DHFR se ocupa de la conversión inicial de los folatos incorporados con la dieta para hacerlos metabólicamente activos, la MTHFR es la enzima reguladora de la cinética del ciclo de metilo, para proveer unidades de carbono unidas a folato para la síntesis y reparación de ADN.⁽¹⁴⁾

El 5-metiltetrahydrofolato resultante de la transformación del 5,10-metilenetetrahydrofolato por la MTHFR, aporta el grupo metilo para la remetilación de homocisteína en metionina, en una reacción catalizada por la metionina sintetasa, enzima que utiliza cianocobalamina (vitamina B12) como co-factor. La metionina resultante, puede ser adenilada para dar lugar al S-adenosilmetionina (SAM), un cofactor que actúa como donante de grupos metilo, y que resulta esencial para la regulación epigenética, y en varios procesos biosintéticos, incluyendo aquellos que promueven la síntesis de neurotransmisores monoamina.^(5,6)

Por su parte, la demetilación del SAM por medio de una metil transferasa da lugar al S-adenosilhomocisteína (SAH), el cual puede ser transformado en homocisteína por medio de la adenosilhomocisteinasa. La homocisteína resultante puede ser remetilada para producir metionina o puede ser convertida en cistationina por la cistationina β -sintetasa, enzima que utiliza piridoxina (vitamina B6) como co-factor, como parte de la ruta de la trans-sulfuración que finaliza con la síntesis de glutatión.^(5,15)

Papel del metabolismo del folato en enfermedades neurodegenerativas

Se han establecido asociaciones entre distintos factores vinculados al metabolismo del folato y varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentran la enfermedad de Alzheimer,^(3,16,17) de Parkinson,⁽¹⁸⁾ el Temblor Esencial,⁽¹⁹⁾ la Esclerosis Lateral Amiotrófica,^(12,20) y enfermedades poliglutamínicas como la enfermedad de Huntington^(21,22) y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.⁽⁴⁾ 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 la gravedad clínica de estas enfermedades.

Adicionalmente, existen evidencias indirectas que derivan de la ocurrencia de variaciones epigenéticas o de eventos de inestabilidad genómica en estas enfermedades.^(8,10) De hecho, se ha demostrado que el folato y sus metabolitos resultan esenciales para la regulación epigenética⁽²³⁾ y para la prevención de la ocurrencia de micronúcleos,⁽²⁴⁾ que son marcadores de ruptura o de segregación inadecuada de cromosomas y, por tanto, de inestabilidad genómica.⁽²⁵⁾ Además, se han identificado polimorfismos en genes que codifican proteínas involucradas en el transporte y metabolismo del folato, asociados a la ocurrencia de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica. Así, se ha observado asociación entre la frecuencia de micronúcleos y los polimorfismos C677T (rs1801133) del gen MTHFR,⁽²⁶⁾ G80A (rs1051266) del gen RFC -transportador de folato reducido-, y A2756G (rs1805087) del gen MTR -metionina sintasa-.⁽²⁷⁾

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es la forma más común de demencia, representa 60 a 80 % de los casos. Se estima que su prevalencia se incrementa progresivamente a nivel mundial a medida que la población envejece; se anticipa que más de 131 millones de personas padecerán esta enfermedad hacia 2050.⁽³⁾ Se caracteriza por la ocurrencia de pérdida de memoria y lenguaje, alteraciones de las funciones ejecutivas y visuo-espaciales, y alteraciones del comportamiento.⁽²⁸⁾ Las características patológicas que la distinguen consisten en la ocurrencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares.⁽²⁹⁾ Varias evidencias sugieren la implicación del metabolismo del folato en la fisiopatología de esta enfermedad.

