



IΛIAD
Neurosciences

**ÁCIDO FÓLICO, EL CEREBRO Y EL AUTISMO
TRASTORNOS RELACIONADOS**

Libro de resúmenes

LOS DOCUMENTOS COMPLETOS ESTÁN DISPONIBLES BAJO SOLICITUD

COMPILADO POR:



5110 Campus Drive, Suite #190
Plymouth Meeting, PA 19462
Teléfono: 610-441-9050; Fax: 610-537-5075
info@iliadneuro.com; www.iliadneuro.com

Introducción

Iliad Neurosciences Inc. es una empresa de ciencias de la vida dedicada al desarrollo de productos para el diagnóstico y el tratamiento de los desarrollo, con énfasis en el autismo y las enfermedades relacionadas. Actualmente, Iliad ha identificado y licenciado una tecnología de diagnóstico patentada en fase avanzada relacionada con los autoanticuerpos del receptor de folato A (FRA-Ab). Los ensayos de Iliad, que se llevan a cabo en un laboratorio con certificación CLIA, tienen como objetivo evaluar la capacidad del folato (ácido fólico), una vitamina importante y esencial para el funcionamiento normal de muchos tejidos, para entrar en el cerebro.

Iliad continúa sus esfuerzos de investigación en el estudio de los Autoanticuerpos del Receptor de Folato A y sus implicaciones con respecto a la CFD, ASD, y otros trastornos neurológicos y cerebrales de forma continua. Estamos impulsados a comprender y tratar potencialmente todas las condiciones que se ven afectadas por los Autoanticuerpos del Receptor de Folato A.

Tabla de contenido

AUTISMO y CFD	5
ESQUIZOFRENIA	27
LA SALUD DE LA MUJER	30
RECEPTOR DE FOLATO	41



AUTISMO Y DEFICIENCIA DE FOLATO CEREBRAL

Mol Psiquiatría. 18 de octubre de 2016. doi: 10.1038/mp.2016.168. [Epub antes de la impresión]

EL ÁCIDO FOLÍNICO MEJORA LA COMUNICACIÓN VERBAL EN NIÑOS CON AUTISMO
Y DETERIORO DEL LENGUAJE: UN PLACEBO ALEATORIO A DOBLE CIEGO
ENSAYO CONTROLADO

freír RE1,2,3, Slattery J2,3, Delhey L2,3, Furgerson B1 , Strickland T1 , Tippett M1,2, Sailey A2,3,
Wynne R2,3, rosa T2,3, Melnyk T2,3, Jill James S2,3, Sequeira JM4 , Quadro EV4 .

Información del autor

¹ Hospital Infantil de Arkansas, Little Rock, AR, EE. UU.

² Instituto de Investigación Infantil de Arkansas, Little Rock, AR, EE. UU.

³ Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Little Rock, AR, EE. UU.

⁴ Departamento de Medicina, Universidad Estatal de Nueva York – Centro Médico Downstate, Brooklyn, NY, EE. UU.

RESUMEN

Intentamos determinar si el ácido folínico en dosis altas mejora la comunicación verbal en niños con trastorno del espectro autista (TEA) no sindrómico y deterioro del lenguaje en un entorno de control de placebo doble ciego. Cuarenta y ocho niños (edad media 7 años 4 meses; 82 % varones) con TEA y problemas del lenguaje se aleatorizaron para recibir 12 semanas de ácido folínico en dosis altas (2 mg kg⁻¹ por día, máximo 50 mg por día; n= 23) o placebo (n=25). Los niños fueron subtipificados según el estado de autoanticuerpos del receptor alfa de glutatión y folato (FRAA). La mejora en la comunicación verbal, medida por un instrumento estandarizado apropiado para la capacidad, fue significativamente mayor en los participantes que recibieron ácido folínico en comparación con los que recibieron placebo, lo que resultó en un efecto de 5,7 (1,0, 10,4) puntos estandarizados con una media a grande. tamaño del efecto (d de Cohen=0,70). El estado de FRAA predijo la respuesta al tratamiento. Para los participantes positivos para FRAA, la mejora en la comunicación verbal fue significativamente mayor en los que recibieron ácido folínico en comparación con los que recibieron placebo, lo que resultó en un efecto de 7,3 (1,4, 13,2) puntos estandarizados con un tamaño de efecto grande (d de Cohen = 0,91), lo que indica que el tratamiento con ácido folínico puede ser más eficaz en niños con ASD que son FRAA positivos. Las mejoras en las subescalas de Vineland Adaptive Behavior Scale, Aberrant Behavior Checklist, Autism Symptom Questionnaire y Behavioral Assessment System for Children fueron significativamente mayores en el grupo de ácido folínico en comparación con el grupo de placebo. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos de tratamiento. Por lo tanto, en este pequeño ensayo de niños con TEA no sindrómico y deterioro del lenguaje, el tratamiento con dosis altas de ácido folínico durante 12 semanas dio como resultado una mejora en la comunicación verbal en comparación con el placebo, particularmente en aquellos participantes que tenían FRAA positivos. Psiquiatría molecular publicación anticipada en línea, 18 de octubre de 2016; doi:10.1038/mp.2016.168.

LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS AUTOANTICUERPOS RECEPTORES DE FOLATO EN SANGRE

Sequeira JM1 , Ramaekers VT, Quadros EV.

Información del autor

¹Departamentos de Medicina y Biología Celular, State University of New York-Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, EE. UU.

RESUMEN

La suplementación con folato reduce el riesgo de embarazo con defectos del tubo neural (NTD), y el ácido folínico se ha utilizado para corregir la deficiencia de folato cerebral (DFC) en niños con trastornos del desarrollo. En ausencia de deficiencia sistémica de folato, el descubrimiento de autoanticuerpos (AuAbs) contra el receptor de folato γ (FR γ) que bloquean la captación de folato ofrece un mecanismo para explicar la respuesta al folato en estos trastornos. La asociación de FR γ AuAbs con complicaciones relacionadas con el embarazo, síndrome CFD y trastornos del espectro autista y la respuesta a la terapia con folato es altamente sugestiva de la participación de estos AuAbs en la interrupción del desarrollo y la función del cerebro a través de las vías del folato. Los dos tipos de anticuerpos identificados en el suero de los pacientes son anticuerpos de bloqueo y anticuerpos de unión. Los dos anticuerpos se pueden medir mediante los ensayos específicos descritos y ejercen sus efectos patológicos mediante el bloqueo funcional del transporte de folato como se mostró anteriormente o, hipotéticamente, mediante la interrupción del FR mediante una respuesta inflamatoria mediada por antígeno-anticuerpo. Hemos identificado AuAbs tanto IgG como IgM en estas condiciones. Los anticuerpos predominantes en mujeres con embarazo por DTN pertenecen al isotipo IgG1 e IgG2 y en niños con DFC, al isotipo IgG1 e IgG4. Esta revisión describe los métodos utilizados para medir estos AuAb, sus características de unión, afinidad, reactividad cruzada y los posibles mecanismos mediante los cuales podría funcionar la terapia con folato. Debido a que estos AuAbs están asociados con diversas patologías durante el desarrollo fetal y neonatal, la detección e intervención tempranas podrían prevenir o revertir las consecuencias de la exposición a estos AuAbs.

BLOQUEO Y UNIÓN DE AUTOANTICUERPOS RECEPTOR ALFA DE FOLATO
IDENTIFICAR NUEVOS SUBGRUPOS DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Freír RE1 , Delhey L1 , Slattery J1, Tippett M1 , Wynne R1, Rosa S1 kahler sg1 , Bennuri SC1
Melnyk S1 , Sequeira JM2, Quadros E2 .

Información del autor

¹Departamento de Pediatría, Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas, Universidad de Ciencias Médicas de Arkansas Little Rock, AR, EE. UU.

²Departamento de Medicina, Universidad Estatal de Nueva York-Downstate Medical Center Brooklyn, NY, EE. UU.

RESUMEN

Los autoanticuerpos del receptor de folato γ (FR γ) (FRAA) son frecuentes en el trastorno del espectro autista (TEA). Interrumpen el transporte de folato a través de la barrera hematoencefálica al unirse a FR γ . Se ha informado que los niños con ASD y FRAA responden bien al tratamiento con una forma de folato conocida como ácido folínico, lo que sugiere que pueden ser un subgrupo de ASD importante para identificar y tratar. No se ha investigado si manifiestan características fisiológicas y de comportamiento únicas. Por lo tanto, en este estudio medimos los FRAA tanto de bloqueo como de unión, mediciones fisiológicas que incluyen índices de metabolismo redox y metilación e inflamación, así como concentraciones de folato sérico y B12 y mediciones de desarrollo y comportamiento en 94 niños con TEA. Se encontró que los niños positivos para el FRAA de unión tenían niveles séricos de B12 más altos en comparación con los negativos para los FRAA de unión, mientras que los niños positivos para el bloqueo de FRAA tenían marcadores de inflamación y metabolismo redox relativamente mejores en comparación con los negativos para el bloqueo de FRAA. Además, los niños con ASD positivos para el bloqueo de FRAA demostraron una mejor comunicación en la Escala de comportamiento adaptativo de Vineland, comportamiento estereotipado en la Lista de verificación de comportamiento aberrante y gestos en la Escala de respuesta social. Este estudio sugiere que los FRAA están asociados con características fisiológicas y conductuales específicas en niños con TEA y respalda la idea de que estos biomarcadores pueden ser útiles para subagrupar a niños con TEA, especialmente con respecto a tratamientos dirigidos.

RECONOCIMIENTO CLÍNICO Y ASPECTOS DEL FÓLICO CEREBRAL SÍNDROMES DE CARENCIA

Ramaekers V1 , Sequeira JM, Quadros EV.

