

## TRABAJOS DE REVISIÓN

Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey

# METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA Y SU RELACIÓN CON LA ATEROSCLEROSIS

*Dr. Arturo Menéndez Cabezas y José E. Fernández-Britto Rodríguez*

### RESUMEN

Se realizó una revisión sobre los detalles del metabolismo de la homocisteína, aminoácido azufrado que se forma normalmente a partir de la metionina durante el cumplimiento de su función de donante de grupos metilos. Se analizaron sus posibles destinos metabólicos, en particular la remetilación y la transulfuración, en las que están implicadas las formas coenzimáticas de las vitaminas folacina, B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>; así como su oxidación con lo que se origina la homocistina y disulfuros mixtos que incluyen a la llamada homocisteína ligada a proteína, forma principal que circula en el plasma, y otros destinos descritos en la literatura. Se relacionan los métodos de estimación de su concentración plasmática y sus valores de referencia. Se analizaron las posibles causas de hiperhomocisteinemia y los mecanismos fisiopatológicos que vinculan a este estado con la aterogénesis y que tratan de explicar la relación hiperhomocisteinemia-aterosclerosis, propuesta fundamentada por los resultados de estudios epidemiológicos y clínicos de los últimos 30 años.

*Descriptor DeCS:* HOMOCISTEINA/ metabolismo; ATROSCLEROSIS.

En los últimos años aparecen cada vez con más frecuencia en la literatura médica mundial reportes, artículos originales y revisiones acerca de la relación entre la hiperhomocisteinemia y la aterogénesis. Por lo tanto, es de interés realizar una revisión sobre el metabolismo de este aminoácido, los factores o circunstancias que pueden provocar o evolucionar con elevación de su concentración plasmática y los posibles mecanismos que lo relacionan con el complejo fenómeno de la aterosclerosis.

La homocisteína es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos

y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos. En la figura 1 se representa la secuencia de reacciones de este sistema. La metionina, luego de ser activada, sede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metil-transferasa, y da lugar a la S-adenosilhomocisteína, la cual se desembaraza por hidrólisis de la adenosina, y se obtiene homocisteína libre.

### DESTINOS DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es metabolizada fundamentalmente a través de 2 posibles vías: la remetilación y la transulfuración.<sup>1,2,3</sup>

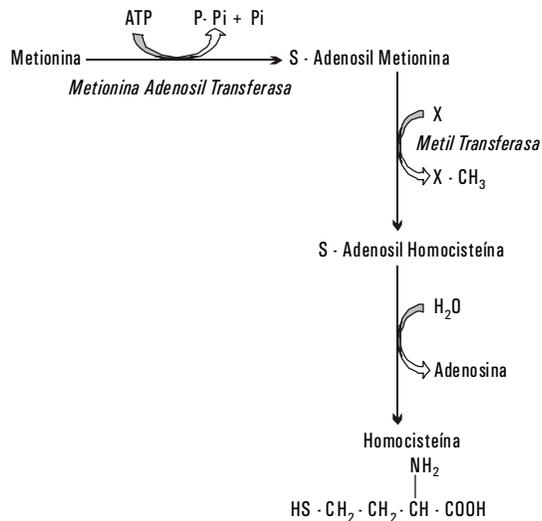


Fig. 1. Formación de homocisteína a partir de metionina.

La vía de remetilación permite la recuperación de metionina (fig.2). Se trata de una reacción catalizada por la homocisteína metiltransferasa (también denominada metionina sintasa) y representa un punto metabólico con peculiaridades que le confieren singular importancia:

1. Posee características de ciclo metabólico con la participación de varios cofactores y enzimas.
2. Se produce una interesante interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B, la vitamina B<sub>12</sub>, que en forma de metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la homocisteína; la folacina, que en forma de N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la metilcobalamina; y la vitamina B<sub>6</sub>, en la forma de fosfato de piridoxal (PLP), como cofactor en el proceso de regeneración del N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolato.

La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y

no se requiera su recuperación, y permite la síntesis del aminoácido cisteína. En la figura 3 se representa la secuencia de reacciones de esta vía. Su reacción clave es la catalizada por la cistationina β-sintasa, que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxal (PLP), derivado de la vitamina B<sub>6</sub>.

#### OTROS POSIBLES DESTINOS DE LA HOMOCISTEÍNA

El grupo tiol le confiere a este metabolito la posibilidad de múltiples interacciones y por tanto diversos destinos (fig. 3). Por oxidación 2 moléculas de homocisteína se condensan mediante la formación de un puente disulfuro, y se obtiene así la homocistina.

