

Interacción de factores genéticos y ambientales en el metabolismo del ácido fólico y la patogénesis de defectos del tubo neural

Interação de fatores genéticos e ambientais no metabolismo do ácido fólico e na patogênese dos defeitos do tubo neural

DOI:10.34119/bjhrv6n1-279

Recebimento dos originais: 17/01/2023

ACEITAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO: 15/02/2023

Milton Alexander Morocho Valdez

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt

Correo electrónico: mil1998val@gmail.com

Juan Pozo-Palacios

Especialista en Genética Clínica

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt

Correo electrónico: juan.pozo@ucacue.edu.ec

RESUMEN

Los defectos del tubo neural (DTN) son considerados las malformaciones congénitas multifactoriales más frecuentes y comunes en humanos que afecta el desarrollo del sistema nervioso central, de los cuales presentan una mayor incidencia la espina bífida y la anencefalia. La estrategia preventiva de estos defectos congénitos es el consumo de ácido fólico; sin embargo, el efecto preventivo de esta vitamina esencial varía de acuerdo a la interacción entre factores genéticos y ambientales a la que se encuentre expuesto el feto. Además, las condiciones metabólicas maternas permiten una interacción materno-fetal perjudicial para el feto, que aumenta el riesgo de desarrollar estos defectos congénitos. El objetivo principal de esta investigación es describir la interacción de factores genéticos y ambientales implicados en el metabolismo del ácido fólico y la patogenia de DNT. Se espera impulsar el desarrollo de métodos que permitan diferenciar con mayor claridad los factores de susceptibilidad que contribuyen a la etiología de los DNT.

Palabras clave: ácido fólico, defectos del tubo neural, malformaciones congénitas, variantes genéticas.

RESUMO

Os defeitos do tubo neural (DTN) são considerados as malformações congênitas multifatoriais mais freqüentes e comuns em humanos, afetando o desenvolvimento do sistema nervoso central, das quais a espinha bífida e a anencefalia têm a maior incidência. A estratégia preventiva para estes defeitos congênitos é o consumo de ácido fólico; entretanto, o efeito preventivo desta vitamina essencial varia de acordo com a interação entre fatores genéticos e ambientais aos quais o feto está exposto. Além disso, as condições metabólicas maternas permitem uma interação materno-fetal que é prejudicial ao feto, aumentando o risco de desenvolver esses defeitos de nascença. O principal objetivo desta pesquisa é descrever a interação dos fatores genéticos e ambientais envolvidos no metabolismo do ácido fólico e a

patogênese das DTN. Espera-se fomentar o desenvolvimento de métodos para diferenciar mais claramente os fatores de suscetibilidade que contribuem para a etiologia das DTN.

Palavras-chave: ácido fólico, defeitos do tubo neural, malformações congénitas, variantes genéticas.

1 INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DNT) son las malformaciones congénitas complejas más frecuentes en humanos, y los factores genéticos implicados en la patogénesis de estas malformaciones pueden determinar la gravedad de las mismas (1). El DNT más frecuente es la espina bífida, representa aproximadamente el 75% de todos los casos de malformaciones congénitas, y se considera la segunda causa principal de discapacidad motora en los niños (2).

Se estima que más del 70% del riesgo de padecer estos defectos congénitos se le atribuye a los factores genéticos (3).

A nivel global, los DNT tienen una prevalencia de 1 por cada 1000 nacidos vivos en Europa y Medio Oriente, y de 3 a 5 por cada 1000 nacidos vivos en Norteamérica (1). La frecuencia observada en América del Sur es de 18 por cada 10 000 nacidos vivos para mujeres y de 12 por cada 10 000 nacidos vivos para hombres (4). Aproximadamente se presentan entre 300 000 y 500 000 casos nuevos al año en todo el mundo (5).

Desde el año 1991 se evidenció que 8 de cada 10 casos se relacionaban con la falta de ingesta de ácido fólico (6). Por tal razón, los profesionales de la salud empezaron a recomendar constantemente la suplementación con ácido fólico para mujeres embarazadas con el fin de ayudar al neurodesarrollo del feto (7).

