



ARTICULO ORIGINAL

Evaluación y clasificación de artículos relacionados al gen MTHFR y evidencia OMIM

Edith Movazeb¹ , Carlos Flores¹, Rigoberto Ríos¹, Sol Ríos¹, Luis Fu¹, Jorge D Mendez-Ríos^{1,2} 

1. Escuela de Medicina, Universidad Interamericana de Panamá, Panamá, Rep. de Panamá; 2. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Centro Hospitalario Universidad Laval, Québec, Canada.

Recibido: 28 de abril de 2025 / Aceptado: 28 de abril de 2025 / Publicado: 30 abril de 2025

© Autor(es) 2025. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: El gen MTHFR, ubicado en 1p36.22, participa en la conversión de homocisteína a metionina mediante el metabolismo del folato, esencial para la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Variantes como C677T y A1298C se han vinculado a defectos del tubo neural, trombosis, esquizofrenia y homocistinuria por deficiencia de MTHFR, una condición autosómica recesiva con acumulación tóxica de homocisteína. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en OMIM, asignando tareas específicas al equipo, asegurando contenido validado y una redacción colaborativa y coherente.

Resultados: Se identificaron 113 estudios: 32 estudios de asociación, 14 estudios experimentales, 14 estudios de caso-control, 10 estudios de meta-análisis, 10 reportes de casos, entre otros. También se identificaron 2 estudios de transmisión y 2 de cohorte. Las mutaciones afectan la actividad de la enzima MTHFR, generando disfunciones multisistémicas. La homocistinuria muestra manifestaciones neurológicas, oculares, esqueléticas y vasculares. No se halló evidencia concluyente de haploinsuficiencia o triplosensibilidad según ClinGen. **Discusión:** La literatura demuestra un interés sostenido por MTHFR, aunque los resultados son mixtos. Las variantes funcionales pueden influir en patologías complejas, pero factores epigenéticos, ambientales e interacciones génicas también juegan un papel. La escasa representación de estudios longitudinales y moleculares limita una comprensión completa del gen. **Conclusión:** MTHFR es un marcador genético clave en medicina personalizada. La limitada cantidad de estudios de cohorte destaca la necesidad de ampliar los enfoques metodológicos y validar funcionalmente su papel clínico, fomentando el tamizaje genético y la intervención preventiva con folato.

INTRODUCCION

El gen MTHFR (Metilentetrahidrofolato Reductasa), localizado en el cromosoma 1p36.22, desempeña un papel esencial en el metabolismo del folato y la metilación de la homocisteína a metionina. Esta vía metabólica es crítica para la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y su disfunción puede conllevar implicaciones clínicas significativas [4,5]. Mutaciones en MTHFR, particularmente los polimorfismos C677T y

A1298C, han sido vinculadas con múltiples patologías, incluyendo defectos del tubo neural, enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, tromboembolias y homocistinuria por deficiencia de MTHFR [1,2,5]. Esta última se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por acumulación de homocisteína en sangre y orina, lo que genera toxicidad multisistémica [2,3].

El espectro clínico de la homocistinuria abarca alteraciones neurológicas (retraso cognitivo, convulsiones), oculares (luxación del cristalino), esqueléticas (talla alta, deformidades tipo Marfan) y vasculares (riesgo trombótico elevado) [3]. La evidencia recopilada en la base de datos OMIM integra estudios de asociación genética, metaanálisis, estudios clínicos, experimentales y cartas científicas, reflejando la complejidad del impacto de MTHFR a nivel molecular y poblacional [1].

La identificación temprana de variantes patogénicas y su correlación con biomarcadores como la homocisteína permiten una aproximación preventiva y terapéutica personalizada [3,4]. Este compendio subraya la importancia del tamizaje genético y la intervención dietética (como la suplementación con folato) en poblaciones vulnerables [3,6]. Así, MT-

Autor correspondiente

Edith Movazeb

Email

emovazeb@gmail.com

Palabras clave: genes, evidencia, clínica, genómica, MTHFR**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC-ND).**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20242599

HFR se consolida como un marcador genético clave en medicina personalizada y en la comprensión de enfermedades complejas de base metabólica y epigenética [4,5,7].