La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupo tiol, esto pasa fundamentalmente con la cisteína, y se obtienen disulfuros mixtos de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas. A esta última variante se le conoce como *homocisteína ligada a proteína*,<sup>1,2</sup>



la forma predominante de la homocisteína circulante.<sup>4</sup> Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la *tiolactona de homocisteína*.<sup>2</sup>

En muchos de los artículos consultados se utilizan los términos *homocist(e)ina plasmática* y *homocist(e)inemia*, se entienden por tal al conjunto o concentración en plasma de homocisteína libre, homocistina, disulfuros mixtos con cisteína, homocisteína ligada a proteína y tiolactona de homocisteína.<sup>2,5,6</sup> Coincidimos con *Jacobsen*<sup>1</sup> en que esta forma de designar a las múltiples variantes de la homocisteína circulante es arcaica e incorrecta desde el punto de vista gramatical e incluso práctico, por tanto lo correcto sería utilizar el término *homocisteína total plasmática* u *homocisteinemia*.

Como se verá más adelante, en la mayoría de los estudios clínicos relacionados con este metabolito se determina la concentración plasmática de homocisteína total, o sea, del referido *pool*, del cual casi 70 a 90 % corresponde a la ligada a proteína, de 5 a 10 % a la homocistina, de 5 a 10 % a homocisteína-cisteína, y sólo alrededor de 1 % a la homocisteína reducida.<sup>1,2</sup> La no ligada a proteína es filtrada en los

glomérulos renales, la mayor parte es reabsorbida en los túbulos renales, por lo que sólo muy pequeñas cantidades se excretan por la orina.<sup>7</sup>

La homocisteína es por tanto un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades, pues puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Este metabolito en la circulación general y en los tejidos, por su grupo tiol tiende a formar puentes disulfuro, tanto entre sus moléculas como con las de otros compuestos de grupo -SH. De modo que puede considerarse a la homocisteína y los disulfuros que ella forma como pares redox: forma reducida-homocisteína, formas oxidadas-disulfuros (homocistina, homocisteína-cisteína).

Aparte de estos destinos metabólicos descritos, resulta de interés una vía específica en células endoteliales que implica al óxido nítrico.<sup>8</sup> Este interesante mensajero químico en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfhidriilo de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína, y así se bloquean las posibles reacciones de ese grupo (fig. 4).

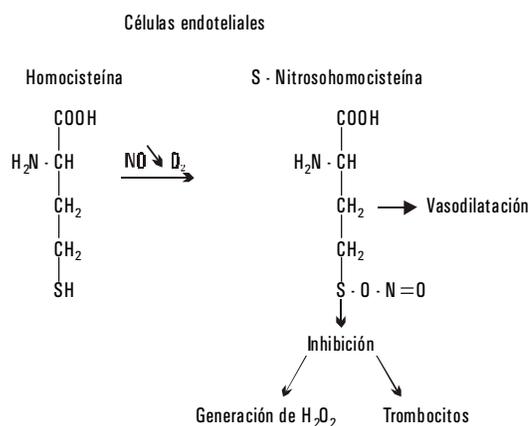


Fig.4. Reacción del óxido nítrico (NO) en presencia de oxígeno

## DETERMINACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA Y VALORES DE REFERENCIA

Los métodos de estimación de los niveles plasmáticos o séricos de homocisteína total comienzan a desarrollarse a mediados de la década de los años 80 mediante técnicas relativamente complejas y costosas que en general consisten en:<sup>1,9-15</sup>

1. Generar homocisteína libre por reducción de los puentes disulfuros mediante la utilización de diferentes agentes reductores.
2. Separar la homocisteína de otros metabolitos de bajo peso molecular con grupo tiol mediante cromatografía líquida de alta resolución o por cromatografía gaseosa capilar.
3. Determinar la homocisteína mediante detección electroquímica, espectrofotometría de masa o la fluorimetría previo marcaje con un fluorocromóforo.
4. Utilizar anticuerpos monoclonales por inmunoensayo.