En pacientes con AD se ha demostrado que la gravedad de la atrofia cerebral está relacionada con bajas concentraciones de folato sérico.⁽³⁰⁾ 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.⁽⁹⁾

Adicionalmente, por medio de un meta-análisis se demostró que el polimorfismo genético C677T (rs1801133) en el gen MTHFR está asociado al riesgo de padecer de AD.⁽⁷⁾ Particularmente, se obtuvo que el genotipo T677T está asociado a un riesgo incrementado de padecer de AD. Este genotipo se asocia a una MTHFR termolábil con actividad reducida, que provoca la inhibición de la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato y la acumulación de 5,10-metilenotetrahidrofolato, con el consiguiente incremento en los niveles de homocisteína.⁽³¹⁾ Significativamente, se ha reportado la ocurrencia de elevados niveles de homocisteína asociados al diagnóstico y la progresión de la AD,⁽³²⁾ que pudiera mediar la asociación entre el genotipo T677T y el riesgo de padecer esta enfermedad.

Por otra parte, varios estudios demuestran la ocurrencia de alteraciones epigenéticas asociadas a la fisiopatología de la AD, probablemente vinculadas a perturbaciones en el metabolismo del folato. Así, se ha comprobado la ocurrencia de una significativa variabilidad inter-individual en los patrones de metilación del promotor del gen MTHFR, probablemente asociada a la edad de inicio de esta enfermedad.⁽³³⁾

Adicionalmente, se ha demostrado la ocurrencia de alteraciones en los niveles de 5-metilcitosina y de 5-hidroximetilcitosina, dos marcadores de metilación e hidroximetilación del ADN, en el hipocampo y giro parahipocámpal, cerebelo, lóbulo parietal inferior y giros temporales superior y medio, de pacientes fallecidos a causa de la AD.⁽³⁴⁾ También se ha comprobado la ocurrencia de hipermetilación de ADN a nivel de la capa de células piramidales en la corteza frontal de pacientes fallecidos a causa de la AD, fundamentalmente a nivel de los genes HOXA3, GSTP1, CXXC1-3 y BIN1.⁽³⁵⁾ Adicionalmente, se ha demostrado la existencia de un incremento en la frecuencia de micronúcleos en pacientes con AD.⁽³⁶⁾ Aunque no han sido completamente caracterizados los mecanismos moleculares involucrados, estas alteraciones epigenéticas y eventos de inestabilidad genómica en asociación con el metabolismo del folato podrían ser de relevancia fisiopatológica y terapéutica.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo, después de la AD, con una incidencia anual ajustada a la edad de 14 por 105 habitantes en la población general de países industrializados, y de 160 por 105 en personas con más de 64 años de edad.⁽³⁷⁾ Clínicamente, la PD se caracteriza por la ocurrencia de temblor en reposo, inestabilidad postural, semblante inexpressivo, rigidez y, menos comúnmente, trastornos cognitivos.⁽³⁸⁾ Este cuadro clínico es, en esencia, resultante de la pérdida neuronal en la sustancia nigra con denervación dopaminérgica del estriado.⁽³⁹⁾

En pacientes con la enfermedad de Parkinson se ha asociado la edad de inicio de la enfermedad con los polimorfismos genéticos C677T (rs1801133)^(40,41) y A1298C (rs1801131)⁽⁴²⁾ del gen MTHFR. Sin embargo, los resultados obtenidos son parcialmente contradictorios en cuanto al rol diferencial de las variantes alélicas sobre la edad de inicio. Así, en un estudio de 94 casos esporádicos con PD y 146 controles sanos realizado en Taiwán, se obtuvo que los pacientes portadores del alelo "T", principalmente aquellos pacientes mayores de 60 años, mostraban una edad de inicio hasta 3,4 años más temprana.⁽⁴⁰⁾

No obstante, un estudio posterior realizado en 120 pacientes italianos con PD idiopático, reportó que la presencia del genotipo C677C implicó una edad de inicio significativamente más temprana.⁽⁴¹⁾ Estos resultados contradictorios pudieran deberse a diferencias metodológicas entre los estudios o a especificidades poblacionales en cuanto al trasfondo genético. En cualquier caso, se requiere de estudios adicionales para establecer el papel de este polimorfismo genético en la fisiopatología de la PD.