El gen MTHFR (OMIM 607093) codifica una enzima clave en el metabolismo del folato y la homocisteína, procesos esenciales para la metilación del ADN y la síntesis de metionina. Variaciones genéticas en este gen, como los polimorfismos C677T y A1298C, han sido asociadas a múltiples patologías, incluyendo defectos del tubo neural, trombosis y trastornos neuropsiquiátricos [1,2,4]. Esta investigación explora las implicaciones clínicas de dichas mutaciones y la relevancia de MTHFR como marcador genético en medicina personalizada [5,6].

METODOLOGIA

Para la realización de este trabajo, nuestro grupo adoptó una organización colaborativa y eficiente. Desde las primeras etapas, llevamos a cabo reuniones de planificación para definir el contenido y distribuir las tareas en función de las fortalezas individuales de cada integrante. Se asignaron responsabilidades específicas: algunos miembros se enfocaron en la búsqueda de información, otros en la redacción del texto, y otros en el diseño de la presentación.

Toda la información utilizada fue obtenida del sitio OMIM, lo que garantizó la veracidad y solidez del contenido [1]. A lo largo del proceso, mantuvimos una comunicación constante para asegurar la coherencia y estructuración adecuada de todas las secciones. Este enfoque colaborativo nos permitió desarrollar un proyecto integral, riguroso y bien fundamentado. Para cada artículo de le asignó una de 8 posibles categorías dependiendo del tipo de estudio. Las categorías fueron: estudios de asociación, casos-controles, experimental, meta-análisis, reporte de casos, asociación negativa, estudio de transmisión, cohorte, y otros.

RESULTADOS

La función genética del gen MTHFR es desconocida este gen se centra en la producción de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (EC 1.5.1.20). Esta enzima cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato.

El 5-metiltetrahidrofolato es un sustrato esencial para la remetilación de homocisteína a metionina [1,2]. El gen MTHFR está ubicado en la región 1p36.22 del cromosoma 1 y está compuesto por 11 exones en humanos. Se han identificado varios polimorfismos en este gen, los cuales pueden afectar la actividad de la enzima [1,5].

En el caso de la homocistinuria es debido a la deficiencia de MTHFR es una enfermedad en la cual

hay una deficiencia de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta deficiencia enzimática se debe a mutaciones en el gen MTHFR [2]. Los niveles elevados de homocisteína en sangre y orina son característicos de esta condición [3]. El patrón de herencia para la homocistinuria debida a deficiencia de MTHFR descrito en las fuentes es autosómico recesivo [1,2].

Entre las enfermedades asociadas al MTHFR (OMIM 607093):

- Defectos del tubo neural [1,2].
- Esquizofrenia [2,6].
- Tromboembolia [3,5].
- Homocistinuria por deficiencia de MTHFR [2,3].

La evidencia sobre haploinsuficiencia y triplosensitividad en relación con el gen MTHFR es limitada y, hasta la fecha, no se ha establecido una correlación concluyente en las bases de datos clínicas reconocidas como ClinGen [1].

La haploinsuficiencia se refiere a la incapacidad de una sola copia funcional del gen para mantener una función normal, mientras que la triplosensitividad implica un fenotipo patológico por la presencia de una copia adicional del gen.

En el caso de MTHFR, las principales variantes de interés (como C677T y A1298C) generan cambios enzimáticos cuantitativos, pero no se han descrito consistentemente fenotipos clínicos atribuibles a una sola copia ausente o a la duplicación del locus [1,7].

Los efectos clínicos observados suelen estar relacionados con combinaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el contexto de polimorfismos funcionales, más que con delecciones o duplicaciones completas del gen. Por lo tanto, según la evidencia actual, no existe respaldo suficiente que demuestre haploinsuficiencia o triplosensitividad como mecanismos primarios de enfermedad para MTHFR, lo que indica la necesidad de más estudios estructurales y funcionales para definir su posible impacto en estos contextos genómicos [1,7].

