

Procedimientos, técnicas y comunicaciones en medicina molecular y urgencias

Medicina molecular *Non multum sed multa et nos mutamur* Espina bífida, genes y vitaminas

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda*

Hospital Regional Militar. Veracruz, Ver.

Los defectos del tubo neural (DTN) están siendo explorados cada vez más con el enfoque de la ecogenética (interacción de factores genéticos y ambientales) y específicamente en el aspecto nutricional. Dentro de éste, las vitaminas han aparecido desde hace unos 16 años como un factor clave en la susceptibilidad a la presentación de DTN.¹ El trabajo en investigación clínica de grupos ingleses sugirió más tarde que: a) el compuesto determinante es el ácido fólico, b) el embrión requiere de una ingesta materna entre 400 y 800 µg por día y c) sólo un 70% de los DTN son sensibles al folato.^{2,3} Esta vitamina también previene otras anomalías estructurales: cardíacas, renales, de miembros y hendiduras faciales.⁴ El mecanismo de acción del folato en tales prevenciones es desconocido. El trabajo en otras áreas ha señalado la importancia del folato en el mantenimiento de niveles bajos de homocisteína para reducir la generación de radicales libres y disminuir la participación de estos últimos en la formación de la placa aterosclerótica y su ruptura, la cual es la desencadenante del infarto. Una forma mutante de la metilentetrahidrofolato reductasa ha sido descrita⁵ y un ensayo clínico con folato, B6 y B12 (los 3 factores que participan en la destoxificación de la homocisteína) que se encuentra por terminar está dando ya resultados positivos. Este papel del folato es posible pero poco probable en DTN.

¿Por qué se cierra o no se cierra el tubo neural? Esto es una segunda caja negra. El conocimiento es escaso (aunque los libros y el instrumental sean muchos) por dos razones fundamentales: imposibilidad de experimentar con embriones humanos y falta de buenos modelos experimentales. Un dato interesante pero que complica, a este nivel del conocimiento, el problema (como toda buena ciencia) es el de la indicación que el tubo neural no cierra progresivamente de un extremo al otro sino que lo hace en más de un sitio y cada sitio tiene señales reguladoras independientes.⁶ La biología, en contra de opiniones simplistas pseudodarwinistas, no es nada eficiente, algo difícil de exigir dadas las complejidades que produce. Un 10% de los DTN parecen ser debidos a mutaciones en genes sencillos, anomalías

de cromosómicas y teratogénesis. En roedores se conocen más de 10 genes sencillos responsables de DTN y los causados además por hiperglicemia. En el ratón *Axd* los DTN se pueden prevenir por metionina pero no por folato ni por B12.⁷ En el *Cart 1* el folato previene anencefalia y el tubo neural se cierra⁸ aunque su mutación en uno de los genes homeobox ocasiona también otras anomalías (ver ref. 9 para genes homeobox en humano). La frecuencia alta de DTN en embarazos de mujeres¹⁰ y roedores diabéticos es modificada en estos últimos por araquidónico o, interesantemente, por una vitamina no incluida en los multivitamínicos de los estudios iniciales: el mio-inositol.¹¹

El ratón *curly tail* presenta una mutación (causante de DTN) en una región del cromosoma 4 (equivalente a la 1p36 humana) cuya penetrancia es fuertemente afectada por otros loci. Sus defectos son semejantes a los de los humanos en cuanto a localización axial (preferentemente baja), sesgo sexual en anencefalia, asociación con alfa fetoproteína elevada en líquido amniótico, incidencia y severidad modificadas por otros genes y factores ambientales¹² y resistencia a folato y a metionina. Por tal razón, se ha venido utilizando como un modelo experimental genético de los DTN resistentes a folato.¹³ A pesar de esa resistencia, *curly tail* es sensible al mio-inositol (o inositol, un polialcohol cíclico de 6 carbonos). El interés en esta vitamina se inició cuando cultivos de embriones de rata sin inositol mostraron DTN craneales mientras que comisiones de otras vitaminas sólo provocaron un retardo en el crecimiento.¹⁴ *Curly tail* aunque sensible también a retardos en crecimiento (por adición de mitomicina C, hidroxiurea o 5-fluorouracilo) no presenta retardo en su crecimiento ni en su desarrollo cuando el embrión es suplementado con inositol; por lo que el mecanismo de acción no va en esa dirección. Ni por la vía de araquidónico pues, además de ser resistente a este ácido graso (poliinsaturado de 20 carbonos), bloquea la sensibilidad al inositol al estimular el crecimiento embrionario. Sin embargo, la adición de inositol activa la proteína cinasa C y lo más significativo, aumenta la expresión del receptor beta del ácido retinoico en el intestino posterior (ventral al tubo neural) con estimulación de la proliferación celular en este tejido.

