

examinaron células con dos copias de la forma *HLA-DRB*15* del *HLA-DRB1*. Identificaron un elemento de respuesta a la vitamina D (ERVD) –un tramo corto de ADN que es una rúbrica de los genes regulados por la vitamina D– al lado del gen. Cuando examinaron ADN de los participantes del estudio, encontraron la misma secuencia de ERVD en cada uno de los 322 individuos con dos copias del *HLA-DRB*15* (incluyendo a personas con y sin EM), pero encontraron secuencias de ERVD diferentes en las muestras de ADN de 168 participantes del estudio sin *HLA-DRB*15*. Los investigadores también demostraron que la secuencia de ERVD encontrada en las personas con *HLA-DRB*15* podía ligarse al receptor de vitamina D, y que el gen respondía con mayor intensidad a la vitamina D en células con la secuencia *HLA-DRB*15* ERVD que en células que carecían de ésta.

“Esta es la primera evidencia directa de que la vitamina D regula el gen”, dice Ebers. Señala que, mientras que el público en general tiene 1 posibilidad entre 1 000 de desarrollar EM, el riesgo estimado de EM es de 1 por cada 300 personas con una copia de la variante *HLA-DRB*1501* del gen y de 1 por cada 100 en aquellos que tienen dos copias del *HLA-DRB*1501*. El siguiente paso consiste en determinar de qué manera pueden interactuar la vitamina D y el *HLA-DRB*1501* para modular la naturaleza autoinmune de la EM. Los estudios epidemiológicos y los estudios en animales sobre la EM apuntan hacia la participación de la glándula del timo en las etapas tempranas de desarrollo. El timo produce células T, un tipo de glóbulos blancos que intervienen en las respuestas inmunes a proteínas extrañas (antígenos). Cada célula T está hecha con un receptor de antígenos único que permite al sistema inmune reaccionar rápidamente a cualquier proteína extraña con la que se pueda encontrar una persona. Sin embargo, las células T con receptores de antígenos que pudieran

responder a las proteínas normales “propias” deben ser destruidas para prevenir una respuesta autoinmune. Los investigadores razonan que una falta de vitamina D en el timo en las etapas tempranas de la vida podría limitar este proceso, permitiendo a las células T “autodirigidas” sobrevivir y provocar una respuesta autoinmune a las vainas de mielina que recubren las fibras nerviosas, un rasgo característico de la EM.

Los autores proponen que la ingesta de suplementos de vitamina D en los periodos críticos durante el embarazo y en la infancia puede reducir el riesgo de desarrollar EM, opinión refrendada por Bruce Hollis, un bioquímico de la nutrición y profesor de pediatría de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur. Mientras que el Instituto de Medicina recomienda ingerir 200 unidades internacionales de vitamina D al día (UI/día) para las personas menores de 50 años, incluyendo a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y bebés, Hollis escribió en el número del *Journal of Bone and Mineral Research* de diciem-

bre de 2007 que podrían necesitarse hasta 6 000 UI/día para mantener los niveles adecuados de esta vitamina en la sangre para estas poblaciones. Actualmente está concluyendo una investigación financiada por los Institutos Nacionales de Salud de EUA que sugiere que una ingesta óptima sería de por lo menos 2 000 UI/día. [Para más información sobre la deficiencia de vitamina B, véase “Benefits of sunlight: A bright spot for human health”, *EHP* 116:A160–A167 (2008)].

“Muchos obstetras se olvidan de los niveles de vitamina D de sus pacientes y suponen erróneamente que la minúscula cantidad de vitamina D que contienen las vitaminas prenatales bastará para satisfacer las necesidades de sus pacientes”, dice Hollis. “De hecho, esa cantidad ni siquiera se acerca a la suficiente.” Considerando que el cuerpo genera hasta 20 000 UI de vitamina D cuando se lo expone a la luz del sol durante 30 minutos en un día de verano, Ebers dice que 2 000 UI/día “no es una cantidad peligrosa.”