La prevalencia de los DNT en los países que implementaron la suplementación de alimentos con ácido fólico durante el período periconcepcional mostró disminuciones que oscilaron entre el 33 % y el 59 % (8). China presentaba una prevalencia de 10 por cada 1000 nacidos vivos, y a partir del 2014 esta prevalencia bajó debido a las campañas de suplementación con ácido fólico (1). Las mujeres con riesgo elevado de DNT parecen beneficiarse de una mayor ingesta de folato durante el período periconcepcional, aunque el grado de beneficio puede variar según el factor de riesgo (9).

Las interacciones entre los factores genéticos y ambientales limita el progreso en la prevención de los DNT, ya que debido a estas interacciones la suplementación con ácido fólico pierde su capacidad preventiva. Por lo tanto, las estrategias de prevención futuras requerirán enfoques de precisión modernos capaces de evaluar los riesgos individuales de las madres y de

los recién nacidos (10). La prevención es la mejor estrategia para disminuir el riesgo de desarrollar DNT; sin embargo, la interacción gen-ambiente altera el efecto del ácido fólico, permitiendo el desarrollo de estos defectos congénitos.

Por todo lo expuesto, se puede comprender que el efecto del consumo de ácido fólico puede ser preventivo o reductor de severidad de los DNT, pero también dicho efecto puede ser nulo cuando se encuentra alterado el metabolismo del folato. Por esta razón, la presente investigación busca describir la interacción de los factores genéticos y ambientales implicados en el metabolismo del ácido fólico y la patogénesis de defectos del tubo neural.

2 METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Revisión de tipo Scoping Review.

Fuentes de información: Las fuentes de información utilizadas fueron buscadores científicos disponibles en la web como: Scopus, Scielo, Pubmed y Web of Science, la búsqueda se limitó al periodo comprendido entre los años 2012 y 2022.

Estrategia de búsqueda: Se usaron palabras claves en inglés como: "Folic acid", "Neural tube defects", "Congenital malformations", "Genetic variants"; se realizó la combinación de estas palabras a través de los operadores booleanos "AND" y "OR", sin restricción de idiomas.

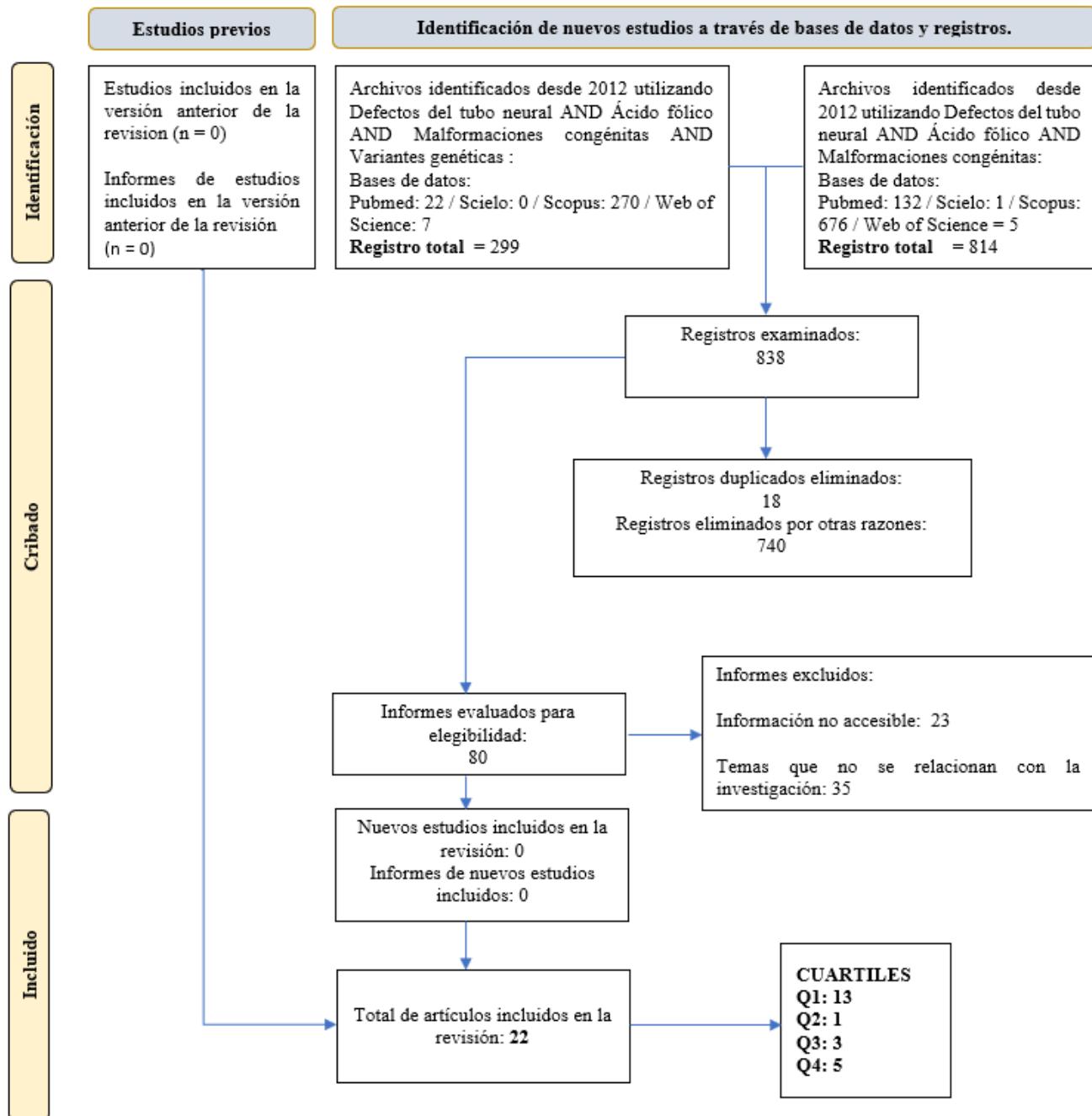
Selección de estudio: Se utilizará el diagrama PRISMA con sus cuatro fases en la cual se describirán los procesos de selección de la totalidad de los documentos científicos revisados. (Figura 1)

