



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR
y la presentación del Síndrome de Down en la población
guayaquileña

AUTORA:

Claudia Verónica Pazmiño Alarcón

Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:

MÉDICO

TUTOR:

Dr. Xavier Landívar Varas

**Guayaquil, Ecuador
2016**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por Claudia Verónica Pazmiño Alarcón, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Médico.

TUTOR

OPONENTE

Dr. Xavier Landívar Varas

**DECANO/
DIRECTOR DE CARRERA**

**COORDINADOR DE ÁREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

Dr. Gustavo Ramírez Amat

Dr. Diego Vásquez Cedeño

Guayaquil, mes de abril del año 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Claudia Verónica Pazmiño Alarcón**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación Asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR y la presentación del Síndrome de Down en la población guayaquileña previo a la obtención del Título de Médico, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, mes de abril del año 2016

LA AUTORA

Claudia Verónica Pazmiño Alarcón



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Claudia Verónica Pazmiño Alarcón

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: Asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR y la presentación del Síndrome de Down en la población guayaquileña, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, mes de abril del año 2016

LA AUTORA:

Claudia Verónica Pazmiño Alarcón

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

Dr. Xavier Landívar Varas
PROFESOR GUÍA O TUTOR

Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO DE CARRERA

Dr. Diego Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

CALIFICACIÓN

Dr. Xavier Landívar Varas
PROFESOR GUÍA O TUTOR

Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO DE CARRERA

Dr. Diego Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

Contenido

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
MARCO TEÓRICO.....	9
FOLATO	9
IMPORTANCIA DE LAS ENZIMAS DEL CICLO DEL FOLATO	12
SÍNDROME DE DOWN Y LA MTHFR	14
HIPÓTESIS.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
ANÁLISIS GENÉTICO	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
FRECUENCIAS ALÉLICAS	20
GENOTIPO MATERNO MTHFR 1298AC Y ASOCIACIÓN CON RIESGO DE SÍNDROME DE DOWN	21
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES	24
EL BIBLIOGRAFÍA	25

Índice de tablas

Tabla 1

Comparación de los factores de riesgo entre el grupo de madres de niños con síndrome de Down y madres control20

Tabla 2.

Frecuencias alélicas de MTHFR 1298 A>C en madres de niños con síndrome de Down (casos) y madres del grupo control.....20

Tabla 3

Asociación entre el genotipo MTHFR de las madres de niños con síndrome de Down (casos) (n=51) y madres del grupo control (n=52).....21

Tabla 4

Asociación entre polimorfismo materno 1298 CC y riesgo para síndrome de Down23

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Down (SD) es la principal causa de retraso mental de origen genético. La edad materna avanzada en el momento de la concepción es un factor de riesgo reconocido asociado a la no segregación cromosómica. Sin embargo casi el 92% de los niños con esta afectación nacen de madres menores de 35 años de edad, lo que sugiere que otros factores están involucrados. **Objetivo:** asociar el polimorfismo materno A1298C del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la presentación del SD en la población guayaquileña. **Materiales y Métodos:** estudio de casos y controles. Se obtuvo muestras sanguíneas venosas periféricas de 51 madres de personas con Síndrome de Down y 52 mujeres sin historial de hijos con Síndrome de Down que tuvieron en su último embarazo un producto vivo de cualquier sexo sano. Las muestras fueron analizadas en el Instituto de Biomedicina de La Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, se realizó extracción de ADN y genotipificación del polimorfismo A1298C del gen MTHFR el cual codifica a la enzima del mismo nombre. Para el análisis estadístico se utilizó: Chi cuadrado de Pearson (χ^2) y odds ratio con intervalo de confianza del 95%. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. **Resultados:** Se encontró que la prevalencia del genotipo homocigoto mutante (CC) en el grupo de los casos fue estadísticamente significativa en relación al grupo control (OR = 5.73 (IC 95% = 1.15-28.32) $p = 0.043$). **Conclusiones:** el genotipo homocigoto mutante (CC) materno en la posición 1298 del gen de la MTHFR es un factor de riesgo para la presentación de SD en la población guayaquileña.

Palabras claves: Síndrome de Down, polimorfismo de nucleótido simple, MTHFR, folato.

ABSTRACT

Background: Down syndrome (DS) is the leading cause of mental retardation of genetic origin. Advanced maternal age at the time of conception is a recognized risk factor associated with non chromosome segregation. However almost 92% of children with this affectation were born from mothers under 35 years of age, suggesting that other factors are involved. **Objective:** To associate the maternal gene polymorphism A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and the presentation of the SD in the population of Guayaquil. **Materials and Methods:** A case-control study. Peripheral venous blood samples from 51 mothers of people with Down syndrome and 52 women with no history of children with Down Syndrome who had in their last pregnancy a living healthy product of any sex was obtained. The samples were analyzed at the Institute of Biomedicine at the Catholic University of Santiago de Guayaquil, DNA extraction and genotyping of MTHFR A1298C polymorphism gene which encodes the enzyme of the same name was made. For statistical analysis was used: Pearson Chi-square (χ^2) and odds ratio with confidence interval of 95%. P values <0.05 were considered statistically significant. **Results:** It was found that the prevalence of mutant homozygous genotype (CC) in the case group was statistically significant compared to the control group (OR = 5.73 (IC 95% = 1.15-28.32) $p = 0.043$). **Conclusions:** maternal mutant homozygous genotype (CC) in the 1298 position of the MTHFR gene is a risk factor for presenting SD in the population of Guayaquil.