Por otra parte, se ha asociado la ocurrencia de hiperhomocisteinemia, bajos niveles de folato y de cianocobalamina a la presencia de trastornos cognitivos en pacientes con PD,⁽⁴³⁾ y a la ocurrencia de hiperintensidad de la sustancia blanca cerebral.⁽⁴⁴⁾ Niveles elevados de homocisteína también se han asociado a deterioro cognitivo y de la función motora en pacientes con PD.⁽¹¹⁾ Adicionalmente, se han identificado alteraciones epigenéticas⁽⁴⁵⁾ e incremento en la frecuencia de micronúcleos en pacientes con PD,⁽⁴⁶⁾ sugestivos de la ocurrencia de alteraciones en el metabolismo del folato.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), es una enfermedad caracterizada por la ocurrencia de déficit motores heterogéneos, que se desarrollan en el transcurso de semanas o meses, y que resultan de la pérdida progresiva de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal.⁽⁴⁷⁾ La ALS tiene una prevalencia que varía entre 4,1 y 8,4 por 105 habitantes a nivel mundial.⁽⁴⁸⁾

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.⁽²⁰⁾ 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.⁽¹²⁾

Adicionalmente, se ha demostrado que la homocisteína es tóxica para neuronas motoras y la metil-cianocobalamina puede rescatar neuronas motoras de la apoptosis inducida por homocisteína, en cultivos de células NSC-34D resultantes de la fusión entre células neuronas motoras y células de neuroblastoma.⁽⁴⁹⁾ Por otra parte, se han identificado alteraciones en los patrones de metilación en genes relevantes a la fisiopatología de la ALS como SERPINA1 y C9orf72,⁽⁵⁰⁾ lo que probablemente se asocie a variaciones en el metabolismo del folato.

Temblor Esencial

El Temblor Esencial (ET, por sus siglas en inglés) es uno de los trastornos del movimiento más comunes en las poblaciones humanas; en individuos de más de 60 años de edad alcanza una prevalencia que varía entre 2,3 y 14,3 %.⁽⁵¹⁾ Frecuentemente, se define como un temblor de acción crónico de miembros superiores, que no está asociado a otros signos neurológicos como distonía, parkinsonismo o ataxia.⁽⁵²⁾ Varias evidencias sugieren que la presentación clínica de la enfermedad se debe a alteraciones distintivas en la corteza cerebelosa y las vías eferentes del cerebelo.^(53,54)

Las evidencias disponibles respecto al vínculo del metabolismo del folato en la fisiopatología del ET 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.⁽⁵⁵⁾ 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.⁽⁵⁵⁾

En un estudio más reciente realizado en 200 pacientes con ET y 430 controles sanos no relacionados procedentes de China, no se obtuvieron evidencias de asociación entre los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR y el ET. Sin embargo, se sugirió que no debía ser excluida una potencial asociación entre el polimorfismo A1298C y el ET, dado que se obtuvieron asociaciones de significación marginal.⁽⁵⁶⁾

Las inconsistencias entre ambos estudios pudieran deberse a la existencia de heterogeneidad en el diagnóstico clínico, en los métodos de genotipaje o a la ocurrencia de estratificación poblacional diferencial entre los grupos poblacionales estudiados. Se requieren estudios adicionales en otras poblaciones del mundo para establecer el papel de los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR en la etiología del ET.

Adicionalmente, se han identificado 753 genes con patrones de metilación alterados en pacientes con ET.⁽⁵⁷⁾ En particular, los cinco genes con mayor número de CpGs hipermetilados fueron: ZNF664, HOOK2, PTPRN2, CCDC92 y COL18A1; mientras que los cinco con mayor número de CpGs hipometilados fueron: ARHGAP27P1, ZFYVE28, ARHGAP45, ARHGEF10L y COL5A1.⁽⁵⁷⁾ Estos cambios en los patrones de metilación pudieran estar asociados a alteraciones en el metabolismo del folato.