Información del autor

¹Departamento de Neurología Pediátrica y Centro de Autismo, Hospital Universitario de Lieja, Rue de Gaillarmont, Chênée, Bélgica. vramaekers@skynet.be

RESUMEN

Caracterizamos la deficiencia de folato cerebral (DFC) como cualquier afección neuropsiquiátrica asociada con niveles bajos de N5-metiltetrahidrofolato (MTHF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pero un estado normal de folato fuera del sistema nervioso central (SNC). La causa más común subyacente a los síndromes de CFD es la presencia de autoanticuerpos séricos del tipo bloqueante dirigidos contra el receptor de folato-γ (FRγ) adheridos al lado plasmático de las células epiteliales del plexo coroideo. Los anticuerpos bloqueadores de FR inhiben el transporte de MTHF a través del plexo coroideo. Los títulos séricos de anticuerpos FR pueden fluctuar significativamente con el tiempo. Las causas menos frecuentes de CFD son las mutaciones de FOLR-1, los trastornos mitocondriales y los errores congénitos que afectan el metabolismo del folato. Los anticuerpos maternos contra FR se han asociado con defectos del tubo neural, mientras que la presencia de anticuerpos contra FR en uno o ambos padres aumenta el riesgo de descendencia con autismo infantil. Los síndromes de CFD reconocibles atribuidos a los anticuerpos FR en la infancia son la CFD de inicio infantil que se presenta entre 4 y 6 meses después del nacimiento, el autismo infantil con déficits neurológicos y un síndrome atáxico espástico desde el año de edad, mientras que los síndromes distónicos o esquizofrénicos progresivos se desarrollan durante la adolescencia. . Los autoanticuerpos FR se encuentran con frecuencia en los trastornos del espectro autista, en una variante de Aicardi-Goutières y en el síndrome de Rett. El fenotipo heterogéneo de los síndromes de CFD podría estar determinado por diferentes edades de inicio y períodos en los que se generan autoanticuerpos FR con la consiguiente deficiencia de folato en el SNC. La deficiencia de folato durante varias etapas críticas del desarrollo fetal e infantil afecta el refinamiento estructural y funcional del cerebro. El conocimiento de los síndromes de CFD debería conducir a la detección temprana, el diagnóstico y un mejor pronóstico de este grupo potencialmente tratable de afecciones autoinmunes y determinadas genéticamente.

Bioquímica. 2016 julio; 126: 31-42. doi: 10.1016/j.biochi.2016.02.012. Epub 2016 24 de febrero.

LA BASE METABÓLICA DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEBIDO A DEFECTOS TRANSPORTE DE FÓLICOS

Desai A1 , Sequeira JM1 , Quadro EV2 .

Información del autor

¹Escuela de Estudios de Posgrado y Departamento de Medicina, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, EE. UU.

²Escuela de Estudios de Posgrado y Departamento de Medicina, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, EE. UU. Dirección electrónica: edward.quadros@downstate.edu.

RESUMEN

Los folatos son esenciales en el metabolismo intermediario de los aminoácidos, la síntesis de nucleótidos y para mantener las reacciones de metilación. También están vinculados a la producción de neurotransmisores a través de GTP necesarios para la síntesis de tetrahidrobiopterina. Durante el embarazo, el folato es necesario para el desarrollo fetal. La deficiencia de folato durante este período se ha relacionado con un mayor riesgo de defectos del tubo neural. Las alteraciones del metabolismo del folato debido a anomalías genéticas o la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FR α) pueden afectar los procesos fisiológicos dependientes del folato, lo que da como resultado una variedad de trastornos del desarrollo, incluido el síndrome de deficiencia de folato cerebral y los trastornos del espectro autista. En general, se ha demostrado que un nivel adecuado de folato es importante durante el embarazo, así como para el desarrollo y funcionamiento neurológico de los recién nacidos y los niños. El tratamiento con dosis farmacológicas de ácido folínico ha llevado a la reversión de algunos síntomas en muchos niños diagnosticados con síndrome de deficiencia de folato cerebral y autismo, especialmente en aquellos positivos para autoanticuerpos contra FR α . Por lo tanto, a medida que el cerebro continúa desarrollándose a lo largo de la vida fetal e infantil, puede verse afectado y volverse disfuncional debido a un transporte defectuoso de folato que contribuye a la deficiencia de folato. El tratamiento y la prevención de estos trastornos se pueden lograr mediante la identificación de las personas en riesgo y la suplementación con ácido folínico.

AUTOANTICUERPOS RECEPTORES DE FOLATO CEREBRAL EN EL ESPECTRO DEL AUTISMO TRASTORNO

Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA.

Información del autor

- Departamento de Pediatría, Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas, Universidad de Ciencias Médicas de Arkansas, Little Rock, AR 72202, EE. UU. REFrye@uams.edu

RESUMEN

El síndrome de deficiencia de folato cerebral (CFD) es un trastorno del neurodesarrollo causado típicamente por autoanticuerpos receptores de folato (FRA) que interfieren con el transporte de folato a través de la barrera hematoencefálica. Se han informado trastornos del espectro autista (TEA) y mejoras en los síntomas del TEA con el tratamiento con leucovorina (ácido folínico) en algunos niños con CFD. En niños con ASD, la prevalencia de FRA y la respuesta a la leucovorina en niños con FRA positivo no se ha investigado sistemáticamente. En este estudio, se midieron las concentraciones séricas de FRA en 93 niños con TEA y se encontró una alta prevalencia (75,3%) de FRA. En 16 niños, la concentración de bloqueo de FRA se correlacionó significativamente con el líquido cefalorraquídeo 5-concentraciones de metiltetrahidrofolato, que en todos los casos estuvieron por debajo de la media normativa. Los niños con FRA fueron tratados con leucovorina cálcica oral (2 mg kg⁻¹) por día; máximo 50 mg por día). La respuesta al tratamiento se midió y comparó con un grupo de control en lista de espera. En comparación con los controles, se observaron índices de mejora significativamente más altos en los niños tratados durante un período medio de 4 meses en comunicación verbal, lenguaje receptivo y expresivo, atención y conducta estereotipada. Aproximadamente un tercio de los niños tratados demostraron una mejora de moderada a mucha. La incidencia de efectos adversos fue baja. Este estudio sugiere que los FRA pueden ser importantes en los TEA y que los niños con TEA positivos para FRA pueden beneficiarse del tratamiento con leucovorina cálcica. Dados estos resultados, el tratamiento empírico con leucovorina cálcica puede ser un enfoque razonable y no invasivo en niños con TEA positivos para FRA. Se justifican estudios adicionales sobre la autoinmunidad del receptor de folato y el tratamiento con leucovorina cálcica en niños con TEA.

Soy J Clin Nutr 2009 enero; 89(1): 425–430.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILCOBALAMINA Y ÁCIDO FOLÍNICO EN ESTADO REDOX DEL GLUTATIÓN EN NIÑOS CON AUTISMO

S. Jill James, Stepan Melnyk, George Fuchs, Tyra Reid, Stefanie Jernigan, Oleksandra Pavliv, Amanda Hubanks y David W. Gaylor

ANTECEDENTES: Se ha informado de anormalidades metabólicas y ensayos de tratamiento dirigidos para varios trastornos neuroconductuales, pero se han estudiado relativamente poco en el autismo.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue determinar si el tratamiento con los precursores metabólicos, metilcobalamina y ácido fólico, mejoraría o no las concentraciones plasmáticas de metabolitos de transmetilación/transulfuración y el estado redox del glutatión en niños autistas.

DISEÑO: En un ensayo abierto, 40 niños autistas fueron tratados con 75 µg/kg de metilcobalamina (2 veces/semana) y 400 µg de ácido fólico (2 veces/d) durante 3 meses. Se midieron los metabolitos de la vía de transmetilación/transulfuración antes y después del tratamiento y se compararon con los valores medidos en niños de control de la misma edad.

RESULTADOS: Los resultados indicaron que las concentraciones de metabolitos antes del tratamiento en niños autistas fueron significativamente diferentes de los valores en los niños de control. La intervención de 3 meses dio lugar a aumentos significativos en las concentraciones de cisteína, cisteinilglicina y glutatión ($P < 0,001$). La forma disulfuro oxidada del glutatión disminuyó y la relación redox del glutatión aumentó después del tratamiento ($P < 0,008$). Aunque las concentraciones medias de metabolitos mejoraron significativamente después de la intervención, se mantuvieron por debajo de las de los niños de control no afectados.

CONCLUSIÓN: Las mejoras significativas observadas en los metabolitos de transmetilación y en el estado redox del glutatión tras el tratamiento sugieren que la intervención nutricional dirigida con metilcobalamina y ácido fólico puede ser beneficiosa desde el punto de vista clínico en algunos niños con autismo. Este ensayo se registró en clinicaltrials.gov como NCT00692315.

Neuropediatría. 2007 diciembre; 38 (6): 276-81. doi: 10.1055/s-2008-1065354.

AUTOINMUNIDAD DEL RECEPTOR DE FOLATO Y DEFICIENCIA DE FOLATO CEREBRAL EN
AUTISMO DE BAJO FUNCIONAMIENTO CON DÉFICIT NEUROLÓGICO

Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM, Nassogne MC, Quadros EV.

FUENTE

División de Neurología Infantil, Hospital Universitario de Lieja, Bélgica. vramaekers@skynet.be

RESUMEN

Se identificó un transporte reducido de folato al SNC en dos trastornos del espectro autista, es decir, el síndrome de Rett y el autismo infantil de bajo funcionamiento con anomalías neurológicas. Veinticinco pacientes con autismo de bajo funcionamiento de inicio temprano con o sin déficits neurológicos, fueron evaluados para folato sérico, líquido cefalorraquídeo (LCR) 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF) y autoanticuerpos FR séricos del tipo bloqueante para determinar la importancia del folato. autoanticuerpos del receptor (FR) con respecto al transporte de folato a través de la barrera sangre-LCR. A pesar del folato sérico normal, la concentración de 5MTHF en LCR fue baja en 23 de 25 pacientes. La reducción de folato en LCR en 19 de estos 23 pacientes podría explicarse por autoanticuerpos séricos contra FR que bloquean el sitio de unión de folato del FR unido a la membrana en las células epiteliales de la coroides. Los suplementos orales de ácido fólico condujeron a una concentración normal de 5MTHF en el LCR y una recuperación clínica parcial o completa después de 12 meses. La autoinmunidad sérica FR parece representar un factor importante en la patogenia del transporte reducido de folato al sistema nervioso entre los niños con autismo de bajo funcionamiento de inicio temprano asociado con o sin déficit neurológico. La detección temprana de autoanticuerpos FR puede ser un factor clave en la prevención e intervención terapéutica en este subgrupo de pacientes con autismo.