Keywords: Down syndrome, single nucleotide polymorphism, MTHFR, folate.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la principal causa de retraso mental de origen genético, es debido a la no disyunción en la meiosis que en el 95% de los casos es de origen materno. Se estima que 1 de cada 150 concepciones tienen trisomía 21 y que el 80% de estas son perdidas en los primeros meses de embarazo. (1) Es el desorden cromosómico más común con una prevalencia de 1/700-1000 nacidos vivos en diferentes poblaciones; en el Ecuador existen 7457 personas con síndrome de Down. (2,3)

La edad materna avanzada en el momento de la concepción es un factor de riesgo reconocido asociado a la no segregación cromosómica. Sin embargo casi el 92% de los niños con esta afectación nacieron de madres menores de 35 años de edad, lo que sugiere que otros factores están involucrados (4). En 1999 James *et al* observaron que el metabolismo anormal del folato debido al polimorfismo de las enzimas involucradas en el mismo puede producir hipometilación de regiones centroméricas y pericentroméricas, patrones aberrantes de la metilación del ADN, aumentando la presentación de la no disyunción cromosómica, y se lo consideró como factor de riesgo (5). Basado en el hallazgo de James *et al* se han estudiado varias enzimas involucradas en el metabolismo de los folatos, entre ellas la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la metionina sintasa reductasa (MTRR) y la metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD) (6). La enzima MTHFR se ha estudiado poco en la población guayaquileña. Hay más de cuarenta polimorfismos reportados en el gen de la MTHFR entre estos está el que ocurre en el nucleótido 1298, el cual disminuye la actividad enzimática y consecuentemente la metilación del ADN. La hipometilación del ADN se ha asociado a varias enfermedades y trastornos: defectos del tubo neural, paladar hendido, labio leporino, síndrome de Down, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares entre otros (7).

En este estudio se asoció el polimorfismo materno A1298C del gen de la MTHFR y la presentación del SD en la población guayaquileña. Siendo esta patología tan común dentro de nuestra población es importante determinar los posibles factores de riesgo prevenibles y así contribuir a disminuir el diagnóstico y a mejorar el pronóstico. Se ha demostrado un posible beneficio en el consumo de ácido fólico preconcepcional en la prevención del SD. Los resultados hallados en esta investigación podrían servir de base para futuros estudios.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar la asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR y la presentación de Síndrome de Down en la población Guayaquileña.

Objetivos Específicos

- Calcular el porcentaje de asociación que existe entre el polimorfismo de la MTHFR materna y la presentación del SD
- Establecer si la asociación es estadísticamente significativa según el valor P.
- Determinar la diferencia estadística de presentar SD entre las madres que posean el polimorfismo y las que no.

MARCO TEÓRICO

Folato

El folato cuya etimología proviene del latín folium que significa hoja es un nutriente esencial, lo que significa que el ser humano no es capaz de sintetizarlo, y se obtiene de los vegetales de hojas verdes no cocidos, también se encuentra en el hígado y en los cereales integrales. Es una vitamina hidrosoluble representa a la vitamina b9 del complejo B. Se descubrió por primera vez en los años 40 cuando fue extraída de cuatro toneladas de espinaca. (8)

Folatos es el nombre genérico de más de 150 compuestos, los más usados en medicina son: ácido fólico y metilfolato. Todos los folatos tienen en común la estructura del ácido pteroilglutámico (PteGlu), molécula constituida por un anillo de pteridina unido por un puente metileno a un residuo de ácido p-aminobenzoico que a su vez se une por enlace amida a un residuo de ácido glutámico. Los distintos tipos folatos se diferencian en el anillo de pteridina, que puede presentar varias formas reducidas y varios tipos de sustituciones, y en el residuo de p-aminobenzoglutamato, que puede presentar unido en el enlace peptídico un número variable de residuos de glutamato (9).

El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico, PGA) es la forma sintética farmacéutica de la vitamina, se encuentra en los suplementos vitamínicos y se emplea en el enriquecimiento de alimentos ya que es estable. La molécula de ácido fólico se compone de un anillo de pteridina unida por la mitad por medio de un puente de metileno a un ácido p-aminobenzoico. Es la forma monoglutámica completamente oxidada de la vitamina (9).

Sin embargo, en los alimentos de la dieta encontramos principalmente folatos reducidos y en forma de poliglutamatos (pteroilpoliglutamatos). Estos presentan diferentes grados de hidrogenación del anillo de pteridina que puede encontrarse parcialmente reducido en la posición 7, 8 (H₂PteGlu_n o DHF) o

completamente reducido en las posiciones 5, 6, 7 y 8 (H4PteGlun o THF). El tetrahidrofolato, a su vez, es capaz de aceptar unidades de un sólo átomo de carbono (p. ej., restos metilo, metileno, formilo y formimino) que se fijan en las posiciones de los átomos de nitrógeno 5, 10 o ambas y pueden encontrarse en diferentes estados de oxidación. En las formas más oxidadas, la sustitución se puede producir en la posición 5 (5-formil-H4PteGlun), en la posición 10 (10-formilH4PteGlun) o en ambas (5,10-metenil-H4PteGlun), en las formas intermedias, la sustitución ocupa ambas posiciones (5,10-metilén-H4PteGlun) y en las formas más reducidas, la sustitución ocupa la posición 5 (5-metil-H4PteGlun). Los derivados reducidos de los poliglutamatos son los que constituyen las formas biológicamente activas y las posiciones N5 y N10 son los sitios activos de la molécula de los folatos (10).

Los folatos participan en el metabolismo de ciertos aminoácidos, en la síntesis de S-adenosilmetionina y en la síntesis de purinas y pirimidinas. La importancia del folato radica en que su derivado el 5-metilTHF cede su grupo metilo en la síntesis de metionina a partir de homocisteína, Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en el cual se sintetiza S-adenosilmetionina, molécula que actúa como donante de grupos metilo en un sinnúmero de reacciones de transmetilación implicadas en el metabolismo celular (9,10).

Los folatos intervienen también en la síntesis de bases de ácido nucleico (guanina, adenina y timina) para la producción y reparación del ADN y ARN. En la síntesis de pirimidinas, el 5,10-metilen-THF metila el d-urilato a timidilato. En la síntesis de purinas, el 10-formil-THF cede dos átomos de carbono en las posiciones C2 y C8 a la estructura anular. Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (timina, citosina, uracilo) se unen a moléculas de azúcares (ribosa y desoxiribosa) y de ácido fosfórico para formar nucleótidos (AMP, GMP, TMP, CMP, UMP). Los nucleótidos forman parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN)

y de derivados de gran importancia metabólica (AMPcíclico, ATP, GTP, etc.) (8).