Proceso de recopilación y extracción de datos: Se procederá a revisar detenidamente la metodología y resultados del estudio y de esta manera verificar su veracidad, de igual manera al incluir el estudio se realizará una revisión exhaustiva del mismo, con la finalidad de extraer los puntos necesarios para esta investigación.

Criterios de Inclusión: Artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos con resultados claros e información completa.

Criterios de Exclusión: Cartas al editor, reportes de caso, tesis de grado, literatura gris.

Figura 1. Flujograma de metodología



3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los factores genéticos y ambientales son clave en el origen los defectos del tubo neural, dentro de los factores genéticos se han identificado polimorfismos del gen 5-MTHFR que aumentan el riesgo de DNT (11), ya que este gen permite el metabolismo del ácido fólico y mantiene su equilibrio para prevenir la disfunción celular (12).

Además, la señalización de la vía de polaridad de células planas (PCP) es un regulador clave de los eventos involucrados en la morfogénesis epitelial, incluido el cierre del tubo neural, y el gen PTK7 es un regulador de PCP específico de vertebrados (13). De esta manera, este gen

permite la polarización de tejidos y órganos epiteliales e impulsa la migración celular y la intercalación celular de células no epiteliales (14).

A pesar de los datos sólidos que documentan el papel de los factores genéticos en la etiología de los DNT, no se conocen en este momento genes candidatos a defectos del tubo neural clínicamente procesables que influyan en el manejo de embarazos de alto riesgo (15).

El ser humano no posee la capacidad de biosintetizar ácido fólico, por lo tanto, deben ser consumidos en la dieta diaria (16). Cuando el ácido fólico es absorbido después de su ingesta se produce una reducción a tetrahidrofolato (THF) inducida por la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), pues la alteración del gen DHFR se encuentra relacionado con el folato no metabolizado en el suero y con disminución del mismo en los góbulos rojos, aumentando el riesgo de espina bífida (10).

Después de la reducción a THF, las unidades de carbono ingresan a la mitocondria y se produce transferencias de un carbono mediadas por el folato, dando lugar al formiato. Finalmente, las unidades de carbono pasan al citosol en forma de formiato y regresan al ciclo del folato mediante el gen MTHFD1 (10).

También se ha evidenciado que el ácido fólico ingresa a la mitocondria mediante el transportador de folato mitocondrial (MFT), que es condificado por el gen SLC25A32. La inactivación de este gen se relaciona con DNT severos, pero el riesgo puede disminuir mediante la suplementación de formiato materno (10). Por lo tanto, los embriones que presentan una resistencia al folato, no solo tienen un metabolismo de folato mitocondrial-citosol desequilibrado, sino también un mayor nivel de estrés oxidativo que no se puede corregir con suplementos de ácido fólico (17).