Aunque aún no puede hablarse de valores de referencia estandarizados sí hay consenso en aceptar, según los estudios realizados en países altamente desarrollados, una media para adultos de concentración plasmática de homocisteína total en ayunas de casi 10  $\mu\text{mol/L}$ , con un rango de 5 a 15  $\mu\text{mol/L}$ . Los valores tienden a ser mayores en el sexo masculino y se elevan con la edad en ambos sexos.<sup>1,2,6</sup>

En un reporte reciente del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de Chile, en 128 adultos (22 a 78 años) supuestamente sanos, los valores plasmáticos encontrados fueron de  $9,7 \pm 6,0 \mu\text{mol/L}$  para los hombres y de  $7,0 \pm 3,1 \mu\text{mol/L}$  para las mujeres.<sup>16</sup>

Las personas con valores en ayunas por encima de 15  $\mu\text{mol/L}$  (el percentil 95) son consideradas como portadoras de *hiperhomocisteinemia*,<sup>3,6,17</sup> la cual, según Kang y otros puede ser clasificada en *moderada* (15 a 30  $\mu\text{mol/L}$ ), *intermedia* (31 a 100  $\mu\text{mol/L}$ ) y *severa* (> 100  $\mu\text{mol/L}$ ).<sup>17</sup> No obstante, Jacobsen<sup>1</sup> plantea que se hablaría de "valores deseables" que serían menores que 10  $\mu\text{mol/L}$ .

En los casos de pacientes en los que se sospecha la posibilidad de algún trastorno relacionado con este aminoácido y su nivel plasmático en ayunas se encuentra dentro del rango "normal", se ha utilizado la *prueba de sobrecarga* de metionina. En este caso, luego de la ayuna nocturna se mide la concentración plasmática basal y pasadas 4 a 8 h del consumo de una solución de metionina (100 mg por kg de peso corporal). Se considera que el paciente es portador de hiperhomocisteinemia, si el valor plasmático luego de la sobrecarga sobrepasa las 2 desviaciones estándar (2DE) del valor de la media de las estimaciones en ayunas.<sup>18</sup>

## PATOGENIA DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

En general se acepta que los determinantes de la hiperhomocisteinemia son complejos e incluyen factores muy diversos de carácter demográfico, genético, adquiridos y que tienen que ver con el estilo de vida.<sup>1</sup> En un intento de clasificación patogénica pueden plantearse 3 grupos de causas:

1. De origen genético.
2. Por deficiencias nutricionales.
3. Otras causas.

## HIPERHOMOCISTEINEMIAS DE ORIGEN GENÉTICO

*Homocistinuria congénita* (homocistinuria I o clásica): Se trata de un error

congénito del metabolismo con patrón autosómico recesivo, bastante raro (1:200 000 nacimientos), en el cual hay una deficiencia de la cistationina  $\beta$ -sintasa, la principal enzima de la vía de transulfuración. Se caracteriza por una hiperhomocisteinemia severa de hasta 500  $\mu\text{mol/L}$  en ayunas, con homocistinuria y varias manifestaciones clínicas, entre las que se destacan la aterosclerosis prematura con pronóstico negativo.<sup>19,20</sup> Los pacientes heterocigóticos desarrollan sólo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia.<sup>20,21</sup>

*Deficiencia de la  $N^5$ ,  $N^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa* (homocistinuria II): Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia severa, con un pronóstico incierto por causa en parte de la ausencia total de una terapéutica efectiva.<sup>22,23</sup>

*Variante termolábil de la  $N^5$ ,  $N^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa*: En 1988 Kang y otros<sup>24,25</sup> reportaron una variante de la enzima  $N^5$ ,  $N^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa ( $\Delta$ -MTHFR) con actividad disminuida, causada por una mutación puntual (677 C $\rightarrow$ T) que produce una sustitución de un resto de valina por uno de alanina. Esta mutación ha sido encontrada en 38 % de los francocanadienses, en 5 a 15 % de la población general de Canadá,<sup>2</sup> en 25 a 39 % de otros grupos poblacionales<sup>1,2,5,26</sup> y en sólo 10 % de los afronorteamericanos.<sup>27</sup> Los homocigóticos presentan hiperhomocisteinemia moderada o intermedia y se ha planteado su posible relación con los defectos del tubo neural.<sup>28</sup> Resulta interesante el hallazgo reciente de otra variante de la enzima por una mutación 1298 A $\rightarrow$ C, resultante en la sustitución de un resto de glutamato por uno de alanina y una disminución de la actividad catalítica, pero no se acompaña

de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, en los heterocigóticos combinados en ambas mutaciones se observa una marcada reducción de la actividad de la enzima e hiperhomocisteinemia, y se reporta en 28 % de los recién nacidos estudiados con defectos del tubo neural.<sup>29</sup> Estos y otros posibles casos de mutaciones del gen de la enzima MTHFR pueden presentar una interesante combinación de factores patogénicos de carácter genético y ambiental, ya que si al debilitamiento de la actividad de la enzima se añade el déficit de la folacina, es lógico que se desarrolle una hiperhomocisteinemia con sus probables consecuencias.<sup>30,31</sup>