En cuanto a los aminoácidos, participan en el catabolismo de la histidina a ácido glutámico, en la interconversión glicina-serina y en la síntesis de metionina. Participa en la síntesis de tiamina, vitamina necesaria en la formación de las nucleoproteínas del DNA, también en la división celular y en la transmisión de rasgos hereditarios. (4)

Por otra parte, el tetrahidrofolato sirve como aceptor de fragmentos monocarbonados de ciertas reacciones degradativas. El THF también funciona como transportador intermediario de unidades de un carbono (C1) en cierto número de reacciones enzimáticas, captando los grupos hidroximetilo, metileno y formilo y volviéndolos a ceder. El ácido fólico desempeña un papel en la síntesis de neurotransmisores, formación y maduración de glóbulos rojos y plaquetas (6).

El metabolismo de un carbono puede verse afectada por la variación genética, deficiencia de nutrientes, o ambos. Esto a su vez interrumpe la biosíntesis de novo de nucleótidos y la síntesis de S- adenosilmetionina para dar lugar a la reducción de la capacidad proliferativa celular, el aumento de uracilo en el ADN, la elevación de la homocisteína en plasma, y la reducción de la metilación celular. También se observa aberrante metilación del ADN, puntos de mutación, ruptura de cromosomas, defectos en la recombinación de cromosomas y aneuploidia. Un significativo número de hipótesis han sido publicadas a cerca del crítico rol que tiene el folato durante la preconcepción, concepción, implantación, placentación y embriogénesis en la manifestación de defectos al nacimiento. Así, por ejemplo, en las embarazadas se ha relacionado con el desprendimiento placentario, la pre-eclampsia, el aborto espontáneo, la muerte intrauterina, el parto prematuro, el bajo peso al nacer y anomalías congénitas cerebrales y medulares graves. Estudios epidemiológicos

evidencian que la suplementación con ácido fólico prenatal disminuye el riesgo de muchas anomalías congénitas (11).

Importancia de las enzimas del ciclo del folato

Los folatos de los alimentos, antes de ser absorbidos, son hidrolizados de poliglutamatos a monoglutamatos por medio de una conjugasa intestinal, la γ -glutamil-carboxi-peptidasa, enzima que se encuentra en el borde en cepillo del enterocito de la mucosa yeyunal, siendo este el primer lugar de desconjugación del folato. Los monoglutamatos ingresan en la célula intestinal mediante un mecanismo de transporte activo, aunque a altas dosis el mecanismo de absorción de elección es la difusión pasiva. Los folatos que ingresan en la célula intestinal son transferidos al plasma sin sufrir cambios adicionales, excepto de una pequeña parte que es reducido y metilado para dar lugar a 5-metilTHF (8).

Los folatos experimentan una circulación enterohepática. En el hígado los monoglutamatos son reducidos y metilados formándose 5-metilTHF, el cual es cedido de nuevo a la circulación donde se une de forma inespecífica a la albúmina, alfamacroglobulina y transferrina para ser transportados hacia a todos los tejidos principalmente hacia tejidos de rápida división celular, como la médula ósea o la mucosa gastrointestinal, ya que necesitan el folato para la síntesis de ADN. Gracias al metabolismo hepático, la forma circulante mayoritaria es el 5-metilTHF (12).

El transporte de folatos a través de los tejidos ocurre vía proteína ligadora de folatos asociado a membranas. Antes de ser depositados en los tejidos el 5-metilTHF a través de la enzima metioina sintetasa se convierte a THF que se conjuga a poliglutamatos por medio de la enzima folilpoliglutamato-sintetasa. Estos poliglutamatos o bien se almacenan intracelularmente (en mayor proporción en hígado), o pasan a la forma activa como coenzima. El contenido

total de folatos en el organismo se encuentra entre 5 y 10 mg, siendo los órganos más ricos en folatos el hígado (2,7-15,6 mg/g) y el cerebro (8,12).

Los folatos son eliminados del organismo a través de las vías fecal y urinaria. En las heces aparecen folatos procedentes de la fracción alimentaria que no es absorbida, de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. A través de la orina se eliminan los folatos metabolizados como pteridinas y ácido benzoilglutámico, compuestos que se forman tras la ruptura del enlace C9-N10 del ácido fólico (12).

Intracelularmente la conversión de ácido fólico en 5-mthf requiere de múltiples reacciones que suceden en todas las células de nuestro cuerpo. El ácido fólico a través de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) se convierte en dihidrofolato (DHF), el cual a través de una reacción rápida de la enzima DHFR se convierte a tetrahidrofolato (THF). El THF luego pasa por una serie de reacciones reversibles en las que interviene la enzima trifuncional metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD): la transición de THF más fomarato a 10-formil THF, 5, 10-metenil THF y 5, 10- metilen THF es facilitada por las enzimas formil THF sintetasa, metenil THF ciclohidrolasa y la metilen THF deshidrogenasa respectivamente. Luego el 5, 10- metilen THF a través de una reacción irreversible dada por la enzima metilentetrahidrofolato reductasa en la que se requiere vitamina b2 (riboflavina) es convertido a la forma activa, la 5-metil THF (9, 13).

En el ciclo de la metionina el 5-metilTHF es el derivado que cede su grupo metilo a la homocisteína en la síntesis de metionina, esta reacción es catalizada por la metionina sintasa, enzima que además requiere la presencia de vitamina B12 como cofactor. Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en el cual se sintetiza S-adenosilmetionina (SAM), molécula que actúa como donante de grupos metilo en un sinnúmero de reacciones de transmetilación implicadas en el metabolismo celular. SAM, la forma activa de la

metionina, tiene un papel importante en el funcionamiento del sistema nervioso central ya que es el principal dador de grupos metilo para la síntesis de la colina (14).