Por otra parte, dentro de los factores ambientales se encuentra la exposición a agentes contaminantes o teratogénicos. Uno de los agentes teratogénicos más estudiados es el ácido valproico, ya que la exposición de gestantes a este fármaco ha demostrado que produce una alteración en la acetilación y desacetilación de proteínas, produciendo una falla en la neurulación (1).

Respecto a los contaminantes ambientales que presentan una relación con el riesgo de DNT, son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) que ingresan al ambiente posterior a la combustión incompleta de biomasa (15), las mujeres gestantes expuestas a HAP tenían más bebés afectados por DNT (18). Estudios epidemiológicos han hallado la relación entre la exposición prenatal a cadmio y plomo y los DNT, en donde, el efecto de riesgo de DNT puede aumentar en los fetos que presentan polimorfismos del gen MTHFR (19). Las concentraciones de cadmio mayores a 1,16 ng/g mostraron un efecto de riesgo de DNT; sin embargo, se

comprobó que la asociación de cadmio se atenuó después de ajustar por la suplementación con ácido fólico periconcepcional (19).

Dentro de los factores ambientales también se encuentran involucradas ciertas enfermedades metabólicas que afectan a la madre, lo que permite un aumento del riesgo de DNT (1).

Por ejemplo, la diabetes materna aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, que ocurren dentro de las primeras 10 semanas de embarazo durante la organogénesis temprana, en donde, los DNT, como la anencefalia y la espina bífida, son las más comunes (20). Esto se debe a la exposición embrionaria a altas concentraciones de glucosa, lo que produce un efecto teratogénico, aumentando la muerte celular del neuroepitelio, aumentando el riesgo de DNT de 2 a 10 veces (1).

La obesidad es otra condición metabólica materna que predispone al recién nacido a presentar estos defectos congénitos. La exposición del embrión a la hiperinsulinemia y estrés oxidativo relacionado con la adiposidad aumenta el riesgo de DNT de 1,5 a 3,5 veces. En este caso, existe una correlación directa entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) materno y el riesgo de DNT, es decir, a mayor IMC materno existe un mayor riesgo de DNT (1).

Los datos epidemiológicos posteriores a la fortificación con folato han sugerido que los riesgos persistentes de DNT pueden atribuirse a aumentos concomitantes de obesidad y diabetes en la población (21).

Uno de los factores ambientales más desapercibidos es la exposición de la madre a temperaturas elevadas, ya que al exponer al embrión a una temperatura elevada existe un aumento de 2 veces del riesgo de DNT debido a la exposición del embrión a un estrés por calor (1).

3.1 EFECTOS PREVENTIVOS DEL ÁCIDO FÓLICO RESPECTO A LOS DNT

Los datos epidemiológicos posteriores a la fortificación con folato evidenciaron una prevalencia e incidencia menor de DNT. Así también, Atta, et al. (22), observó que la prevalencia de espina bífida fue más baja en regiones con fortificación obligatoria de ácido fólico (33,86 por cada 100000 nacidos vivos), en comparación con la fortificación voluntaria (48,35 por cada 100000 nacidos vivos). De igual manera, Morris, et al. (23), establece que la falta de fortificación de esta vitamina esencial continúa causando muertes neonatales y DNT en los niños sobrevivientes.

Respecto a la cantidad de consumo de folato para obtener un efecto preventivo, Petersen, et al. (24), indicó que el riesgo de espina bífida se redujo en aproximadamente un 15 % con el

consumo $\geq 400 \mu\text{g}$, y esto se complementa con la investigación de Ricks, et al. (25), donde al evaluar el programa de fortificación con folato del Perú, no evidenció ninguna disminución de los DNT, debido a la baja cantidad de folato (1,3 mg/kg) que manejaba dicho programa. De acuerdo a la OMS, la población peruana necesitaba una cantidad de 2,6 mg/kg de ácido fólico para obtener una prevención eficaz.

La prevalencia de estos defectos congénitos pueden diferir de acuerdo al sexo, por lo que Liu, et al. (26), estableció una diferencia significativa entre sexos en la magnitud de la reducción, siendo mayor en las mujeres; este predominio también lo demuestra el estudio de Poletta, et al. (4), donde indica que en Chile y Argentina hubo una mayor tasa de reducción de DNT en mujeres después de la fortificación con ácido fólico.