*Errores innatos del metabolismo de la vitamina  $B_{12}$* : Se trata de alteraciones de origen genético de la absorción, el transporte y la activación de la cobalamina, que traen como consecuencia una reducción de la actividad de la metionina sintasa y por ende hiperhomocisteinemia.<sup>32</sup> Aunque también se han descrito mutaciones del gen de la metionina sintasa, aún queda por aclarar su prevalencia y su contribución a la elevación plasmática de homocisteína en pacientes heterocigóticos.<sup>1</sup>

#### **HIPERHOMOCISTEINEMIAS POR DEFICIENCIAS NUTRICIONALES**

Hasta el presente se conoce que la deficiencia individual o combinada de 3 vitaminas del complejo B, la  $B_{12}$ , la folacina y la  $B_6$  puede ser causa de hiperhomocisteinemia, lo cual es lógico al considerar la participación de los cofactores derivados de estas vitaminas en las 2 principales vías metabólicas de la homocisteína.

Existen numerosos reportes de elevada concentración plasmática de homocisteína total en pacientes con deficiencia nutricional de cobalamina y folacina, así como de la correlación negativa entre los

niveles séricos de folato, vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub> y los valores plasmáticos de homocisteína.<sup>33-35</sup> Algunos autores han llegado a sugerir que los niveles séricos bajos de 1 o de las 3 vitaminas son factores coadyuvantes en casi dos terceras partes de todos los casos de hiperhomocisteinemia.<sup>34</sup>

Por otra parte, la suplementación con una, fundamentalmente folacina, o diferentes combinaciones de estas vitaminas ha resultado exitosa en la reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína total.<sup>36,37</sup> Si tenemos en cuenta los principales alimentos que sirven de fuente de la folacina y los hábitos alimentarios prevalentes en las sociedades occidentales, resulta evidente que predomina la paradoja de bajo consumo de esa vitamina y el predominio de alimentos relativamente ricos en metionina; con esto se propicia la elevación de homocisteína circulante en el período posprandial, y, por tanto, la posibilidad de deterioro de la función endotelial de los vasos sanguíneos.<sup>1,38</sup>

#### OTRAS CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

*Enfermedad renal crónica:* Los niveles plasmáticos de homocisteína se elevan de 2 a 4 veces en pacientes con insuficiencia renal crónica, lo cual se correlaciona con la concentración sérica de creatinina y albúmina.<sup>7</sup> No obstante, aún no está claro si la hiperhomocisteinemia de los pacientes renales en estadio final se debe a una reducción de la excreción o a la alteración de la metabolización del aminoácido en las células renales.<sup>2</sup>

*Hipotiroidismo:* Se ha reportado la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes hipotiroideos sin que haya una explicación clara del porqué.<sup>1,2</sup> En un reporte reciente<sup>39</sup> los autores encontraron valores mayores de homocisteína plasmática en

pacientes hipotiroideos en comparación con pacientes hipertiroideos y con los individuos de un grupo control. Resulta interesante que los pacientes con hipofunción tiroidea también presentaron niveles superiores de creatinina sérica que los controles.

*Anemia perniciosa:* Teniendo en cuenta el papel de la cobalamina en la vía de remetilación, es lógico que en los pacientes con insuficiente absorción de esa vitamina se produzca elevación plasmática de homocisteína.<sup>2</sup>

*Cáncer:* Se han reportado altos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con diferentes tipos de carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas; así como en casos de leucemia linfoblástica aguda. Esto puede explicarse a partir de la observación experimental de que células transformadas en cultivo no son capaces de metabolizar la homocisteína.<sup>2,40,41</sup>

*Drogas o fármacos:* En el arsenal terapéutico actual se cuenta con algunas drogas que de una u otra forma pueden causar elevación de la concentración plasmática de homocisteína. El metotrexate, droga anticancerosa, tiene potente acción inhibitoria de la folato reductasa, enzima clave en la activación de la folacina, de ahí que el consumo de este fármaco provoque aumentos no permanentes de la homocisteína circulante.<sup>42</sup> La fenitoína (difenilhidantoína), anticonvulsivante de acción en el nivel de la corteza motora, aparte de su acción principal se ha establecido su interferencia con el metabolismo del folato, lo que explica la hiperhomocisteinemia moderada observada durante su uso terapéutico.<sup>2,42</sup> La teofilina, de la familia conocida de las metilxantinas, cuya acción inhibitoria de la fosfodiesterasa es bien conocida, puede causar hiperhomocisteinemia por interferir en la síntesis de piridoxal fosfato, la forma coenzimática de

la vitamina B<sub>6</sub>.<sup>2</sup> Se ha sugerido que el colestipol y el ácido nicotínico, drogas reductoras del nivel circulante de lípidos, pueden elevar los niveles plasmáticos de homocisteína por alteración de la absorción de folato.<sup>43</sup>