En la célula la importancia de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar unidades de carbono. En la síntesis del ADN, el folato participa en varios pasos. En la síntesis de pirimidinas, el 5,10-metilen-THF metila el d-urilato a timidilato. En la síntesis de purinas, el 10-formil-THF cede dos átomos de carbono en las posiciones C2 y C8 a la estructura anular. Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (timina, citosina, uracilo) se unen a moléculas de azúcares (ribosa y desoxiribosa) y ácido fosfórico para formar los nucleótidos (AMP, GMP, TMP, CMP, UMP). Los nucleótidos forman parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de derivados de gran importancia metabólica (AMPcíclico, ATP, GTP, etc.). El folato, además, participa en el catabolismo de histidina a ácido glutámico y en la interconversión de serina y glicina (15).

El ácido fólico participa en la síntesis de ADN y, por lo tanto, es esencial para la división celular rápida que ocurre durante el desarrollo fetal precoz. También juega un rol importante en la metilación y de esta forma en la regulación génica. Existe en la actualidad mucho interés en dilucidar el papel que juegan las mutaciones de los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo del folato (9,16).

Síndrome de Down y la MTHFR

El Síndrome de Down una enfermedad genética autosómica caracterizada por la presencia y expresión de tres copias de los genes localizados en el cromosoma 21 debido a la no disyunción en la meiosis que en el 95% de los casos es de origen materno (17). Fue descrito por primera vez en 1866 y es la principal causa de retraso mental de origen genético. Se estima que 1 de cada 150 concepciones tienen trisomía 21 y que el 80% de estas son perdidas en

los primeros meses de embarazo (18). Es el desorden cromosómico más común con una prevalencia de 1/700-1000 nacidos vivos en diferentes poblaciones; y en el Ecuador existen 7457 personas con síndrome de Down (3).

El único factor de riesgo establecido asociado a la no segregación cromosómica es la edad materna avanzada en el momento de la concepción. Sin embargo reportes recientes han mostrado que casi el 92% de los niños con SD nacieron de madres menores de 35 años de edad, lo que sugiere que otros factores independientes de la edad y envejecimiento de los óvulos pueden predisponer a las mujeres a tener un embarazo afectado por el SD (19).

Aún no se establece el mecanismo celular, molecular y bioquímico detrás de la no disyunción en la meiosis, se piensa que su etiología es multifactorial dada por factores genéticos y ambientales (20,21). Los posibles factores detrás de la aneuploidía del cromosoma 21 están bajo ardua investigación. En 1999 James *et al* observaron que el metabolismo anormal del folato debido al polimorfismo de las enzimas involucradas en el mismo puede producir hipometilación de regiones centroméricas y pericentroméricas, patrones aberrantes de la metilación del ADN, aumentando la presentación de la no disyunción cromosómica y se lo consideró factor de riesgo para un embarazo con SD en las mujeres portadoras de estas alteraciones enzimáticas (5,22). Desde este primer reporte se ha descrito en diversas poblaciones al metabolismo anormal de un carbono como factor de riesgo materno para SD. Las enzimas más estudiadas incluyen a la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que cataliza el paso de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato (MTHF) y a la metionina sintasa reductasa (MTRR) que activa funcionalmente a la metionina sintasa que cataliza la remetilación de homocisteína a metionina, necesaria para la producción de S-adenosil-metionina que es el dador universal del grupo metil (23, 24).

El gen metilentetrahidrofolato reductasa ubicado en el cromosoma 1(1p36.3) codifica a la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) la cual cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato que es la forma circulatorio primaria de ácido fólico y un cosustrato para remetilación la homocisteína a metionina. La metionina se convierte posteriormente en S-adenosilmetionina, que sirve como un donante de metilo esencial en las reacciones que implican ácidos nucleicos, proteínas, y otros compuestos biológicos (25).

De los polimorfismos de nucleótido simple en el gen de la MTHFR los más reconocidos y estudiados son la variante c.665C → T (p.Ala222Val), más comúnmente conocida como C677T y la variante c.1286A → C (p.Glu429Ala); ambos polimorfismos disminuyen la actividad de la enzima (26,27). El alelo mutante 1298A C tiene una sustitución de citosina por adenina, lo que resulta en un cambio de glutamato a alanina en el dominio C-terminal regulador. Este polimorfismo se ha asociado con defectos del tubo neural, cerebrovascular y la enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer colorrectal, y los trastornos psiquiátricos (28).

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: no existe una asociación entre el polimorfismo A1298C del gen MTHFR materno y la presentación del Síndrome de Down.

Hipótesis alterna: existe una asociación entre el polimorfismo A1298C del gen MTHFR materno y la presentación del Síndrome de Down.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio de casos y controles se llevó a cabo con un total de 103 madres voluntarias; 51 madres de casos y 52 madres de control. Las madres del grupo de casos corresponden a mujeres que hayan tenido al menos un hijo con SD, quienes reciben estimulación temprana o instrucción primaria en la Fundación de asistencia sicopedagógica para niños y adolescentes que sufren retraso mental (FASINARM). El grupo control está formado por madres que tuvieron en su último embarazo un producto sano y que fueron atendidas en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” de la ciudad de Guayaquil.

Mediante una entrevista que se realizó a todas las madres participantes se pudo documentar antecedentes patológicos familiares, ginecoobstétricos y neonatales, debidamente registrados en una hoja de recolección de datos.

Las variables incluidas en el estudio fueron: consumo de ácido fólico, edad materna y poliformismo de nucleótido simple. El consumo de ácido fólico preconcepcional comprende la ingesta de 400 μg o más de ácido fólico al menos por tres meses previo al embarazo; consumo de ácido fólico durante el embarazo corresponde a la ingesta diaria de 1 mg o más de suplementos de ácido fólico durante un periodo mínimo de tres meses consecutivos luego de la concepción. La edad materna corresponde a la edad de las mujeres en su último embarazo. El polimorfismo de nucleótido simple indica la variación A1298C del gen MTHFR tanto en su forma homocigota como heterocigota.