N Engl J Med. 2005 12 de mayo; 352 (19): 1985-91.

AUTOANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES DE FOLATO EN EL FOLATO CEREBRAL
SÍNDROME DE CARENCIA

Ramaekers VT1 , Rothenberg SP, Sequeira JM, Opladen T, Blau N, Quadros EV, Selhub J.

Información del autor

¹División de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Aquisgrán, Aquisgrán, Alemania. vramaekers@ukaachen.de

RESUMEN

En la deficiencia de folato cerebral de inicio infantil, los niveles de 5-metiltetrahydrofolato (5MTHF) en el líquido cefalorraquídeo son bajos, pero los niveles de folato en suero y eritrocitos son normales. Examinamos muestras de suero de 28 niños con deficiencia de folato cerebral, 5 de sus madres, 28 sujetos de control de la misma edad y 41 pacientes con un trastorno neurológico no relacionado. El suero de 25 de los 28 pacientes y 0 de los 28 sujetos de control contenía autoanticuerpos bloqueadores de alta afinidad contra los receptores de folato unidos a la membrana que están presentes en el plexo coroideo. El ácido folínico oral normalizó los niveles de 5MTHF en el líquido cefalorraquídeo y condujo a una mejoría clínica. La deficiencia de folato cerebral es un trastorno en el que los autoanticuerpos pueden impedir la transferencia de folato del plasma al líquido cefalorraquídeo.

DEFICIENCIA DE FOLATO CEREBRAL

Ramaekers VT1, azul n

Información del autor

¹Hospital Universitario de Aquisgrán, Alemania. vramaekers@skynet.be

RESUMEN

La deficiencia de folato cerebral (DFC) puede definirse como cualquier síndrome neurológico asociado con niveles bajos de 5-metilteetrahydrofolato (5MTHF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el metabolito activo del folato, en presencia de un metabolismo normal del folato fuera del sistema nervioso. La CFD podría ser el resultado de un transporte de folato alterado o de una mayor rotación de folato dentro del sistema nervioso central (SNC). Informamos sobre un nuevo síndrome neurometabólico en 20 niños, que denominamos "DFC idiopático". Las características típicas se manifestaron a partir de los 4 meses de edad, comenzando con marcada inquietud, irritabilidad y trastornos del sueño seguidos de retraso psicomotor, ataxia cerebelosa, paraplejía espástica y discinesia; la epilepsia se desarrolló en aproximadamente un tercio de los niños. La mayoría de los niños mostró una desaceleración del crecimiento de la cabeza desde los 4 a los 6 meses de edad. Las alteraciones visuales comenzaron a desarrollarse alrededor de los 3 años de edad y la pérdida auditiva neurosensorial progresiva comenzó a partir de los 6 años. La neuroimagen mostró atrofia de las regiones frontotemporales y desmielinización periventricular en siete niños, atrofia supra e infratentorial lentamente progresiva en tres niños y hallazgos normales en el resto. Debido a que el transporte activo de folato al SNC ocurre a través de la endocitosis de la proteína 1 del receptor de folato mediada por receptor (FR1), se realizó la secuenciación del ADN del gen FR1 y se encontró que era normal.

Sin embargo, el análisis de la proteína del LCR reveló una proteína FR1 no funcional, que se sospecha que es el resultado de defectos postraduccionales de la N-glicosilación de la proteína FR1, la presencia de antagonistas del folato con unión irreversible o autoanticuerpos que bloquean el sitio de unión del folato de FR1.

El tratamiento oral con 5-formiltetrahydrofolato (ácido folínico) debe iniciarse en dosis bajas a 0,5-1 mg/kg/día, pero en algunos pacientes se requieren dosis diarias más altas de ácido folínico de 2-3 mg/kg/día para normalizar los valores de 5MTHF en LCR. Este protocolo de tratamiento propuesto dio como resultado una respuesta clínica favorable en los pacientes identificados antes de los seis años, mientras que se encontró una recuperación parcial con peor resultado después de los seis años. Se debe realizar un control clínico y EEG cuidadoso 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento. Después de cuatro a seis meses de tratamiento con ácido folínico, se debe repetir el análisis del LCR para evitar una dosis excesiva o insuficiente de ácido folínico. Se han reconocido formas secundarias de DFC durante el uso crónico de fármacos antifolato y anticonvulsivos y en diversas afecciones conocidas, como el síndrome de Rett, el síndrome de Aicardi-Goutières, la deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, la deficiencia de dihidropteridina reductasa, la deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y la deficiencia de Kearns-Sayre. síndrome. El vínculo patogénico entre estas entidades patológicas específicas subyacentes y la CFD secundaria observada no se ha resuelto.

MECANISMOS NEUROPATOLÓGICOS DE LAS CONVULSIONES EN EL ESPECTRO DEL AUTISMO TRASTORNO

Freír RE¹, Casanova MF², Fatemi SH³, Folsom TD³, Reutiman TJ³, Marrón GL⁴, Edelson SM⁵, Slattery JC¹, adams jb⁶.

Información del autor

¹ Programa de Investigación del Autismo, Instituto de Investigación Infantil de Arkansas Little Rock, AR, EE. UU.; Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas Little Rock, AR, EE. UU.

² Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Sur Greenville Greenville, SC, EE. UU.

³ Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota Minneapolis, MN, EE. UU.

⁴ Centro de atención médica Serenity Waukesha, WI, EE. UU.

⁵ Instituto de Investigación del Autismo San Diego, CA, EE. UU.

⁶ Escuela de Ingeniería de Materia, Transporte y Energía, Universidad Estatal de Arizona Tempe, AZ, EE. UU.

RESUMEN

Este manuscrito revisa las anomalías biológicas compartidas por el trastorno del espectro autista (TEA) y la epilepsia. El TEA y la epilepsia comparten dos hallazgos neuropatológicos: anomalías en la arquitectura de la minicolumna y neurotransmisión del ácido γ -aminobutírico (GABA). Se ha encontrado que el neuropilo periférico, que es la región que contiene los circuitos de inhibición de las minicolumnas, está disminuido en el cerebro con TEA post-mortem. El TEA y la epilepsia están asociados con anomalías inhibitorias de la neurotransmisión GABA, incluida la expresión reducida de las subunidades GABAA y GABAB. Estas anomalías pueden elevar el equilibrio entre excitación e inhibición, lo que da como resultado hiperexcitabilidad de la corteza y, a su vez, aumenta el riesgo de convulsiones. Se discuten las anomalías médicas asociadas tanto con la epilepsia como con el TEA. Estos incluyen síndromes genéticos específicos, trastornos metabólicos específicos que incluyen trastornos del metabolismo energético y neurotransmisión de GABA y glutamato, deficiencias de minerales y vitaminas, exposiciones a metales pesados y disfunción inmunológica. Muchas de estas anomalías médicas pueden resultar en una elevación del equilibrio entre excitación e inhibición. El X frágil está relacionado con la disfunción del receptor mGluR5 y el X frágil, los síndromes de Angelman y Rett están relacionados con una reducción en la expresión del receptor GABAA. Los defectos en el metabolismo energético pueden reducir la función de las interneuronas GABA. Tanto las convulsiones dependientes de piridoxina como la deficiencia de semialdehído deshidrogenasa succínico causan deficiencias de GABA, mientras que los defectos del ciclo de la urea y la fenilcetonuria causan anomalías en la neurotransmisión del glutamato. Las deficiencias de minerales pueden causar anomalías en la neurotransmisión de glutamato y GABA y los metales pesados pueden causar disfunción mitocondrial que interrumpe el metabolismo de GABA. Por lo tanto, tanto el ASD como la epilepsia se asocian con anomalías similares que pueden alterar el equilibrio entre excitación e inhibición de la corteza. Estos paralelismos pueden explicar la alta prevalencia de epilepsia en TEA y la elevada prevalencia de características de TEA en personas con epilepsia.

Dev Med Child Neurol. Mayo 2008;50(5):346-52. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02053.x. Epub 2008 19 de marzo.

UNA DIETA SIN LECHE DISMINUYE LA AUTOINMUNIDAD DEL RECEPTOR DE FOLATO EN SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE FÓLICOS CEREBRAL

Ramaekers VT, Sequeira JM, Blau N, Quadros EV.

FUENTE

Departamento de Neurología Pediátrica, Centre Hospitalier Universitaire, Lieja, Bélgica.

RESUMEN

En el síndrome de deficiencia de folato cerebral, la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de folato (FR) explica la disminución del transporte de folato al sistema nervioso central y la respuesta clínica al ácido folínico. La reactividad cruzada de autoanticuerpos con leche FR de diferentes especies nos llevó a probar el efecto de una dieta sin leche. La intervención con una dieta sin leche en 12 niños (nueve hombres, tres mujeres; edad media 6 años [DE 4 años 11 meses], rango 1-19 años), disminuyó significativamente el título de autoanticuerpos de 2,08 pmol de FR bloqueado por ml de suero (DE 2,1; rango 0,24 -8,35) a 0,35 pmol (SD 0,49; rango 0-1,32; $p=0,012$) durante 3 a 13 meses, mientras que el título de autoanticuerpos FR aumentó significativamente a 6,53 (SD 6,08; rango 0,54-14,07; $p=0,013$) en nueve niños que fueron reexpuestos a la leche durante 6 a 14 semanas. En 12 niños con una dieta normal (ocho hombres, cuatro mujeres; edad media 5 años y 5 meses [DE 4 años 1 mes], rango 1 año 6 meses-16 años 4 meses), el título de anticuerpos aumentó significativamente de 0,84 pmol de FR bloqueado por ml (DE 0,39; rango 0,24-1,44) a 3,04 pmol (DE 1,42; rango 0,84-6,01; $p=0,001$) durante 10 a 24 meses. Para estos pacientes se puede recomendar la disminución del título de autoanticuerpos con una dieta sin leche junto con la terapia con ácido folínico.

Clínica Bioquímica. 2011 junio; 44(8-9):719-21. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.002. Epub 2011 22 de marzo.

ANÁLISIS DE FÓLICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PROFUNDIDAD DEFICIENCIA DE FOLATO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Ormazábal A, Perez-Dueñas B, Sierra C, Urreitz R, Montoya J, Serrano M, Campistol J, García-Cazorla A, Pineda M, Artuch R.