*Hábitos tóxicos:* En el estudio Hordaland en Noruega se encontró asociación entre el tabaquismo y excesivo consumo de café y la aparición de hiperhomocisteinemia, probablemente por interferencia con la síntesis de piridoxal fosfato.<sup>44,45</sup> También el alcoholismo crónico se ha reportado como causal de elevación plasmática de homocisteína, esto parece deberse a los déficits nutricionales de esos pacientes.<sup>46</sup>

*Pacientes con trasplante cardíaco:* Los receptores de trasplante de corazón presentan hiperhomocisteinemia moderada a intermedia, lo que en parte puede estar relacionado con insuficiencia renal.<sup>47</sup>

## RELACIÓN DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA CON LA ATEROSCLEROSIS

Aunque ya en 1968 Carey y otros,<sup>20</sup> al describir el cuadro clínico de 9 pacientes homocigóticos con homocistinuria I, habían destacado las complicaciones aterotrombóticas de aparición temprana, no es hasta el año siguiente que KS McCully<sup>48</sup> plantea la hipótesis de que la hiperhomocisteinemia puede tener relación causal con la aterosclerosis.

En los casi 3 decenios transcurridos desde entonces han sido numerosos los estudios que han tratado de esclarecer esta posible asociación, sobre todo a partir del desarrollo de métodos cada vez más sensibles y específicos para la estimación de homocisteína. Welch y Loscalzo<sup>2</sup> afirman que más de 20 estudios casos control y longitudinales han validado esta relación.

Por su parte Kronenberg,<sup>7</sup> investigador estudioso de los factores metabólicos relacionados con las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica, hace referencia a 3 estudios prospectivos recientes que demuestran una asociación fuerte entre altas concentraciones plasmáticas de homocisteína y alteraciones ateroscleróticas.

Por lo tanto, más de 80 estudios de carácter epidemiológico con enfoque de riesgo en los últimos 10 años<sup>1</sup> confirman esta relación; lo que aún queda por aclarar es si realmente la homocisteína, o más bien, la hiperhomocisteinemia, es un factor causal o un elemento acompañante de la aterosclerosis, precisar cuáles son los mecanismos patofisiológicos subyacentes, y por último, si su corrección puede servir de prevención o de tratamiento eficaz de sus graves consecuencias, como son la enfermedad coronaria, los accidentes vasculares encefálicos y los eventos vasculares periféricos.

## MECANISMOS PATOFISIOLÓGICOS PROBABLES

Numerosos estudios con modelos *in vitro*, así como con animales de experimentación *in vivo*, y algunas investigaciones clínicas han tratado de establecer los mecanismos íntimos de la posible relación causa-efecto entre hiperhomocisteinemia y aterogénesis. Es necesario aclarar que la inmensa mayoría de los estudios *in vitro*, fundamentalmente con cultivos de células endoteliales y musculares lisas de vasos sanguíneos obtenidos de animales y humanos, utilizan concentraciones de homocisteína muy altas (5-10 nmol/L), muy por encima de los valores fisiológicos y patofisiológicos, además, en muchos falta la confirmación de la especificidad para la homocisteína de los cambios observados, y queda la duda de si el efecto se debe al

grupo tiol de cualquier molécula que lo posea;<sup>1</sup> de ahí que toda esta información deba interpretarse con la necesaria cautela y crítica. A partir del análisis de la literatura revisada se ha intentado resumir y sistematizar el conjunto de evidencias y hallazgos, los cuales se relacionan con los aspectos etiológicos y fisiopatológicos más aceptados del complejo fenómeno aterosclerótico, o sea, en correspondencia con la hipótesis de Ross de "la respuesta a la lesión"<sup>49</sup> que implica a las células endoteliales, las células musculares lisas, las células blancas, los trombocitos y un conjunto de biomoléculas que participan en un intrincado proceso crónico cada vez mejor caracterizado. Aunque se examinan los posibles mecanismos por separado se hará evidente que más bien se trata de un conjunto de vías y efectos concatenados.