Luego de una detallada explicación de los objetivos del estudio y de la obtención del formulario de consentimiento informado de cada uno de los sujetos de estudio, se procedió a extraer la muestra sanguínea. La recolección de las muestras sanguíneas se hizo mediante una punción venosa periférica extrayendo 5 ml en un tubo recubierto con anticoagulante EDTA. Inmediatamente después de su obtención las muestras fueron almacenadas a 4°C hasta el momento de su utilización. El estudio fue aprobado por el Comité de Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad

Católica de Santiago de Guayaquil y el Departamento de Docencia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, sin ningún conflicto de interés entre la entidad Hospitalaria y la realización del estudio.

Análisis Genético

Se usó el KIT PureLink genomic (INVITROGEN®), para la extracción del ADN genómico a partir de leucocitos en sangre periférica, posterior a esto se realizó genotipificación del polimorfismo A1298C del gen de la enzima MTHFR.

Para el análisis de la mutación A1298C se realizó la amplificación por PCR del exón 7 del gen MTHFR usando los cebadores 5'GGTCCCCACTTCCAGCATC3' and 5'GCAAGTCCCCCAAGGAGG3'; de avance y retroceso respectivamente. El volumen total de la mezcla para la reacción fue de 10 µl compuestos por: 5,62 µl de agua ultra pura, 1 µl de tampón PCR 1X, 1 µl de MgCl₂ (0.5 mM), 0,5 µl del primer de avance (0,5 mM) y 0,5 µl del primer de retroceso (0,5 mM), 0,08 µl de mezcla de dNTP (200 mM), 1,0 µl de ADN genómico (20 pmol) y 0,3 µl de Taq ADN polimerasa (en la generación in vitro). La mezcla se sometió a amplificación con desnaturalización inicial a 94°C durante cuatro minutos, seguido por 30 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 30 segundos, hibridación a 62°C durante 30 segundos y extensión a 72°C durante 40 segundos. Fue digerido por la enzima de restricción MbolI. Luego se separaron los productos por electroforesis en gel de agarosa al 2% de la cual resultaron tres posibilidades: Homocigoto normal, Homocigoto mutado y Heterocigoto.

Análisis estadístico

A partir de los resultados obtenidos en el análisis genético se calculó la frecuencia de los alelos tanto para el grupo de estudio como para el grupo de control. Se tomó en consideración la edad de las madres en el momento del

nacimiento de los niños ya sea sano como con síndrome de Down y la suplementación con ácido fólico preconcepcional y postconcepcional.

Para calcular la diferencia de presentación de las variables en ambos grupos se utilizaron herramientas básicas de Microsoft Excel. Se consideró estadísticamente significativos los valores de P por debajo de 0.05 ($p < 0.05$). Se utilizó odds ratio con intervalo de confianza al 95% (IC=95%) para estimar el grado de asociación de las variables.

RESULTADOS

Un total de 52 madres control y 51 madres caso participaron en este estudio. La edad materna al momento del nacimiento de los niños con síndrome de Down fue en promedio de 32 años (rango: 16-47); 26 madres (51.00%) eran menores de 35 años de edad y 25 madres (49.00%) tenían 35 o más años de edad. Dentro del grupo de las madres control, la edad promedio fue de 26 años (rango: 16-37); 49 (94.2%) tenían menos de 35 años de edad y 3 madres (5.8%) tenían 35 años o más al momento del nacimiento. Del grupo de casos 2 (3.9%) consumieron ácido fólico antes de la concepción y 35 (68.6%) ingirieron ácido fólico postconcepción; mientras que 9 madres control (17.3%) consumió ácido fólico preconcepcional y 39 (75.0%) postconcepción. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de los factores de riesgo entre el grupo de madres de niños con síndrome de Down y madres control

Factores de riesgo	Casos (n=51)		Controles (n=52)		Odds ratio (95% IC)	P
	n	%	n	%		
Edad materna						
<35 años	26	51.0	49	94.2	1.00	
≥35 años	25	49.0	3	5.8	15.71 (4.33-56.97)	0.000
Ácido fólico preconcepcional						
Si	2	3.9	9	17.3	1.00	
No	49	96.1	43	82.7	5.13 (1.10-25.05)	0.028
Ácido fólico postconcepcional						
Si	35	68.6	39	75.0	1.00	
No	16	31.4	13	25.0	1.37 (0.58-3.25)	0.47

Frecuencias Alélicas

La frecuencia alélica MTHFR 1298C fue de 26.5% (27/103 alelos) en las madres caso ($\chi^2 = 7.48$ p = 0.007). La frecuencia de los alelos MTHFR 1298 A>C para el grupo casos y control se encuentra enlistada en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencias alélicas de MTHFR 1298 A>C en madres de niños con síndrome de Down (casos) y madres del grupo control

Alelo	Caso		Controles		χ^2	P
	n	%	n	%		
A	75	73.5	92	88.5		
C	27	26.5	12	11.5	7.48	0.007

Genotipo materno MTHFR 1298AC y asociación con riesgo de Síndrome de Down

Las frecuencias del genotipo MTHFR 677A>C (AA, AC y CC) en el grupo de los casos fue 33 (47.8%), 9 (13.0%) y 8 (13.0%) respectivamente. En el grupo control las frecuencias corresponden a 42 (67.7%), 8 (12.9%) y 2 (3.2%) de la misma manera. No se observó asociación entre la presencia de las variantes genóticas heterocigota y homocigota del gen MTHFR 1298 (AC y CC) y riesgo para síndrome de Down, en los grupos casos y control (OR= 2.29 [IC 95%= 0.93 – 5.62]; p = 0.079). Se encontró que la prevalencia del genotipo homocigoto mutante (CC) en el grupo de los casos fue significativa en relación al grupo control (OR = 5.73 [IC 95% 1.15 – 28.32]; P=0.043) (Tabla 3)

Tabla 3. Asociación entre el genotipo MTHFR de las madres de niños con síndrome de Down (casos) (n=51) y madres del grupo control (n=52)

