

# LA HOMOCISTEÍNA: UN AMINOÁCIDO NEUROTÓXICO\*

Mariano Sánchez Cuevas, Sebastián Patricio Jiménez Reséndiz y Jonathan Samuel Morgado Vázquez

## RESUMEN

La homocisteína es un aminoácido de gran importancia en el metabolismo celular el cual se ha considerado como factor aterogénico en diversas patologías tales como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. En los últimos años se ha puesto atención a la relación entre la hiperhomocisteinemia y el daño a células neuronales a través de diversos mecanismos de neurotoxicidad tales como: generación de especies reactivas de oxígeno, efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína, incremento de la toxicidad de la proteína  $\beta$ -amiloide y la activación de apoptosis, entre otros. En esta revisión presentamos algunos de los mecanismos de neurotoxicidad de la homocisteína en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular, demencia y enfermedad de Parkinson.

**PALABRAS CLAVE:** Homocisteína, hiperhomocisteinemia, neurotoxicidad.

## ABSTRACT

The homocysteine is an aminoacid of great importance in the cellular metabolism. It has been considered an atherogenic factor in diverse pathologies, such as cardiovascular and cerebrovascular illnesses. In the last years attention has been given to the link of high homocysteine plasma concentrations and the damage of neural cells, which has led to many mechanisms of neurotoxicity of the homocysteine, such as the generation of reactive oxygen intermediates, pro-thrombotic effects, oxidative stress, the formation of homocysteine derivatives, accumulation of the  $\beta$ -amyloid and the activation of apoptosis among others. In this revision examples of the mechanisms of neurotoxicity caused by the homocysteine in Alzheimer, cardiovascular illnesses, dementia and Parkinson's disease are presented.

**KEY WORDS:** Homocysteine, hyperhomocysteine, neurotoxicity.

La homocisteína (HC) es un aminoácido azufrado que desempeña un papel importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular y es sintetizado como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (MAT). Por su parte la metionina se puede regenerar a partir de la homocisteína por reacciones de remetilación y con la catálisis de la enzima homocisteína-metiltransferasa (HMT) llamada también metionina sintetasa, para cuya función se requiere tanto de la vitamina B12 como del 5, 10 -metil-

entetrahydrofolato, este último actuando como cosustrato una vez que es convertido a 5-metilentetrahydrofolato por acción de la enzima metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR). La homocisteína también se puede combinar con la serina para generar cistationina por reacciones de transulfuración y por acción enzimática de la cistationina  $\beta$ -sintetasa (CS) y su coenzima el fosfato de piridoxal (1-2) ( Fig 1). Los valores de referencia de homocisteína plasmática, oscilan entre 5 y 12  $\mu\text{mol/L}$ , sin embargo dichos valores pueden variar cuando se consideran algunos factores como la