FUENTE

Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la determinación automatizada de folatos totales en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico de deficiencia de folato cerebral.

MÉTODO: Se analizaron muestras de LCR y suero en 60 niños con diferentes trastornos neurológicos.

RESULTADO: En todos los pacientes con condiciones genéticas que conducen a una profunda deficiencia de folato cerebral (transporte y metabolismo de folato alterados), la determinación automática de folato mostró valores alterados.

CONCLUSIÓN: La cuantificación de folato en LCR brindó un diagnóstico profundo de deficiencia de folato en LCR causada por deficiencias en el metabolismo o el transporte de folato.

Neurología. 22 de marzo de 2005; 64(6):1088-90.

DEFICIENCIA DE FOLATO CEREBRAL CON RETRASO EN EL DESARROLLO, AUTISMO Y
RESPUESTA AL ÁCIDO FOLINICO

Moretti P, Sahoo T, Hyland K, Bottiglieri T, Peters S, del Gaudio D, Roa B, Curry S, Zhu H, Finnell RH, Neul JL, Ramaekers VT, Blau N, Bacino CA, Miller G, Scaglia F. _____

FUENTE

Departamento de Genética Molecular y Humana, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, EE. UU.

RESUMEN

Los autores describen a una niña de 6 años con retraso en el desarrollo, regresión psicomotora, convulsiones, retraso mental y características autistas asociadas con niveles bajos de LCR de 5-metiltetrahydrofolato, la forma biológicamente activa de folatos en LCR y sangre. Los niveles de folato y B12 eran normales en los tejidos periféricos, lo que sugiere una deficiencia de folato cerebral. El tratamiento con ácido fólico corrigió las anomalías del LCR y mejoró las habilidades motoras.

LOS AUTOANTICUERPOS ALFA RECEPTORES DE FÓLIDO MODULAN LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Frye, RE, Sequeira, JM, Quadros, EV, Rossignol, DA.

¹Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Arkansas, Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Little Rock, AR

²Departamento de Medicina, Universidad Estatal de Nueva York – Centro Médico Downstate, Brooklyn, Nueva York

³Centro médico Rossignol, 16251 Laguna Canyon Road Suite 175, Irvine, CA

El receptor de folato alfa (FR α) es esencial para el transporte de folato a través de la barrera hematoencefálica y está estrechamente relacionado con la deficiencia de folato cerebral, un síndrome que comúnmente se presenta con características del trastorno del espectro autista (TEA). Los autoanticuerpos FR α (FRAA) interrumpen la función FR α y tienen una alta prevalencia en niños con TEA. Dado que el FR α también se encuentra en la tiroides, los FRAA también podrían interferir con la función tiroidea. Curiosamente, el ASD se ha asociado de manera inconsistente con el hipotiroidismo. El objetivo de este estudio fue determinar si la disfunción tiroidea en los TEA podría estar relacionada con las FRAA. Con este fin, investigamos la relación entre los títulos séricos de FRAA (tanto de bloqueo como de unión) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 32 niños con TEA. Se encontró que los FRAA que bloquean, pero no se unen, están relacionados con los niveles de TSH. Los FRAA más altos se correlacionaron significativamente con concentraciones más altas de TSH ($r = 0.36$, $p = 0.025$), mientras que los niños con TEA que fueron positivos para el bloqueo de FRAA demostraron una concentración sérica significativamente más alta de TSH que los niños que fueron negativos para FRAA ($t(31) = 2.07$, $p = 0.02$). Estos resultados son consistentes con la noción de que los FRAA bloqueadores están asociados con una función tiroidea reducida y sugieren que la función tiroidea debe examinarse en niños con TEA que son positivos para los FRAA bloqueadores.

Soy J Hum Genet. 2009 septiembre; 85(3):354-63. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.08.005.

EL DEFECTO ALFA DEL RECEPTOR DE FÓLIDO CAUSA EL TRANSPORTE DE FÓLICO CEREBRAL
DEFICIENCIA: UN TRASTORNO NEURODEGENERATIVO TRATABLE ASOCIADO
CON METABOLISMO DE MIELINA ALTERADO

Steinfeld R1 , Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, Wevers R, Grosso S,
Gärtner J. _____

Información del autor

¹Departamento de Pediatría y Neurología Pediátrica, Universidad Georg August de Göttingen,
Göttingen, Alemania. rsteinfeld@med.uni-goettingen.de

RESUMEN

La suplementación con suficiente folato es esencial para una multitud de procesos biológicos y diversos sistemas de órganos. Actualmente se conocen al menos cinco trastornos hereditarios distintos del transporte y metabolismo del folato, todos los cuales causan deficiencia sistémica de folato. Identificamos un defecto de transporte de folato específico del cerebro heredado que es causado por mutaciones en el gen del receptor de folato 1 (FOLR1) que codifica el receptor de folato alfa (FRalpha). Tres pacientes portadores de mutaciones FOLR1 desarrollaron una alteración progresiva del movimiento, deterioro psicomotor y epilepsia y mostraron concentraciones de folato severamente reducidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebrales demostraron una hipomielinización profunda, y el análisis de metabolitos in vivo basado en RM indicó una depleción combinada de colina e inositol en la sustancia blanca. La transfección retroviral de células de pacientes con FRalpha o FRbeta podría rescatar la unión de folato.

Además, las concentraciones de folato en LCR, así como la depleción de colina e inositol glial, fueron restauradas por la terapia con ácido fólico y precedieron a las mejoras clínicas. Nuestros estudios no solo caracterizan un trastorno previamente desconocido y tratable de la primera infancia, sino que también brindan nuevos conocimientos sobre las vías metabólicas del folato involucradas en la mielinización posnatal y el desarrollo cerebral.

Defectos de nacimiento Res A Clin Mol Teratol. 2016 marzo;106(3):201-7. doi: 10.1002/bdra.23483. Epub 2016 22 de febrero.

AUTOANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNAS HOMOCISTEINILADAS EN UN RATÓN
MODELO DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL INDUCIDOS POR DEFICIENCIA DE FOLATOS

Denny KJ1,2, Kelly CF1 , Kumar V1, Con KL1 , Cabrera RM3, finnell rh3 , Taylor SM1,
vaqueros A1 , Aspérula TM1 .

Información del autor

¹Escuela de Ciencias Biomédicas, Universidad de Queensland, Brisbane, Australia.

²Escuela de Medicina, Universidad de Queensland, Brisbane, Australia.

³Departamento de Ciencias de la Nutrición, Universidad de Texas, Austin, Texas.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La suplementación periconcepcional con ácido fólico da como resultado una reducción significativa en la incidencia de defectos del tubo neural (DTN). No obstante, los defectos del tubo neural siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo, y se desconocen los mecanismos por los cuales el folato ejerce sus efectos protectores. La homocisteína es un aminoácido que se acumula en condiciones de deficiencia de folato y se sugiere como un factor de riesgo para los defectos del tubo neural. Un mecanismo propuesto de toxicidad de la homocisteína es su acumulación en proteínas en un proceso denominado homocisteinilación.

MÉTODOS Y RESULTADOS: En este documento, utilizamos una dieta deficiente en folato en ratones preñados para demostrar que existe: (i) una correlación inversa significativa entre los niveles de folato sérico materno y la homocisteína sérica; (ii) una correlación positiva significativa entre los niveles de homocisteína sérica y los títulos de autoanticuerpos contra la proteína homocisteinilada; y (iii) un aumento significativo de malformaciones congénitas y defectos del tubo neural en ratones deficientes en folato sérico. Además, en ratones a los que se les administró una dieta sin folato antes de la concepción, la suplementación con ácido fólico durante el período gestacional rescató por completo a los embriones de los defectos congénitos y resultó en títulos de proteínas homocisteiniladas a término que son comparables a los de los ratones a los que se les administró una dieta repleta de folato. a lo largo del período anterior y posterior a la concepción. Estos resultados demuestran que una dieta baja en folato que induce defectos del tubo neural también aumenta la homocisteinilación de proteínas y la posterior generación de autoanticuerpos contra las proteínas homocisteiniladas.

CONCLUSIÓN: Estos datos respaldan la hipótesis de que la homocisteinilación da como resultado la formación de neoantígeno propio en condiciones de deficiencia materna de folato, y que este proceso es reversible con la suplementación con ácido fólico.

Cerebro. 2012 julio; 135 (parte 7): 2022-31. doi: 10.1093/cerebro/aws122. Epub 2012 13 de mayo.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS MUTACIONES DEL RECEPTOR 1 DE FOLATO
DELINEA LA DEFICIENCIA DE TRANSPORTE DE FÓLICO CEREBRAL

grapa M1 , Just IA, Linnankivi T, Wolf P, Lücke T, Häusler M, Gärtner J, Steinfeld R. _____

Información del autor

¹Departamento de Pediatría y Neurología Pediátrica, Centro Médico Universitario de Göttingen, Alemania.

RESUMEN

La deficiencia en el transporte de folato cerebral es un defecto hereditario del transporte de folato específico del cerebro causado por mutaciones en el gen del receptor de folato 1 que codifica el receptor de folato alfa (FR α). Este defecto genético da lugar a un trastorno neurológico progresivo de aparición tardía en la infancia. Examinamos a 72 niños con concentraciones bajas de 5-metiltetrahydrofolato en el líquido cefalorraquídeo y síntomas neurológicos que se desarrollaron después de la infancia. Identificamos alteraciones de nucleótidos en el gen del receptor de folato 1 en 10 individuos que compartían regresión del desarrollo, ataxia, hipomielinización cerebral profunda y atrofia cerebelosa. Encontramos cuatro nuevos alelos patogénicos, una mutación de empalme y tres mutaciones sin sentido. La expresión heteróloga de las mutaciones de sentido erróneo, incluidos los mutantes descritos anteriormente, reveló una disminución menor en la expresión de la proteína pero pérdida de la localización de la superficie celular, orientación errónea a los compartimentos intracelulares y, por lo tanto, ausencia de unión celular de ácido fólico. Estos resultados explican la pérdida funcional del receptor de folato alfa para todas las mutaciones del receptor de folato 1 detectadas. Tres individuos que presentaban un fenotipo clínico más leve revelaron datos bioquímicos y de imágenes cerebrales muy similares, pero compartían parcialmente alelos patógenos con pacientes más gravemente afectados. Por lo tanto, nuestros estudios sugieren que las diferentes gravedades clínicas no se correlacionan necesariamente con la función residual de los mutantes alfa del receptor de folato e indican que factores adicionales contribuyen al fenotipo clínico en la deficiencia de transporte de folato cerebral.