Genotipo	Casos		Controles		Odds ratio (95% IC)	P
	n	%	n	%		
AA	33	47.8	42	67.7	1.00	
AC	9	13.0	8	12.9	1.43 (0.498-4.11)	0.594
CC	9	13.0	2	3.2	5.73 (1.15-28.32)	0.043
AC+CC	18	26.2	10	16.1	2.29 (0.93-5.62)	0.079

DISCUSIÓN

El gen MTHFR se encuentra en el brazo corto (p) del cromosoma 1 en la posición 36.3. El alelo mutante en el exón 7 en la posición 1298A C tiene una sustitución de citosina por adenina, lo que resulta en un cambio de glutamato a alanina y la actividad enzimática se ve reducida a un 68% de lo normal. Esta enzima es de fundamental importancia porque cataliza la conversión de 5,10-

metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato que es la forma circulatoria primaria de ácido fólico y un cosustrato para remetilación la homocisteína a metionina. La metionina se convierte posteriormente en S-adenosilmetionina, que sirve como un donante de metilo esencial en las reacciones que implican ácidos nucleicos, proteínas, y otros compuestos biológicos (15,18, 25)

Los posibles factores detrás de la aneuploidía del cromosoma 21 están bajo ardua investigación. En 1999 James *et al* observaron que el metabolismo anormal del folato debido al polimorfismo de las enzimas involucradas en el mismo puede producir hipometilación de regiones centroméricas y pericentroméricas, patrón aberrantes de la metilación del ADN, aumentando la presentación de la no disyunción cromosómica y se lo consideró factor de riesgo para un embarazo con SD en las mujeres portadoras de estas alteraciones enzimáticas (5). Desde este primer reporte se ha descrito en diversas poblaciones al metabolismo anormal de un carbono como factor de riesgo materno para SD (6, 29,30).

Si bien el polimorfismo C667T de la MTHFR ha sido el más estudiado en relación al SD hasta la actualidad con resultados controversiales; el polimorfismo A1298C del mismo gen también ha despertado el interés de los investigadores. N.A. Meguid *et al* realizaron un estudio de estos dos polimorfismos en la población de Egipto donde participaron 42 madres caso y 48 madres control donde se pudo observar que la frecuencia de estos alelos mutados eran significativamente mayor en el grupo de las madres caso (32.1% y 57.1% respectivamente) comparado con las madres control (18.7% y 32.2% respectivamente) (2). Otro estudio que involucró los mismos polimorfismo fue realizado por J. Vranekovic *et al* en población croata donde no se observó asociación entre los polimorfismos de nucleótido simple y la presentación de SD (5). En la población brasilera J.M. Biselli *et al* condujeron un estudio en el que se concluyó como factor de riesgo para la presentación del SD la presencia de

tres o más polimorfismo maternos en enzimas involucradas en el metabolismo del folato, dentro de estos polimorfismos incluido el A1298C de la MTHFR. A pesar de los estudios que se han realizado hasta el momento los resultados son controversiales y aun no se llega a un acuerdo (17). Estudios que establecen como factor de riesgo o no a la asociación entre el polimorfismo homocigoto materno (CC) y la presentación del síndrome de Down esta enlistado en la tabla 4 (2, 4, 5, 17, 31-35)

En nuestro estudio pudimos observar una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo homocigoto CC en la posición 1298 del gen de a MTHFR con la presentación del síndrome de Down en las madres portadoras de este polimorfismo, resultado similar al obtenido por N.A. Meguid et al. Estos resultados podrán ser usados para estudios futuros para comprobar el impacto del polimorfismo en la presentación del SD.

Tabla 4. Asociación entre polimorfismo materno 1298 CC y riesgo para síndrome de Down

Año	Estudio	SD casos (n)	SD controles (n)	MTHFR A1298C		
				Odds ratio	(IC 95%)	P
2005	Chango (Francia) ³¹	119	119	0.81	(0.33-1.99)	0.63
2006	Scala (Italia) ³²	94	264	2.29	(1.06-4.96)	0.021
2006	Rai (India) ³³	89	70	4.40	(1.45-13.26)	0.008
2008	Biselli (Brasil) ¹⁷	72	194	1.53	(0.48-4.95)	0.473
2008	Meguid (Egipto) ²	42	48	31.5	(3.51-282.33)	0.001
2008	Santos (Brasil) ³⁴	103	108	0.44	(0.46-13.20)	0.44
2009	Cyril (India) ³⁵	36	60	0.42	(0.10-1.76)	0.19
2010	Vranekovic (Croacia) ⁵	111	141	0.91	(0.32-2.59)	0.873
2012	Zampieri (Brasil) ⁴	105	185	1.32	(0.45-3.91)	0.41

CONCLUSIONES

Este estudio reveló que el genotipo homocigoto mutante (CC) materno en la posición 1298 del gen de la MTHFR es un factor de riesgo para la presentación de SD en la población guayaquileña, lo que nos da una sospecha de que hay más factores que intervienen en el síndrome de Down que el factor de riesgo ya conocido que es la edad materna.

RECOMENDACIONES

Consumo de ácido fólico primordialmente en la mujer de edad fértil no solo porque previene los trastornos del desarrollo del tubo neural sino además porque se demostró con este estudio que también previene el desarrollo de síndrome de Down en parte de la población.