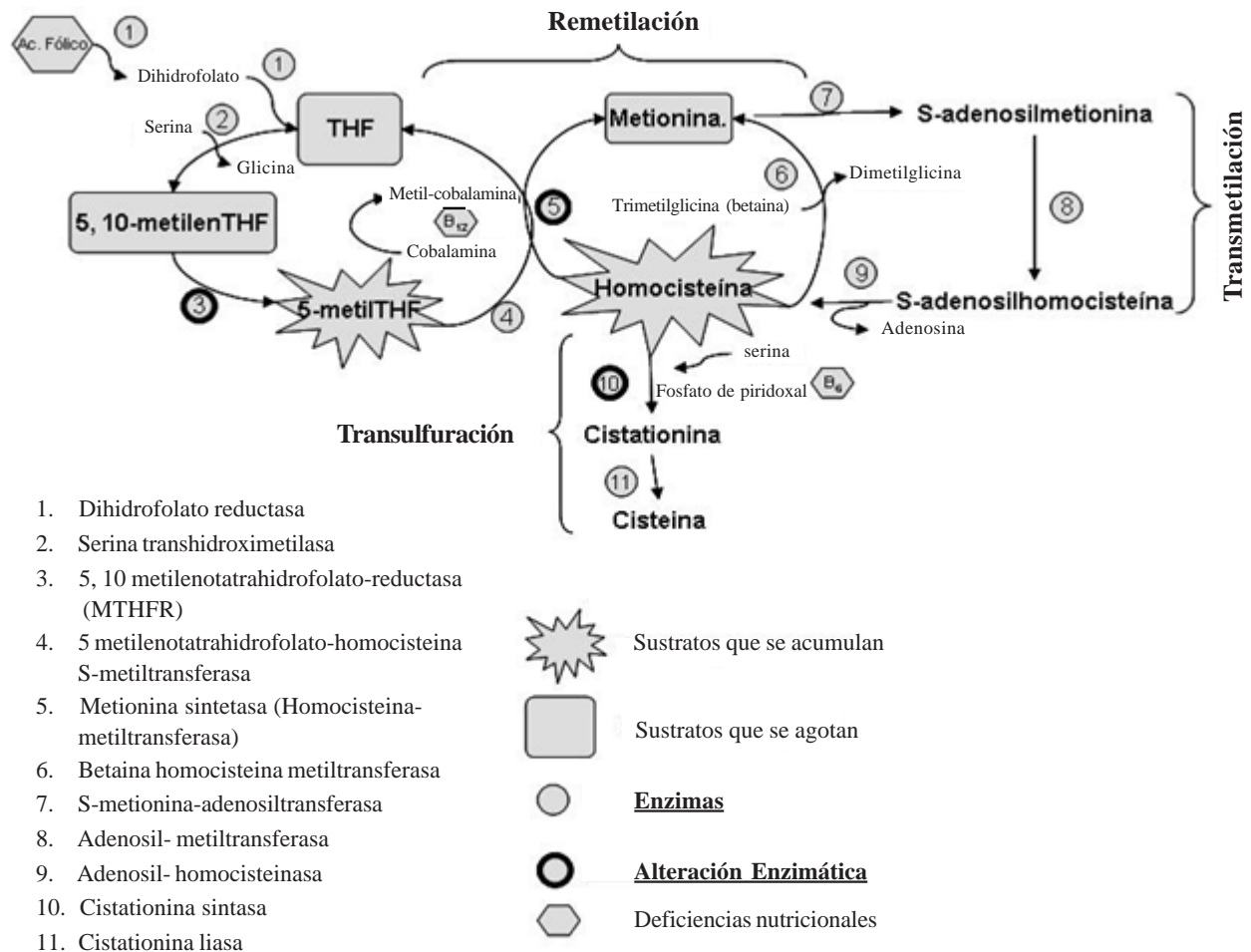
edad, el sexo, las características poblacionales e incluso el método empleado para la valoración.

Existen diversas causas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la homocisteína (3-5), conduciendo a una hiperhomocisteinemia, entre las que podemos mencionar:

- a) Mutaciones enzimáticas a nivel de CS, MTHFR y HMT.
- b) Alteraciones nutricionales como: deficiencia de folatos, deficiencia de cobalamina, deficiencia de piridoxina y fallas en la absorción de la vitamina B12.

\*Recibido: 27 de marzo de 2008 Aceptado: 9 de diciembre de 2008

Departamento Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Calle 21 sur 1103, Colonia Santiago, C.P. 72160, Puebla, México. Correo E: mariano.sanchez@upaep.mx



**Figura 1.** Metabolismo de la homocisteína y sus posibles alteraciones.

- c) Alteraciones sistémicas, entre las que se encuentran: insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, anemia perniciosa, insuficiencia hepática, neoplasias y trasplantes.
- d) Factores farmacológicos y tóxicos: tabaquismo, consumo excesivo de café, alcoholismo crónico, fármacos anticomisiales (fenitoína, carbamazepina, topiramato), administración de metionina oral, colestiramina y colestipol, inhibidores de dihidrofolato reductasa, ciclosporina, niacina, teofila y metotrexate.

## HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR NEUROTÓXICO

La hiperhomocisteinemia se ha asociado frecuentemente con la enfermedad arterial coronaria, trombosis

vascular, desarrollo de aterosclerosis prematura y complicaciones severas tromboembólicas, incluyendo derrame cerebral (6-7). En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia y enfermedades cerebrovasculares (ejem: ictus, daño vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa). Existen evidencias que en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HC se han reportado una diversidad de manifestaciones clínicas como: retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros (4).