_____, Blau N, Opladen T, Steinfeld R, Wessling B, Zerres K, Häusler M. _____

Información del autor

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario RWTH Aachen, Alemania.
smangold@ukaachen.de

ANTECEDENTES: La deficiencia de folato cerebral (DFC) se reconoce cada vez más en diversas afecciones neurológicas, lo que plantea la cuestión de si podría representar un síndrome clínico bien definido.

MÉTODOS: Análisis retrospectivo de pacientes con líquido cefalorraquídeo (LCR) bajo 5-
Se realizaron valores de metiltetrahydrofolato (5MTHF).

RESULTADOS: Se identificaron 58 pacientes pediátricos con valores bajos (-2.^a a -3.^a desviación estándar) y 45 pacientes con valores muy bajos de 5MTHF (<3.^a desviación estándar), incluidos 22 pacientes con condiciones neurológicas subyacentes definidas. Los principales síntomas fueron retraso mental (n=84), retraso motor (n=75), epilepsia (n=53), ataxia (n=44) y signos del tracto piramidal (n=37). No hubo relación entre los niveles de 5MTHF y la gravedad de la enfermedad clínica, la duración de la enfermedad clínica, los distintos síntomas neurológicos y el tratamiento con fármacos antiepilépticos, respectivamente. El análisis genético de mutaciones en el gen del receptor de folato 1 resultó normal en los 16 niños estudiados.

CONCLUSIONES: Para la mayoría de los pacientes, la DFC no es un síndrome neurometabólico claro, sino el resultado común de diferentes procesos genéticos, metabólicos o desconocidos. Sin embargo, la CFD puede representar un factor modificador de la enfermedad tratable que, por lo tanto, debe abordarse en estudios prospectivos.

Arco Neurol. 2011 mayo; 68(5):615-21. doi: 10.1001/archneurol.2011.80.

SÍNDROMES DE DEFICIENCIA DE FOLATO CEREBRAL EN LA INFANCIA: CLÍNICA, ASPECTOS ANALÍTICOS Y ETIOLOGICOS

Pérez-Dueñas B, Ormazábal A, Toma C, Torrico B, Cormand B, Serrano M, Sierra C, De Grandis E, Marfa MP, García-Cazorla A, Campistol J, Pascual JM, Artuch R.

FUENTE

Departamento de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, Esplugues, Barcelona, España. bperez@hsjdbcn.org

ANTECEDENTES: La deficiencia de folato cerebral puede ser susceptible a la suplementación terapéutica. Diversas vías metabólicas y procesos no relacionados pueden conducir al líquido cefalorraquídeo 5-agotamiento de metiltetrahidrofolato (5-MTHF), el sello distintivo de la deficiencia de folato cerebral.

OBJETIVO: Analizar la abundancia de folato cerebral en una gran serie prospectiva de niños diagnosticados con cualquier trastorno neurológico para los que se indicó una punción lumbar diagnóstica.

DISEÑO: Estudiamos el espectro y la frecuencia de los trastornos asociados con la deficiencia de folato cerebral mediante la medición de 5-MTHF, aminas biogénicas y pterinas en el líquido cefalorraquídeo. En algunos pacientes también se realizó la secuenciación directa del gen transportador FOLR1.

AJUSTE: Centro médico pediátrico académico.

PARTICIPANTES: Estudiamos a 134 individuos libres de enfermedad neurometabólica y 584 pacientes con cualquiera de varias enfermedades del sistema nervioso central.

RESULTADOS: De 584 pacientes, 71 (12%) exhibieron deficiencia de 5-MTHF. La deficiencia de leve a moderada ($n = 63$; rango, 19-63 nmol/L) se asoció con asfisia perinatal, infección del sistema nervioso central o enfermedades de probable origen genético (errores congénitos del metabolismo, trastornos de la materia blanca, síndrome de Rett o epilepsia). Se detectó una depleción severa de 5-MTHF ($n = 8$; rango, 0.6-13 nmol/L) en deficiencia severa de MTHF reductasa, síndrome de Kearns-Sayre, necrosis estriatal sensible a la biotina, encefalitis necrosante aguda de Hurst y defecto FOLR1. Se observó una fuerte correlación entre el líquido cefalorraquídeo y los niveles de folato en plasma en la deficiencia de folato cerebral.

CONCLUSIONES: De las 2 formas principales de deficiencia de folato cerebral identificadas, la deficiencia de 5-MTHF de leve a moderada se asoció más comúnmente con trastornos que no tienen una relación primaria con el metabolismo del folato, mientras que la depleción profunda de 5-MTHF se asoció con trastornos mitocondriales, metabólicos y del transportador específicos. defectos o degeneraciones cerebrales. Los resultados sugieren que el 5-MTHF puede servir como el sello distintivo de los trastornos congénitos del transporte y el metabolismo del folato o, más frecuentemente, como un indicador de disfunción neurológica.

ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO DEL GEN MTHFR Y EL RIESGO DE
DESÓRDENES DEL ESPECTRO AUTISTA

PU D1, Shen Y, Wu J.

Información del autor

¹Laboratorio Estatal Clave de Medicina Reproductiva, Universidad Médica de Nanjing, Nanjing, Jiangsu, China; Departamento de Obstetricia y Ginecología, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Nanjing, Nanjing, Jiangsu, China.

RESUMEN

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es esencial para la biosíntesis del ADN y el proceso epigenético de metilación del ADN, y sus polimorfismos genéticos se han implicado como factores de riesgo de defectos congénitos, trastornos neurológicos y cánceres. Sin embargo, los informes sobre la asociación de polimorfismos MTHFR con trastornos del espectro autista (TEA) no son concluyentes. Por lo tanto, investigamos la relación de los polimorfismos MTHFR (C677T y A1298C) y el riesgo de TEA mediante metanálisis. Hasta diciembre de 2012, se incluyeron para el metanálisis ocho estudios de casos y controles con 1672 pacientes con TEA y 6760 controles. Los resultados mostraron que el polimorfismo C677T se asoció con un aumento significativo del riesgo de TEA en todos los modelos de comparación [alelo T frente a C (frecuencia del alelo): razón de probabilidad (OR) = 1,42, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,09-1,85 ; CT vs. CC (heterocigoto): OR = 1,48, IC 95%: 1,09-2,00; TT vs. CC (homocigoto): OR = 1,86, IC 95%: 1,08-3,20; CT+TT vs. CC (modelo dominante): OR = 1,56, IC 95%: 1,12-2,18; y TT frente a CC+CT (modelo recesivo): OR = 1,51, IC del 95 %: 1,02-2,22], mientras que el polimorfismo A1298C se asoció significativamente con un riesgo reducido de TEA, pero solo en un modelo recesivo (CC frente a AA +CA: OR = 0,73, IC 95%: 0,56-0,97). Además, estratificamos la población de pacientes en función de si eran de un país con fortificación de alimentos con ácido fólico o no. El metanálisis mostró que el polimorfismo C677T se asoció con ASD solo en niños de países sin fortificación de alimentos. Nuestro estudio indicó que el polimorfismo MTHFR C677T contribuye a un mayor riesgo de TEA, y el ácido fólico periconcepcional puede reducir el riesgo de TEA en aquellas con polimorfismo MTHFR 677C>T.



ESQUIZOFRENIA

Bioquímica. 2016 julio; 126: 79-90. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.005. Epub 2016 8 de abril.

LA BASE DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO FOLÍNICO EN TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

Ramaekers VT1 , Sequeira JM2 , Quadro EV2 .

Información del autor

¹División de Neurología Infantil y Centro de Autismo, Centre Hospitalier Universitaire Liège, Bélgica.
Dirección electrónica: vramaekers@skynet.be.

²Departamento de Medicina, Centro Médico Downstate, Universidad Estatal de Nueva York, EE. UU.

RESUMEN

Múltiples factores, como causas genéticas y extrañas (drogas, toxinas, eventos psicológicos adversos) contribuyen a las condiciones neuropsiquiátricas. En un subgrupo de estos trastornos, la deficiencia de folato sistémico se ha asociado con anemia macrocítica y fenotipos neuropsiquiátricos.

En algunos de estos, a pesar de los niveles sistémicos normales, el transporte de folato al cerebro se ve afectado en los llamados síndromes de deficiencia de folato cerebral (DFC) que se presentan como trastornos del desarrollo y psiquiátricos. Estos incluyen síndrome CFD de inicio infantil, autismo infantil con o sin déficit neurológicos, síndrome espástico-atáxico y epilepsia intratable en niños pequeños que se expande a esquizofrenia refractaria en adolescentes y, finalmente, depresión mayor resistente al tratamiento en adultos. La autoinmunidad al receptor de folato alfa (FR α) con N(5)-metiltetrahydrofolato (MTHF) bajo en LCR subyace en la mayoría de los síndromes de CFD, mientras que rara vez se encuentran anomalías en el gen FR α y defectos en el gen mitocondrial. La edad a la que emergen los anticuerpos FR α de tipo bloqueador determina el fenotipo clínico. El síndrome CFD infantil y el autismo con déficits neurológicos tienden a caracterizarse por títulos elevados de anticuerpos FR α y MTHF bajo en LCR. Por el contrario, en el autismo infantil y la esquizofrenia intratable, los signos y síntomas conductuales anormales pueden aumentar y disminuir con títulos de anticuerpos FR α fluctuantes a lo largo del tiempo, acompañados de cambios cíclicos en el folato del LCR, tetrahydrobiopterina (BH4) y metabolitos de neurotransmisores que oscilan entre niveles bajos y normales. Proponemos un modelo hipotético que explica la

Patogenia de la esquizofrenia. Con base en los hallazgos de los estudios espectroscópicos clínicos, genéticos, de líquido cefalorraquídeo y de resonancia magnética, analizamos los cambios neuroquímicos asociados con estos trastornos, las vías metabólicas y reguladoras, la síntesis y el catabolismo de los neurotransmisores y el impacto del estrés oxidativo en la patogenia de estas afecciones. Se presenta un algoritmo de diagnóstico y regímenes terapéuticos que utilizan altas dosis de ácido folínico, corticosteroides y una dieta sin leche que ha demostrado ser beneficioso para proporcionar suficiente folato al cerebro y disminuir el título de autoanticuerpos FR α en aquellos positivos para el anticuerpo.