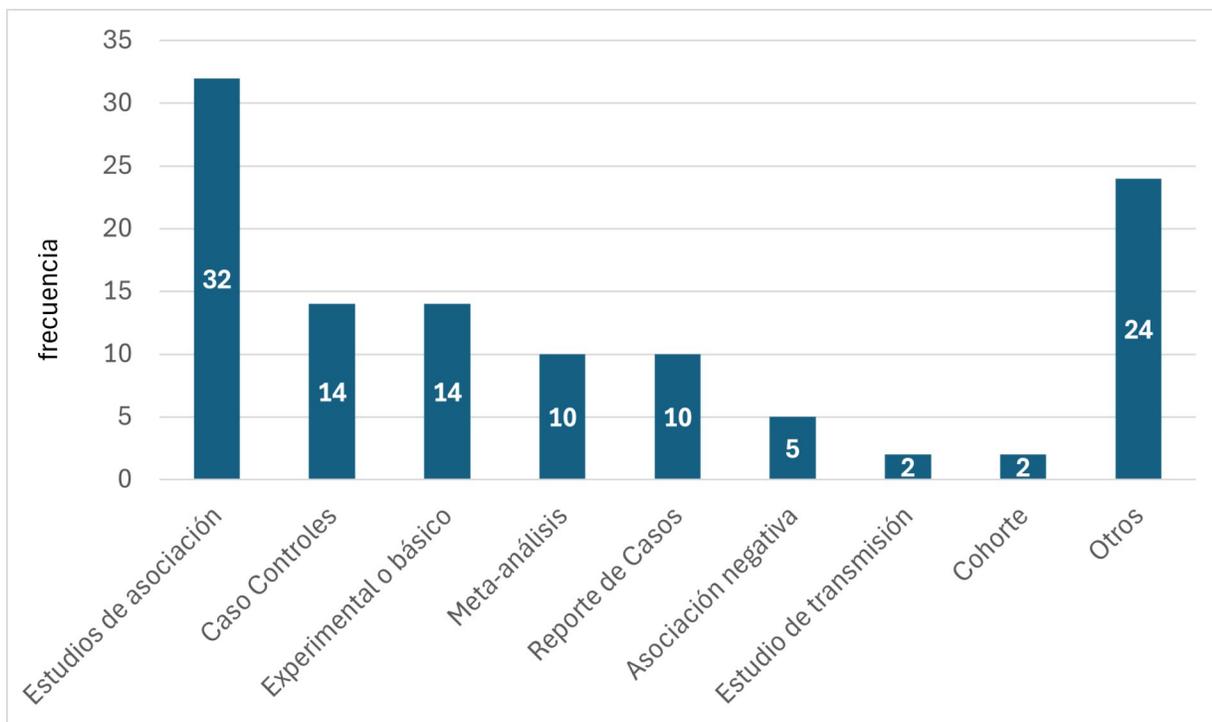
La homocistinuria es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen CBS, el cual codifica la enzima cistationina beta-sintasa, esencial para el metabolismo del aminoácido metionina. Cuando este gen está alterado, la enzima no funciona correctamente, lo que impide la conversión de homocisteína en cistationina. Como resultado, la homocisteína se acumula en la sangre y en la orina, produciendo efectos tóxicos en distintos órganos [3].

Esta acumulación provoca trastornos neurológicos, alteraciones oculares como luxación del cristalino, malformaciones esqueléticas y un alto riesgo de

Tabla 1. Lista parcial de referencias analizadas y categorización (ver tabla suplemental).