#### DAÑO OXIDATIVO

Durante la autooxidación de homocisteína se generan potentes especies reactivas del oxígeno, como son el *anión superóxido*, el *peróxido de hidrógeno* y el *anión hidroxilo*,<sup>1,2,8,50,5</sup> los que a su vez pueden provocar disfunción endotelial, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias (regulación vasomotora alterada, cambio del fenotipo antitrombótico, activación y agregación plaquetaria, activación de la elastasa, aumento de la deposición de  $Ca^{2+}$  en la íntima arterial) y peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con la formación de hidroxicolesoles altamente aterogénicos, la degradación de ácidos grasos polinsaturados, la formación de lisolecitina y la modificación aldehídica de los restos de lisina de la Apo B<sub>100</sub>, con los consiguientes efectos citotóxicos y aterogénicos.<sup>51,52</sup>

#### EFFECTOS DIRECTOS DE LA HOMOCISTEÍNA Y DE LA HOMOCISTINA

Se ha reportado el efecto estimulante de la homocisteína sobre la síntesis de ADN en células musculares lisas (CMLs) en cultivo, obtenidas de vasos sanguíneos de humanos.<sup>53</sup> El efecto es bifásico, o sea, primero se observa un incremento de la intensidad de la biosíntesis de ADN, en la medida en que aumenta la concentración de homocisteína en el medio de cultivo de CMLs, seguido de inhibición de este proceso a concentraciones mucho mayores, que sobrepasan los límites fisiológicos.

Un efecto bifásico de la homocisteína se ha observado también sobre la actividad colagenasa medida por zimografía en la matriz extracelular de la pared vascular.<sup>54</sup>

También se reporta la inhibición o el bloqueo que ejerce la forma reducida de este aminoácido sobre la interacción del activador tisular de plasminógeno con la anexina II,<sup>55</sup> esto puede provocar cambio del patrón antitrombótico de las células endoteliales de la pared vascular.

En su reciente revisión *Jacobsen*<sup>1</sup> especula sobre un hallazgo de su grupo: células endoteliales aórticas de humanos en cultivo no expresan la forma activa de la cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), por lo que estas células no pueden iniciar el catabolismo de la homocisteína por la vía de la transulfuración, haciéndolas más susceptibles a los incrementos de su concentración.

El mismo autor reporta que su grupo de investigación demostró que concentraciones de homocisteína del orden de los 10 a 50  $\mu$  mol/L estimulan la expresión de la proteína quimiotáctica-1 (PQ-1) en células endoteliales aórticas en cultivo, efecto que no se logró con otros aminoácidos azufrados (cisteína, cistina, metionina y homocistina).<sup>1</sup> La PQ-1 es un potente agente quimiotáctico para monocitos de la familia de las Quimiocinas C-C, por

lo que este resultado apunta a uno de los fenómenos fisiopatológicos de la aterosclerosis, la respuesta inflamatoria de la pared vascular, en este caso producida por la elevada concentración de homocisteína.

Por otro lado, resultan de interés los resultados experimentales de *Tyagi*,<sup>56</sup> quien trató de demostrar que la forma oxidada de la homocisteína, la homocistina, puede causar alteraciones ateroscleróticas prematuras en el corazón. El autor cultivó células musculares lisas aisladas de las arterias coronarias de corazones humanos con cardiomiopatía idiopática. La adición de homocistina a los cultivos produjo un evidente aumento del número de CMLs, o sea, se estimuló la proliferación de estas células, lo cual fue bloqueado por la adición del antioxidante N-acetil cisteína (NAC). También la homocistina indujo la síntesis de colágeno en una forma dependiente del tiempo y de la dosis, efecto que se logró inhibir al añadir al medio de cultivo NAC o glutatión reducido. Y, por último, logró demostrar capacidad de ligar homocistina por proteínas de 25 a 40 kDa encontradas en la membrana plasmática y el citosol de estas células en cultivo, efecto que fue inhibido por la NAC. El autor sugiere que estas proteínas pueden ser receptores específicos para la homocisteína oxidada, con esto se abre un interesante campo de investigación.

#### **EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO)**

La exposición por largo tiempo de las células endoteliales a la homocisteína puede producir una disminución de la disponibilidad de NO por 2 vías: por afectación de su síntesis,<sup>50,57</sup> directamente o mediado por especies reactivas del oxígeno o productos de la peroxidación lipídica, y por agotamiento del gas ya formado al aumen-

tar la posibilidad de formar S-nitrosohomocisteína,<sup>8</sup> con esto se crea una especie de círculo vicioso que agrava aún más el daño oxidativo y bloquea el efecto vasodilatador de este peculiar mensajero químico.