Las alteraciones neurológicas relacionadas con hiperhomocisteinemia se pueden explicar desde la consideración de los mecanismos de neurotoxicidad de la HC que se han reportado, tales como: generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína (ejem: tiolactona de homocisteína), efectos pro-inflamatorios, activación de apoptosis (por mecanismos de: aumento citoplásmico de calcio, activación de caspasas, disfunción mitocondrial, desintegración nuclear, activación de p53 y daño en DNA), acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide, hiperactivación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), acción

mitogénica sobre células vasculares, alteración en el metabolismo de óxido nítrico y la acción sinérgica del aminoácido con cobre(3-4, 8-10).

### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer se considera como un deterioro adquirido en las habilidades cognitivas, en la que además de la memoria se pueden ver afectadas capacidades como: lenguaje, capacidad visuoespacial y habilidades de razonamiento (ejemplo: juicio y solución de problemas). Aunado a lo anterior se puede presentar con depresión, retraimiento, alucinación, delirios, agitación e insomnio. En esta enfermedad se afecta principalmente la zona cortical del lóbulo temporal medial y el hipocampo, el cual tiene una función crucial en el aprendizaje y en la memoria declarativa (11). Se han propuesto diversos factores etiológicos para la alteración y muerte de las neuronas corticales y sus circuitos; entre éstos en los últimos años la hiperhomocisteinemia. Dicha relación se ha reportado por acción independiente de la HC ó en sinergismo con otros factores.

Seshadri y colaboradores en el 2002, reportan que la HC por sí sola puede causar daño a las neuronas a altas concentraciones, en estudios observacionales prospectivos en pacientes con un incremento de los niveles de HC plasmática de 5  $\mu\text{mol/L}$  por arriba de los rangos normales se incrementa el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer en un 40%. Dicha asociación parece ser independiente de otros factores tales como la edad, sexo, niveles de vitamina plasmática y genotipo ApoE. Entre los mecanismos de neurotoxicidad de la hiperhomocisteinemia se encuentran: daño endotelial, fallas en la actividad vasodilatadora del óxido nítrico e incremento del estrés oxidativo (12). De igual manera se tienen hallazgos de toxicidad mediada por la pro-

teína  $\beta$ -amiloide en cultivos de células neuronales e inducción de apoptosis en neuronas del hipocampo (13).

En lo referente a la acción sinérgica de la HC, estudios realizados con cultivos de neuronas corticales han demostrado que la HC en combinación con el cobre provocan reacciones metaloreductoras, teniendo como consecuencia la liberación de EROs y el incremento de la neurotoxicidad de la proteína  $\beta$ -amiloide dependiente de  $\text{Cu}^{++}$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ , lo cual altera la composición celular llevando a una neurotoxicidad y muerte neuronal (8). La proteína  $\beta$ -amiloide en sinergia con la HC activan la apoptosis en neuronas corticales al aumentar los niveles citoplásmicos del  $\text{Ca}^{++}$ , el primero estimulando los canales de  $\text{Ca}^{++}$  sensibles a voltaje y la HC por la vía de los receptores de NMDA activando la generación de EROs, proceso mediado por el estrés oxidativo mediante la estimulación del flujo de  $\text{Ca}^{++}$  a partir de otras fuentes como las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Dichas evidencias refuerzan una vez más que la HC potencia la acción de la proteína  $\beta$ -amiloide causando una neurodegeneración mediante mecanismos de excitotoxicidad, daño al DNA, modificación oxidativa de bases nitrogenadas y fallas en mecanismos de reparación, conduciendo a muerte celular programada (10).

Los mecanismos explicados en el párrafo anterior concuerdan con la hipótesis de la activación de la apoptosis mediada por una acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide a nivel de fluidos intersticiales cerebrales y dentro de las neuronas. Dicha acumulación proteica induce alteraciones en la homeostasis iónica, particularmente de  $\text{Ca}^{++}$ , lo que contribuye a la disfunción neuronal y muerte celular. De igual manera se han reportado evidencias que involucran la participación de las caspasas en la muerte neuronal, estimulada por estrés

del retículo endoplásmico como mecanismo de neurotoxicidad de la proteína  $\beta$ -amiloide (13).