Enfermedades poliglutamínicas

Las enfermedades poliglutamínicas son causadas por la expansión de secuencias repetitivas de CAG en regiones codificantes de genes específicos, son eminentemente neurológicas, muestran inestabilidad intergeneracional y somática de la secuencia repetitiva de CAG, inclusiones proteicas citoplasmáticas o intranucleares, y tienen patrones neuropatológicos específicos.^(2,58) Dada la comunidad de rasgos que caracterizan a las enfermedades poliglutamínicas, se presume que compartan mecanismos fisiopatológicos similares.⁽²⁾ Este grupo de dolencias incluye a la enfermedad de Huntington (HD, del inglés: Huntington's disease), la Atrofia Muscular Espinobulbar (SBMA, del inglés: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy), la Atrofia Dentatorubral-Pálidolusiana (DRPLA, del inglés: Dentatorubral pallidoluysian atrophy), y a las Ataxias Espinocerebelosas (SCA) tipo 1, tipo 2, tipo 3 -o enfermedad de Machado-Joseph (MJD, del inglés: Machado-Joseph disease)-, tipo 6, tipo 7 y tipo 17.^(2,58)

En general, 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),^(4,21,22,59,60) y a la asociación entre estas enfermedades y la ocurrencia de micronúcleos.^(10,61)

Haciendo uso de la estrategia de genes candidatos, inicialmente se identificó el polimorfismo A1298C (rs1801131) en el gen MTHFR como modificador de la edad de inicio en pacientes alemanes con HD.⁽²¹⁾ 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.⁽⁵⁹⁾ Por otra parte, en un estudio global del genoma se identificó una región en el cromosoma 5, contentiva de los genes MSH3 (del inglés: mismatch repair) y DHFR -codificante de la dihidrofolato reductasa-, como modificadora de la progresión clínica de la enfermedad.⁽²²⁾ Resultados similares se obtuvieron más recientemente,⁽⁶⁰⁾ sugiriendo funciones significativos para rutas de reparación de ADN y del metabolismo del folato en la fisiopatología de la enfermedad de Huntington.

En un estudio reciente, basado en la estrategia de genes candidatos, fue evaluada la asociación entre la SCA2 y los polimorfismos C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131) del gen MTHFR. No se obtuvieron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a las frecuencias alélicas o genotípicas de estos polimorfismos, confirmando que el riesgo de SCA2 no depende de la actividad de la enzima MTHFR. Sin embargo, el polimorfismo A1298C estuvo significativamente asociado a la latencia sacádica, de modo que la presencia de al menos un alelo "C" -genotipos "AC" o "CC"- se asoció a la prolongación de la latencia sacádica en la SCA2.⁽⁴⁾

En adición a los estudios de asociación genética, se ha comprobado la existencia de alteraciones epigenéticas a nivel de ADN en enfermedades poliglutamínicas,^(62,63,64) posiblemente resultantes de alteraciones en el metabolismo del folato. Además, se ha establecido un vínculo entre la HD o la

SCA2 y la frecuente ocurrencia de anomalías nucleares, particularmente micronúcleos. De hecho, en un modelo murino de la HD y en pacientes afectados por esta enfermedad, se ha observado una elevada frecuencia de células dismórficas que incluyen células con morfología nuclear aberrante y micronúcleos.⁽⁶¹⁾ También en pacientes con SCA2 se ha reportado una elevada frecuencia de células con micronúcleos, y se ha sugerido que esta anomalía nuclear constituye un biomarcador periférico potenciales de la SCA2.⁽¹⁰⁾

De conjunto, estas evidencias sugieren que el metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, temblor esencial o enfermedades poliglutámicas, y potencialmente importantes en el contexto de enfermedades neurodegenerativas humanas adicionales. No obstante, resulta necesario replicar las asociaciones encontradas entre marcadores del metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas, en poblaciones adicionales de pacientes con estas enfermedades.

Asimismo, sería de gran importancia profundizar en las asociaciones entre el fenotipo clínico y el genotipo derivado de polimorfismos funcionales en genes codificantes de enzimas involucradas en el metabolismo del folato en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Además, el establecimiento de asociaciones entre marcadores del metabolismo del folato y los perfiles epigenéticos o epigenómicos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, permitiría profundizar en los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas enfermedades e identificar nuevas dianas terapéuticas.