Sin embargo, en las células musculares lisas es otro el efecto, *Welch* y otros<sup>58</sup> reportan que la homocisteína promueve directamente o mediada por especies reactivas del oxígeno, el aumento de la producción de NO en estas células por inducción de la sintetasa de óxido nítrico 2 (NOS 2) medida por el NFκB, lo cual habla a favor de la acción mitogénica de la homocisteína, pues se ha demostrado el papel del mencionado factor de transcripción para la proliferación de células musculares lisas en cultivo.<sup>59</sup>

#### **ALTERACIONES DEPENDIENTES DE LA TIOLACTONA DE HOMOCISTEÍNA**

La tiolactona de homocisteína casi siempre se produce en ínfimas cantidades, pero al aumentar significativamente la concentración del aminoácido circulante puede incrementarse su formación y puede conducir a las situaciones siguientes:

- Combinación con las partículas de LDL, lo que trae como consecuencia su agregación y captación por los macrófagos de la ínfima arterial y las células espumosas de las placas de ateroma en formación.<sup>2,33</sup>
- Conjugación con proteínas intracelulares y de secreción, a través de la acilación de restos de lisina por el carboxilo activado de la tiolactona, lo que conduce a alteraciones del metabolismo oxidativo, con esto se refuerza el daño oxidativo, y cambios fibróticos y proliferativos de las CMLs de la pared vascular.<sup>60</sup>

*McCully* también ha sugerido el posible estímulo de la formación de fosfoadenosina fosfosulfato por parte de la tiolactona de homocisteína, lo que favorece la producción por las CMLs y la deposición de glicosamino glicanos sulfatados en la matriz extracelular en la pared vascular.<sup>61</sup>

No hay dudas de que a pesar de la enorme relación de hallazgos experimentales, es aún arriesgado aseverar que hay una relación causa-efecto indiscutible entre hiperhomocisteinemia y aterosclerosis, pero sí es incuestionable que esta condición puede ser considerada como un factor de riesgo más de este complejo proceso patológico inherente a la vida del hom-

bre. El conocimiento de las causas y factores que favorecen la elevación de este metabolito y sus derivados en la circulación general y los tejidos, así como las posibles vías de su corrección, en lo fundamental a través de la suplementación vitamínica y de correctos hábitos dietéticos y, en definitiva de un estilo de vida sano -aunque no se haya probado científicamente que la disminución de la concentración plasmática de la homocisteína total logre detener los procesos ateroscleróticos y sus principales manifestaciones- introduce nuevos retos a las Ciencias Médicas, al enfoque de este flagelo y sobre todo a los aspectos de prevención y promoción de salud.

## SUMMARY

A review on the details of the metabolism of homocysteine, a sulfur-containing amino acid that is normally obtained from methionine during the accomplishment of its function as a donor of methyl groups was made. Its possible metabolic destinations are analyzed, particularly the remethylation and the transsulfuration, in which the coenzymatic forms of vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folate are involved, as well as its oxidation with which homocystine and mixed disulphides including the so-called homocystein attached to protcin, which is the main form circulating in plasma and in other destinations described in literature, are originated. The methods for stimating its plasmatic concentration and its reference values are related. The possible cause of hyperhomocysteinemia and the physiopathological mechanisms that link this status to atherogenesis and that try to explain the proposed hyperhomocysteinemia- atherosclerosis relation established by the results of epidemiological and clinical studies during the last 30 years are analyzed.

*Subject headings:* HOMOCYSTEINE/metabolism; ATHEROSCLEROSIS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaconsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833-43.
2. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338;1042-50.
3. Miner SE, Evroski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
4. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-2.
5. Malinow MR. Plasma homocysteine: a risk factor for arterial occlusive diseases. *J Nutr* 1996;126:1238S- 43S.
6. Superko HR. New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocyst (e) ine, and lipoprotein (a). *Curr Opin Cardiol* 1995;10:347-54.
7. Kronenberg F. Homocysteine lipoprotein (a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:271-8.
8. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Simon DI, Welch GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;9:308-18.

9. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
10. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH. Quantitation of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal, serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem* 1987;162:185-96.
11. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987;422:43-52.
12. Andersson A, Isaksson A, Brattström L, Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem* 1993;39:1590-7.
13. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-71.
14. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311-6.
15. Shipchandler MT, Moore EG. Rapid, fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbot Imx analyzer. *Clin Chem* 1995;41:991-4.
16. Bunout D, Petermann M, Maza P, de la, Kauffmann R, Suazo, M, Hirsch S. Niveles séricos de homocisteína en adultos chilenos sanos. *Rev Med Chil* 1998;126:905-10.
17. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98.
18. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey D, Lundberg P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, and enzymology. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1253-60.
19. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease* 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995; vol 1:1279-1327.
20. Carey MC, Donovan DE, Fitzgerald O, McAuley FD. Homocystinuria I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25.
21. Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, Wilson O, Upson B. Homocysteine in daily practice: levels in coronary heart disease. *Coronary Artery Dis* 1990;2:4-12.
22. Mudd SH, Uhlenhof BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylene-tetra hydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:905-12.
23. Erbe RW. Inborn errors of folate metabolism. En: Blakely RL, Whitehead VM, eds. *Folate and Pterins: nutritional, pharmacological, and physiological aspects*. New York: Marcel Dekker, 1986:413-25.
24. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocystinuria: a thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-21.
25. Izumi M, Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Shimoike H, Kinoshita M. Molecular variant of 5,10- methylene tetrahydrofolate reductase: risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis* 1996;121:293-4.
26. Wilcken DEL, Wang XL, Sim AS, McCredie RM. Distribution in healthy and coronary populations of the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C<sub>677</sub>T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:878-82.
27. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, Prior TW. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res* 1996;83:195-8.
28. Wagner WE, Levine B. Folic acid and neural tube defects. *Curr Concepts Nutr* 1993;8:1-12.
29. Put NM, Van der, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, *et al*. A second common mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor to neural tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
30. Girelli D, Friso S, Tiabetti E, Olivieri O, Russo C, Pessotto R, *et al*. Methylene tetrahydrofolate reductase C677 T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction. *Blood* 1998;91:4158-63.
31. Zittoun J, Tonetti C, Bories D, Pignon JM, Tulliez M. Plasma homocysteine levels related to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase: a study in 53 healthy subjects. *Metabolism* 1998;47:1413-8.
32. Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995:3129- 49.

33. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, *et al*. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
34. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
35. Ubbink JB, Vermaak WJH, Merwe A, van der, Becker, PJ. Vitamina B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:47-53.
36. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, Put NM van der, Spaans AP, *et al* . Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:356-61.
37. Hirose S, Kim S, Matsuda A, Itakura Y, Matsumura O, Tamura H, *et al* . Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40:8-16.
38. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, *et al* . Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-52.
39. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, *et al* . Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
40. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
41. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991;51:828-35.
42. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. En: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992:183-236.
43. Blankenhorn DH, Malinow MR, Mack WJ. Colestipol plus Niacin therapy elevates plasma homocysteine levels. *Coronary Artery Dis* 1991;2:357-60.
44. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, T verdal A, Nordrehaug JE, *et al* . Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile- the Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
45. Nyård O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvåle G, *et al* . Coffee consumption and plasma total homocysteine-the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:136-43.
46. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, *et al* . Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-4.
47. Cole DE, Ross HJ, Evroviski J, Langman LJ, Miner SE, Daly PA, *et al* . Correlation between total homocysteine and cyclosporine concentrations in cardiac transplant recipients. *Clin Chem* 1998;44:2307-12.
48. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:11-28.
49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Eng J Med* 1986;314:488-500.
50. Welch GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1997;811:48-58.
51. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocystein(e)mia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
52. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262:10098-103.
53. Tang L, Mamotte CD, Bockxmeer FM, van, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998;136:169-73.
54. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS, Clonts B, Parker JL. Reduction-oxidation (Redox) and vascular tissue level of homocysteine in human coronary atherosclerotic lesions and role in extracellular matrix remodeling and vascular tone. *Mol Cell Biochem* 1998;181:107-16.
55. Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, Zhong F, Mirza UA, Padovan JC, Chait BT. Tissue plasminogen activator binding to annexin II tail domain. Direct modulation by homocysteine. *J Biol Chem* 1998;273: 9987-93.
56. Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol* 1998;274:C396-C405.
57. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Brecher P, Loscalzo J, Pigazzi A. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997;272:17012-7.
58. Welch GN, Upchurch GR Jr, Farivar RS, Pigazzi A, Vu K, Brecher P. Homocysteine-induced nitric oxide production in vascular smooth-muscle cells by NF-kappa B-dependent transcriptional activation of Nos 2. *Proc Am Assoc Physicians* 1998;110:22-31.

59. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE. Expression of constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;96:2521-7.
60. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997;272:1935-42.
61. McCully KS. Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arteriosclerosis. *Nature* 1971;231:391-2.

Recibido: 1 de junio de 1999. Aprobado: 15 de junio de 1999.

Dr. *Arturo Menéndez Cabeza*. Ave. Los Ancianos, Edificio No.13, Apto 21. Reparto Previsora, Camagüey.  
Correo electrónico: artemen@finlay.cmw,sld.cu.