De igual manera, recientes estudios muestran una correlación entre los niveles disminuidos de vitaminas con la presencia de hiperhomocisteinemia, como es el caso de el ácido fólico, cuya deficiencia en personas de edad avanzada refleja alteraciones a nivel de las funciones cognitivas relacionado con demencia vascular y enfermedad de Alzheimer (14).

### ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Para la enfermedad cerebrovascular se han reportado diversos factores etiológicos, entre los que podemos mencionar al infarto isquémico, el cual tiene su origen en diversas causas como: enfermedad cardiovascular, infección cerebromeningea, leucemia, migraña, síndrome hemolítico isquémico, neurofibromatosis, hipertensión, cáncer y artritis reumatoide entre otros. Otro factor importante que se ha considerado es el infarto hemorrágico, cuyas causas radican a nivel de malformaciones cerebrovasculares, sepsis fulminantes, síndrome nefrótico e insuficiencia hepática aguda (15-16). Diversos estudios clínicos y epidemiológicos en los últimos años muestran que la elevación moderada de HC plasmática constituye un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad vascular, dicha vinculación se fundamenta en que la HC puede causar daño a la matriz vascular propiciando mecanismos oxidativos con la subsecuente disminución de la acción antitrombótica del endotelio y propagación del músculo liso (17-18).

Estudios en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico reportan como uno de los factores de riesgo vascular los niveles elevados de HC, afectando principalmente a pacientes mayores de 45 años. Además del factor

edad, los niveles de HC plasmática se han encontrado elevados en pacientes portadores de una mutación homocigótica a nivel del gen que codifica a la enzima MTHFR. Aunado a lo anterior se consideran otros factores como el tabaquismo y una mayor recurrencia en pacientes del sexo masculino (19-21).

Los niveles elevados de HC en dichos pacientes pueden ser disminuidos con estrategias terapéuticas que involucren el empleo de las vitaminas involucradas en su metabolismo, lo cual se ha demostrado en estudios que reflejan los beneficios vasculares de dichas intervenciones en pacientes con infarto agudo al miocardio, trombosis, estenosis vascular e isquemia cerebral (3, 22).

Por otro lado existen estudios que confirman que la HC es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebral microvascular en especial de la leucoaraiosis isquémica, en la que se considera a la HC como causa de disfunción endotelial por estimulación de procesos inflamatorios (23).

## DEMENCIA

La demencia constituye un síndrome caracterizado por el deterioro de la función intelectual, adquirida y persistente, que compromete a algunas áreas de la actividad mental como la memoria, aspectos emocionales, personalidad y cognición (ejemplo: abstracción, cálculo y juicio). En 1998 Clarke y cols reportaron altas concentraciones de HC plasmática en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, de igual manera postularon entonces la "hipótesis de la homocisteína" como factor de riesgo para la demencia (24-25). Posteriormente estudios realizados con pacientes de edad avanzada reportan que las personas con concentraciones plasmáticas de HC por arriba de los 14  $\mu\text{mol/L}$  tienen el

doble de riesgo de presentar demencia, comparados con aquellas con valores normales. Por otro lado, se ha encontrado una marcada asociación inversa entre los niveles de HC plasmática y las funciones cognitivas, en este sentido las disfunciones cognitivas también se han explicado a nivel de deficiencias vitamínicas, con afectación del metabolismo de la HC (13).

La relación entre la hiperhomocisteinemia y la demencia ha sido un tópico importante en diversos estudios, en los que se fundamenta que ésta puede promover el desarrollo de la demencia por mecanismos tales como: promoción de microangiopatía cerebral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, estimulación de neurotoxicidad dependiente de proteína  $\beta$ -amiloide, generación de derivados ácidos y estimulación de receptores NMDA (9).

En el caso de la demencia asociada al alcoholismo, en 1993 se tuvo el primer reporte de pacientes masculinos hospitalizados para destoxificación después de un abuso en el consumo de alcohol quienes presentaron niveles elevados de HC, dicha relación se confirmó en estudios posteriores en pacientes con alcoholismo crónico y con riesgo de demencia por atrofia a nivel de hipocampo (26).

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es uno de los principales problemas de salud pública de los últimos años en la población de edad avanzada, cuyas características más importantes son la presencia de neurodegeneración dopaminérgica a nivel de la sustancia negra y la acumulación de inclusiones intraneuronales conocidos como cuerpos de Lewy. A la fecha, el factor de riesgo que más se ha considerado para esta patología es la edad, ya que los pacientes pre-

sentan una mortalidad de dos a cinco veces mayor que los controles de la misma edad (27).