TRATAMIENTO CON ÁCIDO FOLINICO PARA LA ESQUIZOFRENIA ASOCIADO CON FOLATOS AUTOANTICUERPOS RECEPTORES

Ramaekers VT1 , Thöny B2 , Sequeira JM3 , Ansseau M4 , Felipe P5 , Boemer F6 , Bours V6 ,
Quadro EV3 .

RESUMEN

ANTECEDENTES: En la esquizofrenia catatónica se identificaron autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FR α) en el plexo coroideo que bloquean la transferencia de N(5)-metiltetrahidrofolato (MTHF) al cerebro. Las alucinaciones acústicas desaparecieron después del tratamiento con ácido folínico. El transporte de folato al SNC evita la acumulación de homocisteína y entrega unidades de un carbono para las reacciones de transferencia de metilo y la síntesis de purinas. El derivado de guanosina tetrahidrobiopterina actúa como cofactor común para las enzimas que producen dopamina, serotonina y óxido nítrico.

MÉTODOS: Nuestro estudio seleccionó pacientes con esquizofrenia que no respondían al tratamiento convencional. El suero de estos pacientes con homocisteína, folato y vitamina B12 en plasma normales se analizó para detectar autoanticuerpos FR del tipo bloqueador en muestras seriadas cada semana. El líquido cefalorraquídeo se analizó en busca de MTHF y los metabolitos de pterinas, dopamina y serotonina. Se evaluó la respuesta clínica al tratamiento con ácido folínico.

RESULTADOS: Quince de 18 pacientes (83,3 %) tenían autoanticuerpos FR séricos positivos en comparación con solo 1 de 30 controles (3,3 %) ($\chi^2=21,6$; $p<0,0001$). Los títulos de anticuerpos FR α en los pacientes fluctuaron con el tiempo, variando entre títulos negativos y altos, modulando el flujo de folato al SNC, lo que explicó los valores bajos de folato en LCR en 6 y los valores normales en 7 pacientes. La media \pm SD para LCR MTHF se redujo en comparación con los controles previamente establecidos (prueba t: 3,90; $p = 0,0002$). Existía una correlación lineal positiva entre el MTHF del LCR y los niveles de biopterina. Los metabolitos de dopamina y serotonina en LCR estaban bajos o en el rango normal más bajo. Administración de ácido folínico (0,3-1 mg/kg/día) a 7 pacientes participantes durante al menos seis meses dio como resultado una mejoría clínica.

CONCLUSIÓN: Se recomienda la evaluación de autoanticuerpos FR en suero para pacientes esquizofrénicos. Se especula que los síntomas clínicos negativos o positivos están influenciados por el nivel y la evolución de los títulos de anticuerpos FR α que determinan el flujo de folato al cerebro con regulación hacia arriba o hacia abajo de los intermedios de folato cerebral vinculados a procesos metabólicos que afectan los niveles de homocisteína, la síntesis de tetrahidrobiopterina y neurotransmisores. La intervención con ácido folínico parece estabilizar el proceso de la enfermedad.



LA SALUD DE LA MUJER

N Engl J Med. 8 de enero de 2004; 350(2):134-42.

AUTOANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES DE FÓLICOS EN MUJERES CON EMBARAZO COMPLICADO POR UN DEFECTO DEL TUBO NEURAL

Rothenberg SP1 , da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, Quadros EV. _____

Información del autor

- ¹Departamento de Medicina, Centro Médico Downstate de la Universidad Estatal de Nueva York, Brooklyn 11203, EE. UU. srothenberg@downstate.edu

RESUMEN

ANTECEDENTES: En ausencia de deficiencia clínica de folato, la suplementación periconcepcional con ácido fólico reduce el riesgo de una mujer de tener un bebé con un defecto del tubo neural. Dado que el antisero contra los receptores de folato induce la reabsorción embrionaria y las malformaciones en ratas, planteamos la hipótesis de que los autoanticuerpos contra los receptores de folato en las mujeres pueden estar asociados con el embarazo complicado por un defecto del tubo neural.

MÉTODOS: Se analizó el suero de 12 mujeres que estaban o habían estado embarazadas de un feto con un defecto del tubo neural y de 24 mujeres de control (20 con embarazos normales actuales o previos y 4 que eran nuligrávidas) en busca de autoanticuerpos mediante incubación con receptores de folato de placenta humana radiomarcado con [3H] ácido fólico. Las propiedades de estos autoanticuerpos se caracterizaron incubando suero y los autoanticuerpos aislados de suero con membranas placentarias, células ED27 y células KB, que expresan los receptores de folato.

RESULTADOS: El suero de 9 de 12 mujeres con un embarazo afectado actual o anterior (sujetos índice) y 2 de 20 sujetos control contenía autoanticuerpos contra los receptores de folato ($P < 0,001$). Los autoanticuerpos bloquearon la unión del ácido fólico [3H] a los receptores de folato en las membranas placentarias y en las células KB y ED27 incubadas a 4 grados C y bloquearon la absorción de ácido fólico [3H] por las células KB cuando se incubaron a 37 grados C.

CONCLUSIONES: El suero de mujeres con un embarazo complicado por un defecto del tubo neural contiene autoanticuerpos que se unen a los receptores de folato y pueden bloquear la captación celular de folato. Se justifica un estudio adicional para evaluar si la asociación observada entre los autoanticuerpos maternos contra los receptores de folato y los defectos del tubo neural refleja una relación causal.

PREVENCIÓN DE DÉFICIT DE COMPORTAMIENTO EN RATAS EXPUESTAS A FÓLICOS ANTICUERPOS RECEPTORES: IMPLICACIÓN EN EL AUTISMO

Desai A1 , Sequeira JM2 , Quadro EV2 .

Información del autor

¹Escuela de Estudios de Posgrado, State University New York-Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, EE. UU.

²Departamento de Medicina, Universidad Estatal de Nueva York-Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, EE. UU.

RESUMEN

Los autoanticuerpos del receptor de folato alfa (FR α) se han asociado con anomalías fetales y trastornos del desarrollo relacionados con la deficiencia cerebral de folato. Más del 70% de los niños con trastornos del espectro autista (TEA) son positivos para estos autoanticuerpos y el ácido folínico en dosis altas es beneficioso en el tratamiento de estos niños. Aquí mostramos que los anticuerpos (Abs) contra FR α de rata administrados durante la gestación producen déficits de comunicación, aprendizaje y cognitivos en un modelo de rata que pueden prevenirse con ácido folínico y dexametasona. FR α Ab puede desencadenar inflamación así como bloquear el transporte de folato al feto y al cerebro en desarrollo para producir los déficits funcionales. En los seres humanos, la exposición a los autoanticuerpos FR α durante el desarrollo fetal y la infancia podría contribuir a una disfunción cerebral como la que se observa en los trastornos del espectro autista y otros trastornos del desarrollo. Identificar a las mujeres positivas para el autoanticuerpo y tratarlas con altas dosis de ácido folínico junto con otras intervenciones para reducir el título de autoanticuerpos son estrategias efectivas que pueden considerarse para reducir el riesgo de tener un hijo con deficiencias en el desarrollo.

Publicación anticipada en línea de *Molecular Psychiatry*, 20 de septiembre de 2016;
doi:10.1038/mp.2016.153.

ASOCIACIÓN ENTRE LA UNIÓN INHIBIDA DEL ÁCIDO FÓLICO AL FOLATO
RECEPTOR ALFA EN SUERO MATERNA Y PARTO RELACIONADO CON FÓLICOS
DEFECTOS EN NORUEGA

Boyle AL1 , Ballard JL, Gorman EB, McConnaughey DR, Cabrera RM, Wilcox AJ, Lie RT,
Finnell RH.

Información del autor

¹Rama de epidemiología, NIEHS/NIH, Durham, NC 27709, EE. UU. boylesa@niehs.nih.gov

RESUMEN

ANTECEDENTES: La ingesta de ácido fólico durante el embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural (DTN) y quizás también de hendiduras faciales orales. Los autoanticuerpos maternos contra los receptores de folato pueden alterar la unión del ácido fólico. Exploramos la relación de estos defectos congénitos con la inhibición de la unión del ácido fólico al receptor de folato γ (FR γ), así como los posibles efectos de la demografía de los padres o las exposiciones prenatales.

MÉTODOS: Realizamos un estudio anidado de casos y controles dentro del Estudio de Cohorte de Madres e Hijos de Noruega. El estudio incluyó madres de niños con defectos del tubo neural (n = 11), labio hendido con o sin paladar hendido (CL/P, n = 72), o solo paladar hendido (CPO, n = 27) y madres seleccionadas al azar de los controles. (n = 221). La inhibición de la unión del ácido fólico a FR γ se midió en plasma materno recolectado alrededor de las 17 semanas de gestación. Sobre la base de la literatura previa, la edad materna, la gravidez, la educación, el tabaquismo, el uso de suplementos de ácido fólico periconcepcionales y el consumo de leche se consideraron como posibles factores de confusión.

RESULTADOS: Hubo un mayor riesgo de defectos del tubo neural con una mayor inhibición de la unión [odds ratio ajustado (aOR) = 1,4, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,0-1,8]. No hubo un mayor riesgo de hendiduras orales faciales debido a la inhibición de la unión del ácido fólico a FR γ (CL/P aOR = 0,7, 95 % IC 0,6-1,0; CPO aOR = 1,1, 95 % IC 0,8-1,4). No se observó asociación entre el tabaquismo, la suplementación con folato u otros cofactores y la inhibición de la unión del ácido fólico a FR γ .

CONCLUSIONES: La inhibición de la unión del ácido fólico a FR γ en el plasma materno recolectado durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de defectos del tubo neural, pero no de hendiduras faciales orales.