¿Quisieran ustedes hipotetizar el posible mecanismo de la mutación *curly tail* en el desarrollo del DTN espinal con los

*Hospital Regional Militar, Veracruz, Ver. Rev. Sanidad Militar.

datos anteriores? ¡Antes de continuar por supuesto! Una vía lógica es la siguiente: a) la mutación *curly tail* reduce la expresión del receptor beta del retinoico,¹⁵ b) esto disminuye la proliferación celular en el intestino posterior,¹⁶ c) por lo tanto, se aumenta la curvatura axial del cuerpo embrionario,¹⁷ d) lo cual retarda el cierre del neuroporo posterior¹⁸ y e) el DTN espinal aparece por inhibición mecánica del cierre de los pliegues neurales del neuroporo. ¿Simple? Sí. ¿Cierto? Quien sabe, pero es una hipótesis de trabajo que permite desbrozar maleza y la ciencia avanza así. Si alguien no estuviera de acuerdo con la hipótesis (lo cual sería interesante)... los laboratorios de biología experimental podrían estar disponibles.

Por último, ¿qué hacer desde el punto de vista médico? ¿Suplementación masiva de inositol en la etapa de la periconcepción? El suplemento experimental de inositol en el cultivo embrionario fue 10 veces mayor a la concentración en suero (50 vs 5 µg/ml) y aunque la concentración de 500 µg/ml no fue teratogénica en el ratón, debemos tener presente el efecto de la vitamina A¹⁹ que además es hepatotóxica (por ser acumulable) y puede producir cáncer hepático. Por otro lado, el inositol ha sido evaluado en el tratamiento de depresión²⁰ y de pánico²¹ a dosis de 20 g/día sin efectos nocivos (utilizado de acuerdo al mecanismo de litio en los problemas maniaco depresivos). ¿Un embrión es diferente a un adulto? Por supuesto. Los caminos cortos en Medicina son muchas veces contraproducentes. El futuro entonces está en la investigación clínica; desde la cuantificación de niveles séricos de inositol hasta ensayos clínicos con folato, inositol y otras variables. Un estudio multicéntrico (Hospital Central y Regionales, por ejemplo y cuando menos) se antojaría también apropiado.

Referencias

1. Smithells RW. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981; 56: 911-918.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
3. Czeizel AE y Dunda I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
4. Butterworth CE y Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 73-97.
5. Jacques PF. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
6. Van Allen MI. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47: 723-743.
7. Essien FB y Wannberg SL. Methionine but not folic acid or B12 alters the frequency of neural tube defects in the *Axd* mutant mice. *J Nutr* 1993; 123: 27-34.
8. Zhao Q, Behringer RR y de Combrughe B. Prenatal acid folic treatment suppresses acrania and meroanencephaly in mice mutant for the *Cart 1* homeobox gene. *Nature* 1996; 13: 275-283.
9. Castañeda M. Organización y Desarrollo del Sistema Nervioso. En: Envejecimiento: La última aventura. Fondo de Cultura Económica. México, DF. 1994; 107-126.
10. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971; 7: 61-70.
11. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K y Wiznitzer A. Metabolic fuel mixtures and diabetic embryopathy. *Clin Perinatol* 1993; 20: 517-532.
12. Letts VA, Shork NJ, Copp AJ, Bernfield M y Frankel WN. Mapping modifier genes for tail defects in curly tail mutant mice. *Genomics* 1995; 29: 719-724.
13. Seller MJ, I Adinolfi M. The curly tail mouse: An experimental model for human neural tube defects. *Life Sci* 1981; 29: 1607-1615.
14. Cockcroft DL. Changes with gestational age in the nutritional requirements of postimplantation rat embryos in culture. *Teratology* 1988; 38: 281-290.
15. Chen W, Morris-Kay GM, Copp AJ. Genesis and prevention of spinal neural tube defects in the curly tail mutant mouse. Involvement of retinoic acid and its nuclear receptor RAR-beta and RAR-gamma. *Development* 1995; 121: 681-691.
16. Copp AJ Brock FA, Roberts HJ. A cell-type specific abnormality of cell proliferation in mutant curly tail mouse embryos developing spinal neural tube defects. *Development* 1988; 104: 285-295.
17. Peeters MCE, Shum ASW, Hekking JWM, Copp AJ, Van Straten HWM. Relation between altered axial curvature and neural tube closure in normal and mutant curly tail mouse embryos. *Anat Embryol* 1996; 193: 123-130.
18. Copp AJ. Relationship between timing of posterior neuropore closure and development of spinal neural tube defect in mutant curly tail and normal mouse embryos in culture. *J Embryol Exp Morphol* 1985; 88: 39-54.
19. Rothman KJ. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369-1373.
20. Levine J. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 792-794.
21. Benjamin J. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1084-1086.