En los últimos años la enfermedad de Parkinson se ha relacionado con la hiperhomocisteinemia, fundamentado en que durante el metabolismo de la HC se forma el sustrato S-adenosilmetionina, quien juega el papel de donador de grupos metilo en el sistema nervioso central. Por tanto, las alteraciones que se presenten en la producción de dicho sustrato tendrán impacto en el desarrollo, diferenciación y función celular, como es el caso de la disminución de los procesos de metilación que se ha reportado en trastornos psiquiátricos y neurológicos. Por otro lado la cisteína, metabolito formado a partir de la HC es un precursor del glutatión (buffer celular redox) quien a su vez tiene función protectora a nivel vascular para la prevención del daño oxidativo. En el caso de las neuronas carecen de ésta vía protectora y dependen de la cisteína glial para la generación de glutatión (28).

Además de las alteraciones metabólicas en la relación enfermedad de Parkinson-hiperhomocisteinemia, se han considerado otros factores como las deficiencias nutricionales y las mutaciones enzimáticas a nivel de la MTHFR (29).

Una evidencia más de la elevación de los niveles plasmáticos de HC con esta enfermedad es la terapia con levodopa, cuyos mecanismos incluyen:

1. Metilación de L-dopa, catalizada por la catecol-O-metiltransferasa, enzima que emplea S-adenosilmetionina como donador de grupos metilo y produce S-adenosilhomocisteína, el cual se hidroliza posteriormente a HC.
2. Reducción de la remetilación de homocisteína a metionina, causa-

do por defectos en la actividad de la MTHFR.

### 3. Deficiencias nutricionales de folatos y cobalamina.

Los procesos neurotóxicos de la HC implicados en la enfermedad de Parkinson involucran: aumento de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial por despolarización de la membrana y producción de oxiradicales, lo cual sensibiliza a las neuronas dopaminérgicas a la apoptosis sobre todo cuando existe acción sinérgica de la HC con hierro y rotenona (30). De igual manera, como consecuencia de la neurotoxicidad de la HC se han reportado hallazgos clínicos como la depresión, deterioro cognitivo y funciones motoras atenuadas (31).

## CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS

La homocisteína como aminoácido azufrado juega un papel importante en diversos procesos metabólicos celulares, sin embargo en concentraciones por arriba de los valores de referencia se convierte en un factor neurotóxico relevante en diversas alteraciones neurológicas. Si bien es cierto que se tienen diversos estudios en torno al mecanismo de acción de la HC como factor aterogénico sobre todo en enfermedades cardiovasculares, es importante ahondar en los mecanismos de neurotoxicidad provocados por una hiperhomocisteinemia, tales como los tipos de EROs que se están generando, los mecanismos apoptóticos implicados en el daño neuronal, la determinación y cuantificación de derivados

de homocisteína, los efectos moleculares del estrés oxidativo, entre otros. El conocimiento integral de dichos mecanismos, así como sus efectos sinérgicos con las etiologías ya conocidas de las enfermedades neurodegenerativas son por tanto, un área de oportunidad para la investigación tanto básica como clínica, con lo cual se podrían plantear estrategias de diagnóstico y seguimiento más oportunos para tratar las alteraciones neurológicas.

## AGRADECIMIENTOS

Lic. Carlos Manuel Martínez Cruz, por el diseño y elaboración de las figuras.

Mtro. Luis Humberto Medina Luna, por habernos apoyado en la traducción al idioma Inglés del resumen.