Defectos de nacimiento Res A Clin Mol Teratol. 2016 agosto; 106 (8): 685-95. doi: 10.1002/bdra.23517. Epub 2016 11 de mayo.

NIVELES DE AUTOANTICUERPOS RECEPTORES DE FOLATO EN MATERNA Y CORDÓN SANGRE Y RIESGO DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN LA POBLACIÓN CHINA

Yang N1 , Wang L1 , Finnell RH2 , Li Z1 , Jin L1 , Zhang L1 , Cabrera RM2 , S.M.R1 , Ren A1 .

Información del autor

¹ Instituto de Salud Reproductiva e Infantil/Ministerio de Salud Laboratorio Clave de Salud Reproductiva, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Universidad de Pekín, Pekín, China.

² Instituto de Investigación Pediátrica Dell, Universidad de Texas en Austin, Austin, Texas, EE. UU.

ANTECEDENTES: Después de años de suplementos de ácido fólico periconcepcional, la prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) se mantiene estable luego de la notable reducción observada inmediatamente después de la práctica de fortificación. Cada vez hay más pruebas de que el receptor de folato

(FR) la autoinmunidad puede desempeñar un papel en la etiología de los defectos del tubo neural sensibles al folato.

MÉTODOS: De 2011 a 2013, se reclutaron 118 casos de NTD y 242 controles sanos de un sistema de vigilancia de defectos congénitos basado en la población en el norte de China. Se utilizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para medir los autoanticuerpos FR en la sangre materna y del cordón umbilical.

Se utilizaron modelos de regresión logística para estimar las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

RESULTADOS: Los niveles de autoanticuerpos FR en plasma fueron significativamente elevados en madres de bebés con defectos del tubo neural en comparación con las madres de controles sanos. Usando el tercil más bajo como el grupo de referencia, se observaron probabilidades aumentadas de 2,20 veces (IC del 95 %, 0,71-6,80) y de 5,53 veces (IC del 95 %, 1,90-16,08) de defectos del tubo neural para el segundo y tercer tercil de inmunoglobulina G (IgG), respectivamente, y la probabilidad de defectos del tubo neural para cada tercil sucesivo de IgM fue de 0,98 (IC del 95 %, 0,35-2,75) y 3,49 (IC del 95 %, 1,45-8,39), respectivamente. Se encontró una relación dosis-respuesta entre los niveles de autoanticuerpos FR y el riesgo de defectos del tubo neural ($P < 0,001$ para IgG, $P = 0,002$ para IgM). Se observó el mismo patrón en ambos subtipos de espina bífida y anencefalia. No se observaron diferencias significativas en los niveles de autoanticuerpos FR en la sangre del cordón umbilical.

CONCLUSIÓN: Los niveles más altos de autoinmunidad FR en el plasma materno se asocian con un riesgo elevado de defectos del tubo neural en una forma de respuesta a la dosis. Investigación de defectos de nacimiento (Parte A) 106:685-695, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Sci Rep. 9 de noviembre de 2015;5:15548. doi: 10.1038/srep15548.

PAPEL DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS EN LOS GENES DE ENZIMAS RELACIONADAS CON FÓLICOS EN MASCULINO
ESTERILIDAD

Liu K1 , Zhao R1 , Shen M1 , S.M J1 , li X1 , Huang Y1 , huá L1 , Wang Z1 , li J1 .

Información del autor

¹Departamento de Urología, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Nanjing, Nanjing, China.

RESUMEN

Varios estudios mostraron que las mutaciones genéticas en los genes de las enzimas relacionadas con el folato podrían estar asociadas con la infertilidad masculina; sin embargo, los resultados aún fueron inconsistentes. Realizamos un metanálisis con análisis secuencial de ensayos para investigar las asociaciones entre las mutaciones MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G y el haplotipo MTHFR con el riesgo de infertilidad masculina. En general, se seleccionaron un total de 37 estudios. Nuestro metanálisis mostró que la mutación MTHFR C677T era un factor de riesgo de infertilidad masculina tanto en pacientes con azoospermia como con oligoastenoteratozoospermia, especialmente en la población asiática. Los hombres que portaban el haplotipo MTHFR TC eran los más propensos a sufrir infertilidad, mientras que los que tenían el haplotipo CC tenían el riesgo más bajo. Por otro lado, la mutación MTHFR A1298C no se relacionó con la infertilidad masculina.

MTR A2756G y MTRR A66G eran candidatos potenciales en la patogénesis de la infertilidad masculina, pero se requirieron más estudios de casos y controles para evitar resultados falsos positivos. Todos estos resultados fueron confirmados por el análisis secuencial del ensayo. Finalmente, nuestro metanálisis con análisis secuencial de prueba demostró que las mutaciones genéticas en los genes de enzimas relacionadas con el folato desempeñaron un papel importante en la infertilidad masculina.

ASOCIACIÓN ENTRE AUTOANTICUERPOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE FOLATO Y SUBFERTILIDAD

Berrocal-Zaragoza MI¹, Fernández-Ballart JD, Murphy MM, Cavallé-Busquets P, Sequeira JM, _____
Quadros EV.

Información del autor

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España.

RESUMEN

La asociación entre el bloqueo de los autoanticuerpos del receptor de folato (FR) y la subfertilidad se investigó en un estudio longitudinal de mujeres que intentaban quedar embarazadas. Se estudiaron diecisiete mujeres con subfertilidad (falta de concepción durante 12 ciclos menstruales) y 25 mujeres de control (mujeres que concibieron y tuvieron resultados de embarazo normales).

El riesgo de subfertilidad fue 12 veces mayor en las mujeres con autoanticuerpos bloqueadores de FR en comparación con las que no los tenían (odds ratio, 12; intervalo de confianza del 95 %, 1,9-129,6).

EXPOSICIÓN A ANTICUERPOS ALFA RECEPTOR DE FOLATO DURANTE LA GESTACIÓN
Y EL DESTETE CONDUCE A SEVEROS DÉFICIT DE COMPORTAMIENTO EN RATAS: UN PILOTO
ESTUDIAR

Sequeira JM1 , Desai A2 , Berrocal-Zaragoza MI3 , Murphy MM3 , Fernández-Ballart JD3 , Quadros EV1 .

Información del autor

¹Departamentos de Medicina, State University New York (SUNY)-Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, 11209, Estados Unidos de América.

²The School of Graduate Studies, State University New York (SUNY)-Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, 11209, Estados Unidos de América.

³Medicina Preventiva y Salud Pública y IISPV Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España.

RESUMEN

El sistema nervioso central continúa desarrollándose durante la gestación y después del nacimiento, y el folato es un nutriente esencial en este proceso. La deficiencia de folato y los autoanticuerpos del receptor alfa de folato (FR γ -AuAb) se han asociado con complicaciones relacionadas con el embarazo y trastornos del neurodesarrollo. En este estudio piloto, investigamos el efecto de la exposición a los anticuerpos FR γ (Ab) durante la gestación (GST), los períodos previos al destete (PRW) y posteriores al destete (POW) sobre el aprendizaje y el comportamiento en la edad adulta en un modelo de rata. En la prueba de campo abierto y la tarea de reconocimiento de objetos novedosos, que examinan la actividad locomotora y el comportamiento similar a la ansiedad, los déficits en ratas expuestas a Ab durante la gestación y antes del destete (GST+PRW) incluyeron más tiempo en la periferia o en las esquinas, menos tiempo en el área central, cuidado personal frecuente similar a la estereotipia y más tiempo para explorar un objeto nuevo en comparación con un grupo de control; todos estos son indicativos de mayores niveles de ansiedad. En las tareas de evitación de lugares que evalúan el aprendizaje y la formación de memoria espacial, solo el 30% de las ratas GST+PRW pudieron aprender la tarea de evitación de lugares pasiva. Ninguna de estas ratas aprendió la tarea de evitación del lugar activo, lo que indica graves déficits de aprendizaje y deterioro cognitivo. Se observaron déficits similares pero menos severos en ratas expuestas a Ab durante GST solo o solo durante el período PRW, lo que sugiere la extrema sensibilidad del cerebro de rata fetal y neonatal a los efectos nocivos de la exposición a Ab durante este período. No se observaron deficiencias de comportamiento en ratas expuestas a anticuerpos después del destete. Estas observaciones tienen implicaciones en la patología de FR γ -AuAb asociada con defectos del tubo neural en el embarazo, parto prematuro y trastornos del neurodesarrollo, incluido el autismo.

Defectos de nacimiento Res A Clin Mol Teratol. 2015 diciembre; 103 (12): 1028-30. doi: 10.1002/bdra.23436.

Epub 2015 21 de septiembre.

AUTOANTICUERPOS RECEPTORES DE FÓLICO EN EL EMBARAZO RELACIONADOS COMPLICACIONES

Shapira I1 , Sequeira JM1 , Quadro EV1 .

Información del autor

¹ División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, SUNY-Downstate Medical Center, Brooklyn, Nueva York.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los autoanticuerpos del receptor de folato en mujeres se han asociado con el embarazo del tubo neural y en niños con síndrome de deficiencia de folato cerebral y autismo. Estos autoanticuerpos se han implicado en el bloqueo del transporte de folato al feto y al cerebro en los bebés.

MÉTODOS: Presentamos el caso de una mujer con múltiples complicaciones relacionadas con el embarazo a la que se le diagnosticaron autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa.

RESULTADOS: Una estrategia de tratamiento con suplementos de folato y reducción del título de anticuerpos demostró ser eficaz en el resultado normal del embarazo.

CONCLUSIÓN: Este seguimiento a largo plazo de un sujeto con autoanticuerpos del receptor de folato es un primer informe de este tipo y describe la estrategia de tratamiento para prevenir las complicaciones relacionadas con el embarazo debido a los autoanticuerpos del receptor de folato.

Nutrición. 2015 de octubre; 31 (10): 1224-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.04.008. Epub 2015 11 de mayo.

EL PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS RECEPTORES DE FOLATO EN EL PARTO PREMATURO

Vo HD1 , Sequeira JM2 , Quadro EV2 , Negro SM1 , Perenyi AR3.