Dada la potencial relevancia fisiopatológica del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, las estrategias de intervención orientadas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato o a reducir la acumulación de homocisteína, tendrían utilidad potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Implicaciones terapéuticas

Evidencias obtenidas por medio de estudios observacionales o experimentales, indican que la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y B12 tiene utilidad terapéutica potencial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Así, 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.⁽³⁰⁾ También 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.⁽⁶⁵⁾

Los efectos neuroprotectivos de la suplementación con ácido fólico también han sido demostrados en ratones transgénicos que muestran hiperhomocisteinemia.⁽⁶⁶⁾ Por otra parte, en un modelo transgénico de la ALS se comprobó que la administración de ácido fólico o de ácido fólico más vitamina B12, 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.⁽⁶⁷⁾ Aunque en este modelo la administración de vitamina B12 no modificó la patología, en un cultivo celular híbrido de neuronas motoras y de neuroblastoma se comprobó que tiene efectos neuroprotectores.⁽⁶⁷⁾

En un ensayo clínico a doble ciegas aleatorizado de 24 meses de duración, realizado en pacientes con deterioro cognitivo leve, se comprobó que la administración de altas dosis de ácido fólico (0,8 mg/día), vitamina B12 (0,5 mg/día) y vitamina B6 (20 mg/día), se asociaron a una significativa disminución de la tasa media de atrofia cerebral.⁽⁶⁸⁾ En el contexto, otro ensayo clínico aleatorizado de 24 meses de duración, realizado en pacientes con deterioro cognitivo leve, se demostraron efectos beneficiosos de la suplementación con ácido fólico (0,8 mg/día), vitamina B12 (0,5 mg/día) y vitamina B6 (20 mg/día) sobre la memoria verbal, aunque solo en aquellos pacientes con bajos niveles iniciales de ácido fólico, vitaminas B6 y B12.⁽⁶⁹⁾ Más recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado de seis meses de duración, la administración de 400 mg/día de ácido fólico se asoció a una mejoría de la memoria a corto plazo.⁽⁷⁰⁾

De modo similar, en pacientes con hiperhomocisteinemia se ha encontrado que la administración de suplementos nutricionales que contienen folato y vitaminas B6 y B12, reduce los niveles de homocisteína y mejora la función cognitiva.^(71,72,73) Sin embargo, como resultado de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados en el que fueron incluidos 679 pacientes con demencia, o con enfermedad de Alzheimer en particular, y que implicaron la administración de ácido fólico, vitaminas B6 y B12, se observó una significativa reducción en los niveles de homocisteína, aunque no hubo

mejoría en la función cognitiva de los pacientes tratados.⁽⁷⁴⁾ Resultados similares fueron obtenidos por medio de un meta-análisis que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados realizados en individuos con o sin déficit cognitivo.⁽⁷⁵⁾

Aunque las evidencias disponibles sugieren que la suplementación con vitaminas B, incluyendo a los folatos, pudiera convertirse en una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, los resultados obtenidos en el contexto de ensayos clínicos no son consistentes. Tal inconsistencia probablemente se deba a la influencia de factores dietéticos y no dietéticos adicionales que se han asociado a la ocurrencia de hiperhomocisteinemia, y a la heterogeneidad en los diseños experimentales. Entre los elementos más variables en los ensayos clínicos realizados, se encuentran 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.^(75,76)

Adicionalmente, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se limitan a evaluar la repercusión de la intervención terapéutica sobre la función cognitiva y no exploran sus efectos sobre otros indicadores de gravedad clínica. En consecuencia, se ha sugerido profundizar en el papel de las vitaminas B en la fisiopatología de estas enfermedades⁽¹³⁾ y mejorar los diseños experimentales, de modo que se logre un mejor acercamiento a la variabilidad intra-individual y al estudio de las interacciones entre diferentes factores con influencia potencial sobre las variables de salida.^(76,77)

También se ha propuesto evaluar el efecto de nuevas combinaciones de suplementos nutricionales. Así, recientemente, se propuso la evaluación de un coctel terapéutico con 5-metiltetrahidrofolato, metil B12, betaína y N-acetilcisteína para el tratamiento de la AD.⁽⁷⁸⁾ Mientras que la N-acetilcisteína alivia el estrés oxidativo al favorecer la síntesis de glutatión reducido,⁽⁷⁹⁾ el 5-metiltetrahidrofolato, la vitamina B12 y la betaína son necesarios para la conversión de homocisteína en metionina,⁽¹⁴⁾ y contribuir así a reducir la concentración de homocisteína. Aunque esta alternativa fue propuesta para el tratamiento de la AD, su uso podría extenderse a otras enfermedades neurodegenerativas en las ocurran alteraciones en el metabolismo del folato.