De esta manera se evidencia el efecto preventivo del folato ante los DNT, sin embargo, la interacción de factores genéticos y ambientales puede dar lugar a estas malformaciones congénitas, independientemente del consumo de folato (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto preventivo del ácido fólico respecto a los principales DNT.

Nº	AUTOR AÑO	POBLACIÓN (n)	TIPO DE ESTUDIO (CUARTIL)	RESULTADOS	
				Reducción de la prevalencia de DNT posterior a la fortificación con folato	
				SI	NO
1	F. Poletta, et al. 2018 (4)	2 597	Estudio tranversal descriptivo (Q1)	X	
2	C. Atta, et al. 2016 (22)	4 078	Revisión sistemática y metanálisis (Q1)	X	
3	J. Morris, et al. 2016 (23)	4 280	Revisión retrospectiva (Q1)	X	
4	J. Petersen, et al. 2019 (24)	1 64	Estudio de casos y controles (Q1)	X	
5	D. Ricks, et al. 2012 (25)	3 8503	Revisión retrospectiva (Q2)		X
6	J. Liu, et al. 2018 (26)	109 245	Estudio de casos y controles (Q1)	X	

Fuente: Elaborado por los autores

3.2 RIESGO DE DNT DE ACUERDO A LOS FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

La base genética de los DNT en los seres humanos sigue siendo en su mayoría desconocida, por ello, la caracterización molecular y la cuantificación eficaz del riesgo siguen siendo inalcanzables.

El gen *MTHFR* es considerado el principal factor genético implicado en la etiología de los DNT. Sin embargo, Goyal, et al. (27), no encontró pruebas de asociación entre el polimorfismo *MTHFR C677T* y estos defectos congénitos.

En contraparte, los autores Nauman, et al. (28), al evaluar la relación entre la concentraciones bajas de folato materno y el polimorfismo *MTHFR C677T*, encontraron que las madres portadoras de este polimorfismo, tenían concentraciones de folato sérico significativamente más bajas. Esto evidenció que la deficiencia materna de folato y el polimorfismo *MTHFR C677T* están asociados con un mayor riesgo de DNT.

Por lo tanto, se establece una relación materno-fetal perjudicial, respecto a esta relación, el estudio de Yang, et al. (29), demuestra que los niveles altos de anticuerpos de receptores del folato en el plasma materno se asocian con un riesgo elevado de DNT. Además, Dong, et al. (30), contribuye con esta afirmación al evidenciar que las variantes de los genes *MTHFR*, *DNMT3A* y *MTHFD2* se asociaron con niveles elevados de estos anticuerpos, lo que representa un riesgo elevado de DNT.

Posteriormente, Cai, et al. (31), identificó que aquellas madres con el polimorfismo *MTHFD1 rs2236225* y *MTHFR rs1801133* exhibieron un mayor riesgo de estas malformaciones congénitas; mientras que, Jiang, et al. (32), encontró una correlación significativa entre las gestantes con el polimorfismo *MTHFD1 G1958A* y el riesgo de estos defectos congénitos.

Por otra parte, Wang, et al. (33), encontró variaciones nunca antes documentadas del gen *VCL* (p.D256fs y p.L555V), que presentan una relación directa con la patogenia de los DNT.

También, se ha identificado que las variantes nocivas homocigotas del gen *Ptk7* representa un riesgo potencial para desarrollar espina bífida, sin embargo, Lei, et al. (13), establece que la frecuencia de variantes raras de este gen contribuyen al riesgo de estos defectos.

Por otro lado, referente a los factores ambientales, se incluyen factores tóxicos para la madre como la exposición a elevadas temperaturas (1). Por ende, la posibilidad de que la fiebre produzca un efecto teratogénico fue evaluada por Waller, et al. (34), donde identifica una relación directa entre las madres gestantes con fiebre y los DNT.

Otro de los factores que produce una relación materno-fetal perjudicial es la obesidad, esta teoría la argumenta Lupo, et al. (35), donde identificó que las madres con el polimorfismo

LEP rs2071045 o TCF7L2 rs3814573, relacionados con la obesidad, aumenta el riesgo de DNT. Además este riesgo incrementa, aún más, si la descendencia posee el polimorfismo *UCP2-rs660339*. Por esta razón la obesidad aumenta el riesgo de los DNT.