Información del autor

¹Departamento de Pediatría, División de Gastroenterología Pediátrica, SUNY Downstate College of Medicine, Nueva York, NY, EE. UU.

²Departamento de Medicina, SUNY Downstate College of Medicine, Brooklyn, NY, EE. UU.

³Departamento de Pediatría, División de Neonatología, SUNY Downstate College of Medicine, Nueva York, NY, EE. UU. Dirección electrónica: agnes.perenyi@downstate.edu.

RESUMEN

OBJETIVO: La absorción celular de folato está mediada por el receptor de folato (FR) y. Estudios previos indican que un autoanticuerpo FRy (FRAb) está implicado en los malos resultados del embarazo. Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de FRAb en mujeres con embarazos prematuros y de término, e investigar el papel de los FRAb maternos en el parto prematuro.

MÉTODOS: Este estudio observacional prospectivo incluyó a 23 madres y 25 bebés prematuros (dos nacimientos de gemelos) nacidos a una edad gestacional (EG) y32 semanas y/o peso al nacer y1500 g (grupo 1) y 25 parejas de bebés nacidos a término (bebés nacidos con EG y37 semanas, grupo 2). Se determinaron los FRAb de bloqueo y unión en la sangre materna y del cordón umbilical. La asociación entre los FRAb maternos y el resultado del embarazo se midió mediante regresión logística múltiple, ajustada por edad materna y parto prematuro anterior.

RESULTADOS: La prevalencia de FRAb fue del 65,2 % en mujeres con parto prematuro, dos veces mayor que en aquellas con embarazo a término (28 %; riesgo relativo [RR], 2,3; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,2-4,7). La prevalencia de FRAb en recién nacidos prematuros (64 %) fue significativamente mayor que en los recién nacidos a término (24 %; RR, 2,7; IC del 95 %, 1,3-5,7). Las mujeres embarazadas con FRAbs positivos tenían 4,9 veces más probabilidades de tener un parto prematuro (odds ratio, 4,9; IC del 95 %, 1,4-17,7), ajustado por edad materna y parto prematuro anterior.

CONCLUSIONES: Estos hallazgos sugieren que la presencia de FRAb podría ser un factor que contribuya al parto prematuro, que podría prevenirse con pruebas adecuadas e intervenciones terapéuticas. Se justifican más estudios para investigar los posibles mecanismos de sensibilización fetal que resultan en la producción de FRAb en el útero y sus posibles correlatos clínicos.

Clin Chem Lab Med. 2007;45(12):1717-27.

IMPORTANCIA DE LA HOMEOSTASIS DE HOMOCISTEÍNA Y FÓLICOS DURANTE LA DESARROLLO EMBRIÓNICO

Taparúa S1 , Gelineau-van Waes J, Rosenquist TH, Finnell RH.

Información del autor

¹Centro de Medicina Ambiental y Genética, Instituto de Biociencias y Tecnología, Centro de Ciencias de la Salud de Texas A&M, Houston, TX 77030, EE. UU.

RESUMEN

Aunque se ha demostrado que los efectos beneficiosos de la suplementación con folato materno en el período periconcepcional previenen los defectos del tubo neural, los defectos cardíacos congénitos y las hendiduras orofaciales, aún se desconoce el mecanismo protector exacto de los folatos. Los folatos afectan la síntesis de ADN, el metabolismo de aminoácidos y la metilación de genes, proteínas y lípidos a través de reacciones de transferencia de un carbono mediadas por S-adenosilmetionina. Nuestro laboratorio ha creado varios modelos knock-out de ratones para el transporte de folato mediante la selección de genes para inactivar los genes del receptor de folato 1 (Folr1), el receptor de folato 2 (Folr2) y el transportador de folato reducido 1 (Slc19a1). La ablación del gen tanto de Folr1 como de Slc19a1 conduce a la letalidad, pero con la suplementación con folato materno, los embriones nulicigóticos para ambos genes presentan defectos del tubo neural (NTD) y defectos cardíacos congénitos (CHD). Los ratones nulicigóticos Folr1 también exhiben hendiduras orofaciales cuando las madres reciben suplementos bajos en folato durante el embarazo. Finalmente, se ha informado que las mujeres con embarazos afectados por defectos del tubo neural tienen títulos altos de autoanticuerpos contra el receptor de folato, lo que podría inhibir el transporte de folato al embrión en desarrollo. Esta puede ser una explicación para algunos de los defectos del tubo neural que responden al folato y quizás otras malformaciones congénitas. Aquí, proponemos cómo la homocisteinilación del receptor de folato puede contribuir a la generación de estos autoanticuerpos contra el receptor de folato.



RECEPTOR DE FOLÁTO

BASE ESTRUCTURAL PARA EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DEL ÁCIDO FÓLICO POR RECEPTORES DE FOLATO

Chen C1, Ke J, Zhou XE, Yi W, Brunzelle JS, Li J, Yong EL, Xu HE, Melcher K. _____

Información del autor

¹Programa de Biología Estructural y Descubrimiento de Fármacos, Instituto de Investigación Van Andel, 333 Bostwick Avenue North East, Grand Rapids, Michigan 49503, EE. UU.

RESUMEN

Los receptores de folato (FR α , FR β y FR γ) son glicoproteínas de superficie celular ricas en cisteína que se unen al folato con gran afinidad para mediar en la absorción celular de folato. Aunque se expresa en niveles muy bajos en la mayoría de los tejidos, los receptores de folato, especialmente FR β , se expresan en niveles altos en numerosos cánceres para satisfacer la demanda de folato de las células que se dividen rápidamente en condiciones de bajo contenido de folato. La dependencia de folato de muchos tumores ha sido explotada terapéutica y diagnósticamente mediante la administración de anticuerpos anti-FR β , antifolatos de alta afinidad, agentes de formación de imágenes basados en folato y fármacos y toxinas conjugados con folato. Para comprender cómo el folato se une a sus receptores, determinamos la estructura cristalina de FR β humano en complejo con ácido fólico a una resolución de 2,8 Å. FR β tiene una estructura globular estabilizada por ocho enlaces disulfuro y contiene un bolsillo de unión de folato abierto profundo compuesto por residuos que se conservan en todos los subtipos de receptores. El resto de pterato de folato está enterrado dentro del receptor, mientras que su resto de glutamato está expuesto al disolvente y sobresale por la entrada de la bolsa, lo que permite conjugarlo con fármacos sin afectar negativamente a la unión de FR β . Las extensas interacciones entre el receptor y el ligando explican fácilmente la alta afinidad de unión a folato de los receptores de folato y proporcionan una plantilla para diseñar fármacos más específicos dirigidos al sistema receptor de folato.

Hum vacuna. 2011 febrero; 7 (2): 183-90. Epub 2011 1 de febrero.

RECEPTOR DE FÓLICO A: UN PASADO HISTORICO Y UN FUTURO PROMETEDOR EN INMUNOTERAPIA

CliftonGT1 , Sears AK, Clive KS, Holmes JP, Mittendorf EA, Ioannides CG, Ponniah S, Pueblos GE.

Información del autor

¹Departamento de Cirugía, Servicio de Cirugía General, Brooke Army Medical Center, Ft. Sam Houston, Texas, Estados Unidos.

RESUMEN

El receptor de folato alfa (FR γ) es una proteína de transporte unida a la membrana con varias características que la convierten en un objetivo atractivo para la inmunoterapia contra el cáncer. FR γ está en gran medida protegido del sistema inmunitario en el tejido normal, pero expuesto mientras se expresa en una variedad de tumores malignos; es funcionalmente activo en la patogénesis del cáncer; y es inmunogénico. Se están explorando una variedad de diferentes métodos inmunoterapéuticos dirigidos a FR γ para tratar el cáncer. La inmunoterapia pasiva incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos modificados para administrar tratamientos y terapia de células T modificadas. La inmunoterapia activa se ha centrado en el uso de FR γ para aumentar la inmunogenicidad del cáncer o para generar inmunidad activa dirigida por FR γ a través de una variedad de técnicas de vacunación. Revisaremos el fundamento detrás de la inmunoterapia dirigida a FR γ y cubriremos las diversas técnicas diseñadas para hacer esto. El receptor de folato alfa (FR γ) es un antígeno asociado a tumores (TAA) único con muchas características que lo convierten en un objetivo atractivo para la inmunoterapia en el cáncer. Se están explorando muchas modalidades inmunoterapéuticas diferentes que utilizan FR γ para tratar el cáncer. La investigación se encuentra en varias etapas: algunas están más allá de la concepción, otras han sido probadas y abandonadas, y otras aún están progresando a través de ensayos clínicos en humanos. Esta revisión cubrirá los métodos inmunoterapéuticos, tanto activos como pasivos, que se dirigen a FR γ .

Sci Rep. 2012;2:980. doi: 10.1038/srep00980. Epub 2012 14 de diciembre.

LOCALIZACIÓN NUCLEAR DEL RECEPTOR ALFA DE FOLATO:
UN NUEVO PAPEL COMO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN

Boshnjaku V1 , Cuña KW, Tsurubuchi T, Ichi S, Szany EV, Xi G, Mania-Farnell B, McLone DG, _____
Tomita T, Mayanil CS. _____

Información del autor

¹Departamento de Neurocirugía Pediátrica, Ann and Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Research Center y Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60614, EE. UU.

RESUMEN

El ácido fólico (AF) se ha asociado tradicionalmente con la prevención de los defectos del tubo neural; un trabajo más reciente sugiere que también puede estar involucrado en la prevención de enfermedades de aparición en adultos. A medida que se expande el papel de los AF en la salud y las enfermedades humanas, también se vuelve más crítico comprender los mecanismos detrás de la acción de los AF. En este trabajo examinamos la hipótesis de que el receptor de folato alfa (FR γ) actúa como factor de transcripción. FR γ es una proteína anclada a GPI y un componente de la fracción caveolae. El trabajo descrito aquí muestra que FR γ se transloca al núcleo, donde se une a elementos reguladores en cis en las regiones promotoras de Fgfr4 y Hes1, y regula su expresión. El dominio de reconocimiento FR γ mapeado a regiones ricas en AT en los promotores. Hasta este momento, FR γ solo se ha considerado como un transportador de folato, estos estudios describen un papel novedoso para FR γ como factor de transcripción.