EL BIBLIOGRAFÍA

1. Mei Yang, Tian Gong, Xiaofang Lin, Ling Qi, Yiyang Guo, Zhongqiang Cao, et al. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism and the risk of having a Down syndrome offspring: a meta-analysis. *Mutagenesis* [Internet]. 2013; 28 (6): 661–671. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24068460>
2. Nagwa A. Meguid, Ahmed A. Dardira, Mohamed Khassb, Lamia El Hossienyb, Afaf Ezzatc and Mostafa K. El Awadyb. MTHFR genetic polymorphism as a risk factor in Egyptian mothers with Down syndrome children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* [Internet]. 2008; 17(1): 87-89 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863015000889>
3. Narváez Montenegro Marco. Análisis de las personas con discapacidad a través de la investigación epidemiológica del programa “Manuela Espejo” en el Ecuador. 2012
4. Bruna Lancia Zampieria, Joice Matos Bisellia, Eny Maria Goloni-Bertolloa, Helio Vannucchib, Valdemir MelechcoCarvalhoc, Jose Antonio Cordeiro. Maternal risk for Down syndrome is modulated by genes involved in folate metabolism. *Disease Markers* [Internet]. 2012; 32: 73–81. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2012/693864/abs/>
5. Vraneković J, Babić Bozović I, Starcević Cizmarević N, Buretić-Tomljanović A, Ristić S, et al. Functional inference of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on enzyme stability as a potential risk factor for Down syndrome in Croatia. *Disease Markers* [Internet]. 2010; 28: 293–298. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592453>
6. Rai V, Yadav U, Kumar P, Yadav SK, Mishra OP. Maternal Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Down Syndrome Risk: A Meta-Analysis from 34 Studies. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 9(9): e108552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108552>
7. Liao YP, Zhang D, Zhou W, Meng FM, Bao MS, Xiang P, et al. Combined folate gene MTHFD and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *GMR* [Internet]. 2014; 13(1). 1764-1773. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668664>

8. David Patterson. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice* [Internet]. 2008; 12 (2): 93-97. Disponible en: <https://www.down-syndrome.org/updates/2051/?page=1>
9. Jean-Louis Gueant, Fares Namour, Rosa-Maria Gueant-Rodriguez y Jean-Luc Daval. Folate and fetal programming: a play in epigenomics?. *Trends in endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013; 24 (6): 279-289. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.01.010>
10. Fabio Coppedè, Enzo Grossi, Francesca Migheli y Lucia Migliore. Polymorphisms in folate-metabolizing genes, chromosome damage, and risk of Down syndrome in Italian women: identification of key factors using artificial neural networks. *BMC Medical Genomics* [Internet]. 2010, 3:42. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/3/42>
11. Sushil Kumar Jaiswal, Ashok Kumar, Vineeta Gupta, Anjali Rani, Amit Kumar Rai. Maternal gene polymorphisms of folate metabolism as genetic risk factor for Down syndrome in North Indian population. *Molecular Cytogenetics* [Internet]. 2014; 7(1): 120. Disponible en: <http://www.molecularcytogenetics.org/content/7/S1/P120>
12. Andrew J Copp, Philip Stanier, Nicholas D E Green. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013; 12: 799-810. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023229/>
13. Lisa A. Davis, Brooke Polk, Alyse Mann, Roger K. Wolff, Gail S. Kerr, Andreas M. Reimold, et al. Folic acid pathway single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate significant adverse events in United States veterans with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2014; 32(3): 324–332. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167828/>
14. Babić Božović I, Stanković A, Živković M, Vraneković J, Kapović M, Brajenović-Milić B. Altered LINE-1 Methylation in Mothers of Children with Down Syndrome. *PLoS ONE* [Internet]. 2015; 10 (5):e0127423. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127423>
15. Q.S. Anders, E. Stur, L.P. Agostini, F.M. Garcia, R.S. Reis, J.A. Santos, et al. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms as predictors of radiotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *Genetics and Molecular Research* [Internet]. 2015; 14 (4): 13105-13109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4238/2015.October.26.6>
16. B.J. Wang, M.J. Liu, Y. Wang, J.R. Dai, J.Y. Tao, S.N. Wang, et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and

preterm birth risk. Genetics and Molecular Research [Internet]. 2015; 14 (1): 850-859. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4238/2015.February.2.9>

17. J.M. Biselli, E.M. Goloni-Bertollo, B.L. Zampieri, R. Haddad, M.N. Eberlin y E.C. Pavarino-Bertelli. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine: maternal risk factors for Down syndrome in Brazil. Genetics and Molecular Research [Internet]. 2008; 7 (1): 33-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18273817>
18. Shao-shuai WANG†, Fu-yuan QIAO, Ling FENG, Juan-juan LV. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in China. Journal of Zhejiang University SCIENCE B [Internet]. 2008 9(2):93-99. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1631/jzus.B0710599>
19. Brandalize AP, Bandinelli E, Dos Santos PA, Schüler-Faccini L. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism as risk factors for Down syndrome offspring in Southern Brazil. Disease markers [Internet]. 2010; 29: 95-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045269>
20. Fabio Coppedè, Valentina Lorenzoni, Lucia Migliore. The Reduced Folate Carrier (RFC-1) 80A>G Polymorphism and Maternal Risk of Having a Child with Down Syndrome: A Meta-Analysis. Nutrients [en línea]. 2013; 5:2551-2563. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738987/pdf/nutrients-05-02551.pdf>
21. Jingjing Meng, et al. Association between MTHFD1 and neural tube defect susceptibility. Journal of the neurological science [Internet]. 2014; 348(1-2): 188-194. Disponible en: [http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(14\)00766-7/abstract](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(14)00766-7/abstract)
22. Daniela Neagos et al. Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD) enzyme polymorphism as a maternal risk factor for trisomy 21: a clinical study. Journal of Medicine and Life Vol. 3, No.4, October-December 2010, pp.454-457
23. Murthy J, Gurrakonda VB, Lakkakula BVKS. Significant association of MTHFD1 1958G>A single nucleotide polymorphism with nonsyndromic cleft lip and palate in Indian population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 Nov 1; 19 (6):e616-21. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v19i6/medoralv19i6p616.pdf>