Referencia	Categorías
Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P. A., et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. <i>Nature Genet.</i> 40: 827-834, 2008. [PubMed: 18583979]	Metaanálisis
Anderson, C. A. M., Jorgensen, A. L., Deeb, S., et al. Equal proportion of adult male and female homozygous for the 677C-T mutation... (Letter) <i>Am. J. Med. Genet.</i> 134A: 97-99, 2005. [PubMed: 15704130]	Otros
Anonymous. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. <i>MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.</i> 41 (Rr-14): 1-7, 1992.	Otros
Bagley, P. J., Selhub, J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates... <i>PNAS</i> 95: 13217-13220, 1998. [PubMed: 9789068]	Estudio De Experimental O De Ciencias Basicas
Beckman, D. R., Hoganson, G., Berlow, S., et al. Pathological findings in 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase deficiency. <i>Birth Defects Orig. Art. Ser.</i> 23: 47-64, 1987. [PubMed: 3580562]	Reporte De Casos
Bjelland, I., Tell, G. S., Vollset, S. E., et al. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C-T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. <i>Arch. Gen. Psychiat.</i> 60: 618-626, 2003. [PubMed: 12796225]	Cohorte
Boduroglu, K., Alanay, Y., Koldan, B., et al. MTHFR polymorphisms as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. <i>Am. J. Med. Genet.</i> 127A: 5-10, 2004. [PubMed: 15103709]	Caso Controles
Casas, J. P., Hingorani, A. D., et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke... <i>Arch. Neurol.</i> 61: 1652-1662, 2004. [PubMed: 15534175]	Metaanálisis
Castro, R., Rivera, I., et al. MTHFR 677C-T and 1298A-C mutations are associated with DNA hypomethylation. (Letter) <i>J. Med. Genet.</i> 41: 454-458, 2004. [PubMed: 15173232]	Otros
Christensen, B., Arbour, L., et al. Genetic polymorphisms in MTHFR and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. <i>Am. J. Med. Genet.</i> 84: 151-157, 1999. [PubMed: 10323741]	Caso Controles
de Franchis, R., Buoninconti, A., et al. The C677T mutation... is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. <i>J. Med. Genet.</i> 35: 1009-1013, 1998. [PubMed: 9863598]	Caso Controles
Donnelly, J. G. The 1298(A-C) mutation of MTHFR should be designated to the 1289 position... (Letter) <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 66: 744, 2000. [PubMed: 10677336]	Otros
Fletcher, O., Kessler, A. M. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? <i>Hum. Genet.</i> 103: 11-21, 1998. [PubMed: 9737770]	Estudios De Asociacion
Friso, S., Choi, S.-W., et al. A common mutation in the 5,10-MTHFR gene affects genomic DNA methylation... <i>PNAS</i> 99: 5606-5611, 2002. [PubMed: 11929966]	Estudio De Experimental O De Ciencias Basicas

Fuente: Los artículos fueron obtenidos de la lista de OMIM para el gen, mientras que las categorías fueron definidas por los autores.

Gráfico 1. Frecuencia de artículos por categorías para el gen MTHFR en OMIM.

Fuente: Análisis de las referencias.

trombosis [3]. La homocistinuria es un ejemplo claro de cómo una mutación genética puntual puede generar un trastorno multisistémico con consecuencias graves si no se detecta y trata a tiempo [3].

Cuando existe una mutación en este gen, la actividad enzimática se reduce o se pierde completamente. Como consecuencia, la homocisteína no se metaboliza adecuadamente y se acumula en sangre, orina y tejidos, provocando efectos tóxicos por diversos mecanismos, entre ellos el estrés oxidativo, el daño endotelial, y la alteración del metabolismo de azufre [3].

Esta acumulación afecta gravemente a múltiples sistemas del organismo. Clínicamente, la homocistinuria se manifiesta a través de alteraciones neurológicas (retraso mental, convulsiones, cambios conductuales), defectos oculares (luxación del cristalino, miopía severa), problemas vasculares (riesgo elevado de trombosis venosa o arterial), y alteraciones esqueléticas (talla alta, escoliosis, deformidades similares al síndrome de Marfan) [3].

La variedad de manifestaciones clínicas, que pueden aparecer en etapas tempranas o progresar de forma insidiosa, resalta la importancia del diagnóstico precoz [3].

En nuestra evaluación de las referencias de este gen en OMIM pudimos clasificar un total de 113

artículos. La gran mayoría pertenecían a estudios clínicos de asociación, seguido por estudios experimentales no clínicos. En frecuencia seguían 14 casos y controles, 10 meta-análisis y 10 reportes de casos.

Importante señalar que sólo se identificó 2 estudios de cohorte y 2 estudios de transmisión. El grupo de Otros representaron un total de 24 casos. (Ver Tabla 1 y Gráfica 1).

DISCUSIÓN

Los hallazgos presentados refuerzan la relevancia clínica del gen MTHFR como un componente clave en el metabolismo del folato y la homocisteína, procesos fundamentales para la salud neurológica, vascular y reproductiva. La alta frecuencia de estudios de tipo asociación genética y casos y controles en la literatura revisada indica un interés sostenido por comprender las variantes polimórficas más comunes, como C677T y A1298C, en diversas poblaciones y enfermedades. A pesar de la abundante evidencia, persiste cierta controversia sobre la interpretación clínica de estas variantes, especialmente en contextos como la salud mental, la fertilidad y la respuesta a tratamientos nutricionales.