Nutrientes protectores contra la toxicidad del arsénico*

El folato y la cisteína apoyan la metilación en los niños

Kris Freeman

Se sabe que ciertos factores nutricionales influyen en el metabolismo del arsénico en los adultos, y se considera que los niveles nutricionales bajos –reflejados en parte por la falta de varias de las vitaminas B y de antioxidantes–

confieren una mayor susceptibilidad a la toxicidad por arsénico. Ahora algunos investigadores que laboran en Bangladesh han reportado que los déficits de folato y de vitamina B y del aminoácido cisteína pueden influir de manera adversa en el metabolismo

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 5, mayo 2009, página A211.

del arsénico en los niños.¹ Este equipo de investigadores también encontró que, en comparación con los adultos, los niños pueden metabolizar el arsénico más eficientemente y excretarlo con mayor facilidad, independientemente de cuál sea su nivel de folato.

La exposición crónica al arsénico, un conocido carcinógeno humano, se da principalmente cuando se bebe agua contaminada, y en la actualidad afecta a unos 140 millones de personas en el mundo, incluyendo a 35 millones de bangladesíes. Se ha relacionado esta exposición con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y cánceres de piel, vejiga, pulmón e hígado. La exposición infantil también incrementa el riesgo de déficits intelectuales y trastornos respiratorios, entre otros problemas de salud.

En el metabolismo del arsénico intervienen dos pasos de metilación que dependen del folato: primero, el arsénico inorgánico (InAs) es convertido en ácido monometilarsónico (MMA), el cual a su vez es convertido en ácido dimetilarsónico (DMA), que es menos tóxico; este proceso facilita la eliminación del arsénico por vía urinaria. En el estudio en curso, el equipo midió los niveles de InAs, MMA y DMA en la orina y los niveles del subproducto homocisteína, así como un conjunto de micronutrientes

(incluyendo folato, cisteína y cobalamina), en la sangre de 165 niños y niñas de 6 años. El 4.1% de las niñas y 3.3% de los niños participantes fueron clasificados como deficientes en folato.

En concordancia con los hallazgos de investigaciones previas en adultos, se encontró una correlación entre los niveles mayores de folato y cisteína y una proporción menor de metabolitos de arsénico no metilados en la orina, lo que indica que contar con niveles adecuados de estos nutrientes puede ser importante para la metilación del arsénico en los niños. Además, en comparación con los adultos bangladesíes, los niños tienen en la orina proporciones medias menores de InAs y MMA y proporciones medias más altas de DMA.

El estudio dio una sorpresa: se encontró una correlación inversa entre la homocisteína en plasma y la proporción de MMA en la orina, especialmente en los participantes de sexo masculino, pero a la vez se encontró una correlación positiva con el nivel de DMA en la orina. Asimismo, en comparación con los hallazgos anteriores para los adultos, los niños tendían más a tener niveles altos de homocisteína, pese a que eran menos susceptibles de ser clasificados como deficientes en folato. Se requiere de más investigación para confirmar

este hallazgo y los mecanismos subyacentes.

Los autores tienen la hipótesis de que el mecanismo del metabolismo de monocarbónicos que está detrás de la metilación puede ser regulado de manera ascendente durante los periodos de crecimiento rápido para satisfacer las demandas elevadas de ADN y de la biosíntesis proteínica. Esta regulación ascendente también estaría asociada con un incremento de la biosíntesis de la homocisteína. Al mismo tiempo, ciertos comportamientos comunes entre los adultos bangladesíes –como el fumar cigarrillos y masticar nueces de areca– también podrían desempeñar un papel en la alteración de los patrones de metilación del arsénico. En general, los hallazgos de este estudio indican que mejorar los niveles nutricionales podría constituir una estrategia clave para reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el arsénico en los niños bangladesíes.

Referencia

1. Hall MN, Liu X, Slavkovich V, Ilievski V, Pilsner JR, Alam S *et al.* Folate, cobalamin, cysteine, homocysteine, and arsenic metabolism among children in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2009;117:825-831.