24. Utkarsh Kohli, Sadhna Arora, Madhulika Kabra, Lakshmy Ramakrishnan, Sheffali gulati y Ravindra Mohan Pandey. Prevalence of MTHFR C677T polymorphism in north Indian mothers having babies with Trisomy 21 Down syndrome. Down Syndrome Research and Practice [Internet]. 2008; 12 (2): 133-137. Disponible en: <https://www.down-syndrome.org/reports/2004/>
25. L.V.K.S. Bhaskar, Jyotsna Murthy y G. Venkatesh Babu. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and oral clefts. Archives of oral biology [Internet]. 2011; 56(8): 723-737. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996911000276>
26. Jiang J, Zhang Y, Wei L, Sun Z, Liu Z (2014) Association between MTHFD1 G1958A Polymorphism and Neural Tube Defects Susceptibility: A Meta-Analysis. PLoS ONE 9(6): e101169. doi:10.1371/journal.pone.0101169
27. Nemah Awwad, Al-Motassem Yousef, Ali Abuhaliema, Ihab Abdalla, Muhammad Yousef. Relationship between Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their Haplotypes) and the Incidence Of Breast Cancer among Jordanian Females - Case-Control Study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2015; 16 (12): 5007-5011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.12.5007>
28. Analee J. Etheredge, Richard H. Finnell, Suzan L. Carmichael, Edward J. Lammer, Huiping Zhu, Laura E. Mitchell, et al. Maternal and Infant Gene-Folate Interactions and the Risk of Neural Tube Defects. Am J Med Genet A. [Internet]. 2012; 158A (10): 2439–2446. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35552>
29. Ridgely Fisk Green, Julianne Byrne, Krista S. Crider, Margaret Gallagher, Deborah Koontz y Robert J. Berry. Folate-related gene variants in Irish families affected by neural tube defects. Frontiers in genetics [Internet]. 2013; 4 (223): 1-9. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2013.00223/full>
30. James L. Mills, Tonia C. Carter, Denise M. Kay, Marilyn Browne, Lawrence C. Brody, Aiyi Liu, et al. Folate and Vitamin B12 Related Genes and Risk for Omphalocele. Hum Genet [Internet]. 2015; 131(5): 739–746. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374579/>
31. Abalo Chango, Nathalie Fillon-Emery, Clotilde Mircher, Henri Blehaut, Daniel Lambert, Bernard Herbeth, et al. No association between common polymorphisms in genes of folate and homocysteine metabolism and the risk of Down's syndrome among French mothers. British Journal

of Nutrition [Internet]. 2005; 94: 166–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115349>

32. Iris Scala, Barbara Granese, Maria Sellitto, Serena Salome, Annalidia Sammartino, Antonio Pepe, et al. Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring. Genetics IN Medicine [Internet]. 2006; 8 (7): 409-416. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845273>
33. Amit Kumar Rai, Satya Singh, Stuti Mehta Ashok Kumar, L.K. Pandey y Rajiva Raman. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms are risk factors for Down's syndrome in Indian mothers. J Hum Genet [Internet]. 2006; 51:278–283. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489479>
34. C.B. Santos-Rebouças, J.C. Correia, A. Bonomo, N. Fintelman-Rodrigues, K.C.V. Moura, C.S.C. Rodrigues, et al. The impact of folate pathway polymorphisms combined to nutritional deficiency as a maternal predisposition factor for Down syndrome. Disease Markers [Internet]. 2008; 25: 149–157. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096127>
35. Cyrus Cyril, Padmalatha Rai,¹ N. Chandra,¹ P. M. Gopinath,¹ and K. Satyamoorthy¹. MTHFR Gene variants C677T, A1298C and association with Down syndrome: A Case-control study from South India. Indian J Hum Genet [Internet]. 2009; 15(2): 60–64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680153>



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Pazmiño Alarcón Claudia Verónica, con C.C: # 0926005174 autora del trabajo de titulación: Asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR y la presentación del Síndrome de Down en la población guayaquileña previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 27 de abril de 2016

Pazmiño Alarcón Claudia Verónica

f. _____

Nombre: Pazmiño Alarcón Claudia Verónica

C.C: 0926005174



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Asociación entre el polimorfismo materno A1298C del gen MTHFR y la presentación del Síndrome de Down en la población guayaquileña		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Pazmiño Alarcón, Claudia Verónica		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Landívar Varas, Xavier		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	27 de abril del 2016	No. DE PÁGINAS:	36
ÁREAS TEMÁTICAS:	Causas de deficiencia y discapacidades		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Síndrome de Down, polimorfismo de nucleótido simple, MTHFR, folato.		

RESUMEN/ABSTRACT

Antecedentes: El síndrome de Down (SD) es la principal causa de retraso mental de origen genético. La edad materna avanzada en el momento de la concepción es un factor de riesgo reconocido asociado a la no segregación cromosómica. Sin embargo casi el 92% de los niños con esta afectación nacen de madres menores de 35 años de edad, lo que sugiere que otros factores están involucrados. **Objetivo:** asociar el polimorfismo materno A1298C del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la presentación del SD en la población



guayaquileña. **Materiales y Métodos:** estudio de casos y controles. Se obtuvo muestras sanguíneas venosas periféricas de 51 madres de personas con Síndrome de Down y 52 mujeres sin historial de hijos con Síndrome de Down que tuvieron en su último embarazo un producto vivo de cualquier sexo sano. Las muestras fueron analizadas en el Instituto de Biomedicina de La Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, se realizó extracción de ADN y genotipificación del polimorfismo A1298C del gen MTHFR el cual codifica a la enzima del mismo nombre. Para el análisis estadístico se utilizó: Chi cuadrado de Pearson (χ^2) y odds ratio con intervalo de confianza del 95%. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. **Resultados:** Se encontró que la prevalencia del genotipo homocigoto mutante (CC) en el grupo de los casos fue estadísticamente significativa en relación al grupo control (OR = 5.73 (IC 95% = 1.15-28.32) $p = 0.043$). **Conclusiones:** el genotipo homocigoto mutante (CC) materno en la posición 1298 del gen de la MTHFR es un factor de riesgo para la presentación de SD en la población guayaquileña.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0993474623	E-mail: claudia_p36@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Vásquez Cedeño , Diego Antonio	
COORDINADOR DEL PROCESO DE UTE	Teléfono: 0982742221	
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA	
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	