A la vez, Lupo, et al. (36), detectó interacciones significativas entre el gen fetal *SLC2A2* y las variantes de los genes *LEP* y *ENPP1* de las madres, pues, se asociaron con un mayor riesgo de DTN.

En relación con los factores ambientales, existe la exposición a fármacos, como el ácido valproico, que alteran el metabolismo del ácido fólico (VPA), esta afirmación la reforzó la investigación de Fathe, et al. (37), al evidenciar que el VPA sirve como un sustrato no competitivo que disminuye la capacidad del folato para unirse a sus receptores de alta afinidad. Este es un mecanismo novedoso por el cual el VPA altera los procesos de desarrollo durante la embriogénesis, lo que aumenta el riesgo de DNT.

Los DNT al ser multifactoriales pueden originarse por la exposición a agentes contaminantes, por consiguiente, Mazumdar, et al. (38), demostró que la concentración de arsénico inorgánico en el agua potable se asoció con un mayor riesgo de mielomeningocele, además, este riesgo se incrementa si el individuo posee la variante *A80G* del gen *SLC19A1*.

De igual modo, otra de las interacciones investigadas fue con los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), donde Langlois, et al. (18), evidenció la asociación de los DNT con los HAP en mujeres con peso bajo o normal. Así mismo, Liu, et al. (19), señaló que la asociación entre Cd y el riesgo de DNT aumentó más de cuatro veces en los fetos que portaban el polimorfismo *SOD2 rs4880*. Finalmente, Padula, et al. (39), al investigar sobre la exposición a la contaminación del aire y el riesgo de espina bífida, indicó que la exposición al óxido nítrico (NO) y la variante de *CYP1A2 (rs762551)* se asocia con un riesgo 5 veces mayor de este DNT. (Tabla 2)

Tabla 2. Riesgo de DNT de acuerdo a los factores genéticos y ambientales.

Nº	AUTOR AÑO	POBLACIÓN (n)	TIPO DE ESTUDIO (CUARTIL)	RESULTADOS			
				Factor genético	Factor ambiental	DNT ¹	
						SI	NO
1	Y. Lei, et al. 2019 (13)	725	Estudio de casos y controles (Q3)	Variaciones raras del gen PKT7	---	X	
2	P. Langlois, et al. 2012 (18)	3 509	Estudio de casos y controles (Q1)	---	Exposición a hidrocarburo s aromático cíclicos	X	
3	M. Liu, et al. 2021 (19)	332	Estudio de casos y controles (Q1)	Polimorfismo (fetal) SOD2 rs4880 y	Exposición a cadmio	X	

				MTHFR rs1801133			
4	A. Goyal, et al. 2021 (27)	80	Estudio de casos y controles (Q4)	Polimorfismo MTHFR C677T	---		X
5	N. Nauman, et al. 2018 (28)	209	Estudio de casos y controles (Q3)	Polimorfismo MTHFR C677T	Deficiencia de folato materno	X	
6	N. Yang, et al. 2016 (29)	360	Estudio de casos y controles (Q4)	---	Niveles altos de anticuerpos del receptor de folato	X	
7	Y. Dong, et al. 2018 (30)	302	Estudio de casos y controles (Q1)	Variaciones genéticas de MTHFR, DNMT3A y MTHFD2	Niveles altos de anticuerpos del receptor de folato	X	
8	C. Cai, et al. 2019 (31)	122	Estudio de casos y controles (Q1)	Polimorfismos MTHFD1 rs2236225, MTHFR rs1801133	Deficiencia de folato materno	X	
9	J. Jiang, et al. 2014 (32)	9	Metanálisis (Q1)	Polimorfismo MTHFD1 G1958A	Población caucásica	X	
10	Y. Wang, et al. 2021 (33)	631	Estudio de casos y controles (Q3)	Variaciones novedosas : p.D256fs y p.L555V del gen VCL	---	X	
11	D. Waller, et al. 2018 (34)	27 289	Estudio de casos y controles (Q1)	---	Fiebre materna	X	
12	P. Lupo, et al. 2012 (35)	737	Estudio de casos y controles (Q1)	<i>Polimorfismos (maternos) LEP rs2071045, TCF7L2 rs3814573. Polimorfismo (de la descendencia) UCP2- rs660339</i>	Diabetes y obesidad materna	X	
13	P. Lupo, et al. 2014 (36)	737	Estudio de casos y controles (Q1)	Gen fetal <i>SLC2A2</i> y variantes maternas en los genes <i>LEP</i> y <i>ENPP1</i> .	Enfermedades metabólicas maternas	X	
14	K. Fathe, et al. 2014 (37)	---	Estudio experimental (Q4)	---	Consumo de valproato	X	
15	M. Mazumdar, et al. 2015 (38)	109	Estudio de casos y controles (Q4)	Variación genética <i>SLC19A1 A80G</i>	Exposición al arsénico	X	