## REFERENCIAS

- Mathews CK, van Holde KE, Ahern KG (2002) Bioquímica. Adisson Wesley, Madrid España, p. 1335.
- Baynes JW, Dominiczak MH (2005) Medical Biochemistry. Elsevier Mosby. Philadelphia, USA, p. 693.
- Sepúlveda SJM, Matía FR, Martínez SA, González de la Aleja TJ, Rodríguez PM, Porta EJ (2004) Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. Rev Neurol 38: 347-5.8
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, Mattson PM (2000) Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity. J Neurosci 20: 6920-6926.
- Parra OI, Estrada GR, Guzmán GMO (2007) La mutación 677 C>T en la 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia. Med Int Mex. 23: 15-18.
- Karine R, Santiard-Baron D, Chassé JF, Paly E, Aupetit J, Kamoun P, London J, Janel N (2004) The neuronal SAPK/JNK pathway is altered in a murine model of hyperhomocysteinemia. J Neurochem 89: 33-43.
- Sanchez CM. Un factor aterogénico no convencional: La homocisteína (2001) Bioquímica 26(3): 54-58.
- White AR, Huang X, Joblin FM, Barrow JC, Beyreuther K, Masters LC, Bush IA, Cappai R (2001) Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. J Neurochem 76:1509-1520.
- Loscalzo J (2002) Homocysteine and dementias. N Engl J Med 346:466-468.
- Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, Shea BT (2001) Homocysteine potentiates  $\beta$ -amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. J Neurochem 77: 1-6.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2005) Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill-Interamericana, México D.F, p.3100.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques FP, Rosenberg HI, D'Agostino B, Wilson WFP, Wolf AP (2002) Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. N Engl J Med 346 : 476-486.
- García VA, Custodio N, Montesinos R (2000) Apoptosis y caspasas en enfermedad de Alzheimer. Rev Per Neurol 6: 24-29.

14. Korczyn A (2002) Homocysteine, Stroke and Dementia. *Stroke* 33: 2343-2344.
15. Cardo E, Pineda M, Vilaseca MA, Artuch R, Campistol J (2000) Risk factors in cerebrovascular disease in childhood. *Rev Neurol* 30:21-27.
16. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr MKL (2004) Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *Europ J Neurol* 11: 25-30.
17. Rodríguez ML, Serra VI, Álvarez GE (2003) Homocistinemia, factor de riesgo oculto en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 42:0-0 .
18. Fernández MM, Castilla GL, Castilla MA, Cueli RB, Fernández BR, Gutiérrez TR, Jiménez GT (2003) Trombosis venosa cerebral en relación con la hiperhomocisteinemia. *Rev Neurol* 37:1040-1043.
19. Sánchez MB, Grasa JM (2006) Polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la patología isquémica vascular. *Rev Neurol* 43: 630-636.
20. Carod- Artal FJ, Nunes SV, Vargas AP, Portugal D (2007) Factores determinantes de la hiperhomocisteinemia en la fase crónica del ictus. *Rev Neurol* 44:513-519.
21. Kullo JJ, Ding KY, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH, Kardis SL (2006) Novel Genomic Loci Influencing Plasma Homocysteine Levels. *Stroke* 37:1703-1709.
22. Amos DK (2002) Homocysteine, stroke, and dementia. *Stroke* 33:2343-2344.
23. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D´Souza R, Jeffery S, Bamford MJ, Markus SH (2004) Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 127: 212 - 219.
24. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM (1998) Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55:1449-1455.
25. Clarke R (2006) Vitamin B 12, Folic Acid, and the Prevention of Dementia. *N Engl J Med* 354: 2817-2818.
26. Robinson G, Narasimhan S, Weatherall M, Beasley R (2005) Raised plasma homocysteine levels in alcoholism: increasing the risk of heart disease and dementia? *J New Zealand Med Assoc* 118:24-30.
27. Zhang J, Kravtsov V, Amarnath V, Picklo JM, Graham GD, Montine JT (2000) Enhancement of dopaminergic neurotoxicity by the mercapturate of dopamine: relevante to Parkinson`s disease. *J Neurochem* 74: 970-978.
28. Martínez LE, Martínez HR, Del Roble VM, Sampallo E, Aguirre RA, González HC, Cantú LA, Garza NL, Rivas MA (2003) Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 4: 413-418.
29. Rivas MA, Martínez LE, Martínez HR, Del Roble VM, González HC, Cantú ML, Sampallo E, Aguirre RA (2003) Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 4: 429.
30. Duan W, Ladenheim B, Cutler GR, Kruman II, Cadet JL, Mattson PM (2002) Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson`s disease. *J Neurochem* 80: 101-110.
31. O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey BR, Bottiglieri T, Díaz -Arrastia R (2007) Elevated Plasma Homocysteine Level in Patients With Parkinson Disease. *Arch Neurol* 61: 865-868.