De modo general, aunque la presente revisión de literatura se *limita* a varias de las enfermedades neurodegenerativas más comunes a nivel mundial, representa una contribución a la sistematización del conocimiento disponible sobre la importancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas. Adicionalmente, se señalan las principales limitaciones metodológicas de las investigaciones realizadas hasta la fecha en este campo del conocimiento y se sugieren áreas para el desarrollo de nuevos estudios.

CONCLUSIONES

El metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica y clínica para las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, temblor esencial y enfermedades poliglutámicas, si bien se requieren estudios adicionales para identificar y caracterizar los mecanismos moleculares implicados. El uso de estrategias dirigidas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 459-80.
2. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14 (10): 590-605.
3. Robinson N, Grabowski P, Rehman I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate?. *Mech Ageing Dev.* 2018; 174: 86-94.
4. 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. *J Neurol Sci.* 2020; 409: 116586.
5. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017; 25 (1): 27-42.
6. Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ. Serum folate levels in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019; 22; 19 (1): 305.
7. 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.

9. Dayon L, Guiraud SP, Corthésy J, Da Silva L, Migliavacca E, Tautvydaitė D, et al. One-carbon metabolism, cognitive impairment and CSF measures of Alzheimer pathology: homocysteine and beyond. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9 (1): 43.
10. Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE, Vázquez Mojena Y, Almaguer Gotay D, Zayas Fera P, Laffita Mesa J, et al. Buccal cells micronucleus frequency is significantly elevated in Cuban patients with Spinocerebellar Ataxia type 2. *Archives of Medical Research.* 2017; 48 (3): 297-302.
11. Sleeman I, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Johnston F, Khoo TK, et al. Urate and homocysteine: predicting motor and cognitive changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (2): 351-9.
12. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Decreased level of 5-methyltetrahydrofolate: a potential biomarker for pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010; 293 (1-2): 102-5.
13. Craenen K, Verslegers M, Baatout S, Benotmane MA. An appraisal of folates as key factors in cognition and ageing-related diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2020; 60 (5): 722-39.
14. Zheng Y, Cantley LC. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. *J Exp Med.* 2019; 216 (2): 253-66.
15. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42 (4): 673-85.
16. Coppède F. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: focus on epigenetics. *Curr Genomics.* 2010; 11(4):246-60.
17. Troesch B, Weber P, Mohajeri MH. Potential links between impaired one-carbon metabolism due to polymorphisms, inadequate B-vitamin status, and the development of Alzheimer's disease. *Nutrients.* 2016; 8 (12): E803.
18. Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev.* 2002; 60 (12): 410-3.
19. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Movement Disorders.* 2004;19 (12): 1472-476.
20. Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlenga L, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2008; 70 (3): 222-5.
21. Brune N, Andrich J, Gencik M, Saft C, Müller T, Valentin S, et al. Methyltetrahydrofolate reductase polymorphism influences onset of Huntington's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2004; (68): 105-10.
22. Hensman Moss DJ, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, Durr A, et al. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 701-11.
23. Kok DE, Steegenga WT, McKay JA. Folate and epigenetics: why we should not forget bacterial biosynthesis. *Epigenomics.* 2018; 10 (9): 1147-50.
24. Fenech M, Kirsch Volders M, Natarajan AT, Surrallés J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis.* 2011; 26 (1): 125-32.
25. Ye CJ, Sharpe Z, Alemara S, Mackenzie S, Liu G, Abdallah B, et al. Micronuclei and genome chaos: changing the system inheritance. *Genes.* 2019; 10: 366.
26. Botto N, Andreassi MG, Manfredi S, Masetti S, Cocci F, Colombo MG, et al. Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11: 671-8.
27. Dhillon V, Thomas P, Fenech M. Effect of common polymorphisms in folate uptake and metabolism genes on frequency of micronucleated lymphocytes in a South Australian cohort. *Mutation Research.* 2009; 665: 1-6.
28. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(3): 645-65.
29. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration.* 2019; 14: 32.
30. Wang H, Odegaard A, Thyagarajan B, Hayes J, Cruz KS, Derosiers MF, et al. Blood folate is associated with asymptomatic or partially symptomatic Alzheimer's disease in the Nun study. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28: 637-45.
31. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism.* 2017; 14:78.
32. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (1): 46-9.
33. Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE.* 2008; 3 (7): e2698.
34. Ellison EM, Abner EL, Lovell MA. Multiregional analysis of global 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine throughout the progression of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2017; 140: 383-94.
35. Hernández HG, Sandoval Hernández AG, Garrido Gil P, Labandeira García JL, Zelaya MV, Bayon GF, et al. Alzheimer's disease DNA methylome of pyramidal layers in frontal cortex: Laser-assisted microdissection study. *Epigenomics.* 2018; 10 (11):1365-382.
36. Lee SL, Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay is significantly associated with cognitive impairment in South Australians. *Environ Mol Mutagen.* 2015; 56 (1): 32-40.
37. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's disease -East versus West. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2018; 5 (1): 14-28.
38. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. *Int J Neurosci.* 2019; 129 (1): 55-93.

39. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 46: S30-S33.
40. Lin JJ, Yueh KC, Liu CS, Liu JT, Lin SZ. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism can influence age at onset of Parkinson's disease. *Acta Neurol Taiwan*. 2007; 16 (3): 150-7.
41. Vallelunga A, Pegoraro V, Pilleri M, Biundo R, De Iuliis A, Marchetti M, et al. The MTHFR C677T polymorphism modifies age at onset in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014; 35 (1): 73-7.
42. Müller M, Kolsch H, Linnebank M. Methylenetetrahydrofolate reductase in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005; 58: 972-3.
43. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017; 636:190-5.
44. Shen Y, Dong ZF, Pan PL, Xu G, Huang JY, Liu CF. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes. *Neurol Sci*. 2019; 40 (9): 1855-63.
45. Henderson Smith A, Fisch KM, Hua J, Liu G, Ricciardelli E, Jepsen K, et al. DNA methylation changes associated with Parkinson's disease progression: outcomes from the first longitudinal genome-wide methylation analysis in blood. *Epigenetics*. 2019; 14 (4): 365-82.
46. Migliore L, Scarpato R, Coppede F, Petrozzi L, Bonuccelli U, Rodilla V. Chromosome and oxidative damage biomarkers in lymphocytes of Parkinson's disease patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2001; 204: 61-6.
47. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93 (11): 1617-28.
48. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (5): 771-6.
49. Hemendinger RA, Armstrong EJ, Brooks BR. Methyl vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 251(3):217-25.
50. Dolinar A, Ravnik Glavac M, Glavac D. Epigenetic mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis: a short review. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018; 174:103-10.
51. Benito León J, León Ruiz M. Epidemiología del temblor esencial. *Rev Neurol*. 2020; 70: 139-48.
52. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018; 33: 75-87.
53. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 229-39.
54. Louis ED, Kerridge CA, Chatterjee D, Martuscello RT, Diaz DT, Koeppen AH, et al. Contextualizing the pathology in the essential tremor cerebellar cortex: a pathologic omics approach. *Acta Neuropathologica*. 2019; 138 (5): 859-76.
55. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Mov Disord*. 2004; 19:1472-6.
56. He D, Yuan L, Song Z, Deng X, Chen Y, Lu H, et al. Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and essential tremor in Han Chinese. *Indian J Med Res*. 2019; 149 (1):67-70.
57. Paul JL, Dashtipour K, Chen Z, Wang C. DNA methylome study of human cerebellar tissues identified genes and pathways possibly involved in essential tremor. *Precision Clinical Medicine*. 2019; 2 (4): 221-34.
58. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18 (10): 613-26.
59. Hansen W, Saft C, Andrich J, Müller T, Wiczorek S, Epplen JT, et al. Failure to confirm influence of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on age at onset of Huntington disease. *J Negat Results Biomed*. 2005; 4:12.
60. Genetic Modifiers of Huntington's disease (GeM-HD) Consortium. CAG repeat not polyglutamine length determines timing of Huntington's disease onset. *Cell*. 2019; 178 (4): 887-900.
61. Sathasivam K, Woodman B, Mahal A, Bertaux F, Wanker EE, Shima DT, et al. Centrosome disorganization in fibroblast cultures derived from R6/2. Huntington's disease (HD) transgenic mice and HD patients. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 2425-35.
62. De Souza RAG, Islam SA, McEwen LM, Mathelier A, Hill A, Mah SM, et al. DNA methylation profiling in human Huntington's disease brain. *Hum Mol Genet*. 2016; 25 (10): 2013-30.
63. Wang C, Peng H, Li J, Ding D, Chen Z, Long Z, et al. Alteration of methylation status in the ATXN3 gene promoter region is linked to the SCA3/MJD. *Neurobiology of Aging*. 2017; 53: 5-10.
64. Hamzeiy H, Savas D, Tunca C, Sen NE, Eken AG, Sahbaz I, et al. Elevated global DNA methylation is not exclusive to Amyotrophic Lateral Sclerosis and is also observed in Spinocerebellar Ataxia type 1 and 2. *Neurodegener Dis*. 2018; 18: 38-48.
65. Cui S, Lv X, Li W, Li Z, Liu H, Gao Y, et al. Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro. *Redox Biol*. 2018; 19: 81-91.
66. Kalani A, Kamat PK, Givvimani S, Brown K, Metreveli N, Tyagi SC, et al. Nutri-epigenetics ameliorates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in hyperhomocysteinemia: Role of folic acid. *Journal of Molecular Neuroscience* 2014; 52 (2): 202-15
67. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008; 54 (7): 1112-9.

68. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread F, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010; 5(9): e12244.
69. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27: 592-600.
70. Ma F, Wu T, Zhao J, Han F, Marseglia A, Liu H, et al. Effects of 6-month folic acid supplementation on cognitive function and blood biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 1: 1376-83.
71. Cheng D, Kong H, Pang W, Yang H, Lu H, Huang C, et al. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci*. 2016; 19: 461-6.
72. Lee HK, Kim SY, Sok SR. Effects of multivitamin supplements on cognitive function, serum homocysteine level, and depression of Korean older adults with mild cognitive impairment in care facilities. *J Nurs Scholarsh*. 2016; 48: 223-31.
73. Remington R, Bechtel C, Larsen D, Samar A, Page R, Morrell C, et al. Maintenance of cognitive performance and mood for individuals with Alzheimer's disease following consumption of a nutraceutical formulation: a one-year, open-label study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 51: 991-5.
74. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2017; 30: 50-59.
75. Ford AH, Almeida OP. Effect of vitamin B supplementation on cognitive function in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019; 36 (5): 419-34.
76. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:1421.
77. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmande B, McCaddon A. Homocysteine and dementia: An International Consensus Statement. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 62: 561-70.
78. Leon M, Sawmiller D, Shytle RD, Tan J. Therapeutic cocktail approach for treatment of hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease. *Cell Medicine*. 2018; 10:1-6.
79. Reyes RC, Cittolin Santos GF, Kim JE, Won SJ, Brennan Minnella AM, Katz M, et al. Neuronal glutathione content and antioxidant capacity can be normalized in situ by N-acetyl cysteine concentrations attained in human cerebrospinal fluid. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (1): 217-25.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

YJS: Realizó la búsqueda de la información, análisis de contenido, redacción de la primera versión.

DCA: Realizó la búsqueda de la información y análisis de contenido.

LEAM: Conceptuó el estudio, elaboró la metodología del estudio, redacción de la versión final.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.