Es destacable que múltiples estudios no solo confirman asociaciones significativas, sino que también señalan resultados negativos o no concluyentes, lo que sugiere la influencia de factores epigenéticos,

ambientales y de interacción génica. Asimismo, la limitada evidencia de haploinsuficiencia y triplosensibilidad según ClinGen resalta la necesidad de estudios funcionales más robustos para aclarar el impacto de alteraciones estructurales en este gen.

En nuestra evaluación de las referencias relacionadas con el gen MTHFR en la base de datos OMIM, logramos clasificar un total de 113 artículos, observando una clara predominancia de estudios clínicos de asociación ($n = 32$), seguidos por estudios de experimentales ($n = 14$) y casos-controles ($n = 14$). Esta distribución sugiere un enfoque prioritario en la investigación clínica y genética de tipo observacional, orientada a establecer correlaciones entre variantes del gen MTHFR y diversas patologías.

Resulta particularmente destacable la baja representación de estudios de cohorte ($n = 2$) y estudios de transmisión ($n = 2$), lo cual refleja una limitación en los enfoques longitudinales y moleculares de amplio alcance. Estos hallazgos resaltan la necesidad de diversificar el diseño metodológico en futuras investigaciones para fortalecer la comprensión integral del impacto clínico y funcional del gen MTHFR (Ver Tabla 1 y Gráfica 1).

CONCLUSION

El gen MTHFR representa un marcador genético relevante en medicina personalizada por su papel en el metabolismo del folato y la homocisteína. En nuestra revisión de 113 referencias en OMIM, observamos una predominancia de estudios de asociación ($n = 32$), seguidos por estudios de asociación genética y meta-análisis, lo que evidencia un enfoque observacional en la literatura. La baja presencia de estudios de cohorte y genómicos indica la necesidad de diversificar los diseños metodológicos. Estos hallazgos subrayan la importancia de interpretar los resultados genéticos con precaución y promover investigaciones más robustas y variadas. Esta metodología igualmente nos permite evaluar la evidencia existente para este gen MTHFR y otros genes de relevancia clínica.

Aspectos éticos

Los autores declaran que no se ha recibido financiamiento para la preparación de este trabajo. Los autores declaran que no existe potenciales conflictos de intereses asociadas a esta publicación.

Sobre los autores

EM, CF, RR, SR, LF son estudiantes de la Escuela de Medicina de la Universidad Interamericana de Panamá. JMR es profesor del curso de genética e inmunología de la Universidad Interamericana de Panamá, y Especialista Clínico en Québec.

Author Contributions

EM,CF, RR, SR, LF curación, análisis y redacción.

JMR conceptualización, análisis y redacción.

REFERENCIAS

- [1] OMIM. (s.f.). MTHFR - Methylene tetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) (OMIM: 607093). Online Mendelian Inheritance in Man. Recuperado el 29 de abril de 2025, de <https://www.omim.org/entry/607093>
- [2] MedlinePlus Genetics. (s.f.). MTHFR gene. U.S. National Library of Medicine. Recuperado el 29 de abril de 2025, de <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mthfr>
- [3] Refsum, H., Smith, A. D., Ueland, P. M., Nexø, E., Clarke, R., McPartlin, J., & Scott, J. M. (2004). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clinical Chemistry*, 50(1), 3–32. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021634>
- [4] Ueland, P. M., Hustad, S., Schneede, J., Refsum, H., & Vollset, S. E. (2001). Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(4), 195–201.
- [5] Stanger, O. (2002). Physiology of folic acid in health and disease. *Current Drug Metabolism*, 3(2), 211–223.
- [6] Gilbody, S., Lewis, S., & Lightfoot, T. (2007). Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 165(1), 1–13.
- [7] ClinGen. (s.f.). ClinGen Dosage Sensitivity Map: MTHFR. Clinical Genome Resource. Recuperado el 29 de abril de 2025, de <https://clinicalgenome.org>