16	A. Padula, et al. 2018 (39)	294	Estudio de casos y controles (Q1)	Variante genética <i>CYP1A2 rs762551</i>	Exposición a óxido nítrico	X	
Fuente: Elaborado por los autores							

4 CONCLUSIONES

La falta de suplementación de folato durante el período de gestación continúa relacionándose con la aparición de defectos del tubo neural, siendo la espíndula bífida la más común. La fortificación debe ser obligatoria, ya que ha permitido obtener una disminución de la prevalencia de estos defectos, en comparación con la fortificación voluntaria.

Las interacciones entre los factores genéticos y ambientales dan lugar a los DNT, por lo tanto, el efecto preventivo o protector del folato puede ser nulo debido a que esta interacción altera el metabolismo del ácido fólico, lo que conducirá a una embriogénesis defectuosa con un elevado riesgo de DNT. La identificación de los genes implicados en el desarrollo de estos defectos congénitos representa un reto para la comunidad científica debido a la gran cantidad de variantes y polimorfismos genéticos que desencadenan estas malformaciones genéticas.

La exposición a contaminantes ambientales como el arsénico, hidrocarburoa aromáticos o el cadmio aumenta el riesgo de DNT como mielomeningocele y espina bífida, respectivamente, esto ocurre debido al impacto de estos contaminantes en el metabolismo del folato. Además, se evidenció que la presencia de enfermedades metabólicas en las madres gestantes permite que los genes relacionados con dichas patologías interaccionen para aumentar el riesgo de padecer estos defectos congénitos.

REFERÊNCIAS

1. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G, Finnell RH. Overview on Neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 15 de noviembre de 2019;111(19):1455-67.
2. Brito BLF de, Souza DHA de, Arruda ITS de. Fatores clínicos e sociais associados à espinha bífida: um estudo bibliográfico / Clinical and social factors associated with spina bifida: a bibliographic study. *Braz J Health Rev.* 12 de abril de 2021;4(2):8102-8.
3. Lupo PJ, Agopian AJ, Castillo H, Castillo J, Clayton GH, Dosa NP, et al. Genetic Epidemiology of Neural Tube Defects. *J Pediatr Rehabil Med.* 11 de diciembre de 2017;10(3-4):189-94.
4. Poletta FA, Rittler M, Saleme C, Campaña H, Gili JA, Pawluk MS, et al. Neural tube defects: Sex ratio changes after fortification with folic acid. *PLOS ONE.* 14 de marzo de 2018;13(3):e0193127.
5. Wolujewicz P, Ross ME. The Search for Genetic Determinants of Human Neural Tube Defects. *Curr Opin Pediatr.* diciembre de 2019;31(6):739-46.
6. Wald NJ. Folic acid and neural tube defects: Discovery, debate and the need for policy change. *J Med Screen.* septiembre de 2022;29(3):138-46.
7. Barbosa DFR, Reis RP dos, Verçosa RCM, Santana KGS de, Nunes R da S, Malta RU, et al. Uso do ácido fólico no pré-natal e sua associação com o transtorno do espectro autista / Use of folic acid in prenatal care and its association with autism spectrum disorder. *Braz J Health Rev.* 4 de diciembre de 2020;3(6):17663-7.
8. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr.* marzo de 2014;17(3):537-50.
9. Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1414(1):31-46.
10. Steele JW, Kim SE, Finnell RH. One carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? *Biochimie.* junio de 2020;173:27-32.
11. Wolujewicz P, Steele JW, Kaltschmidt JA, Finnell RH, Ross ME. Unraveling the complex genetics of neural tube defects: From biological models to human genomics and back. *Genes N Y N* 2000. noviembre de 2021;59(11):e23459.
12. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients.* 20 de diciembre de 2021;13(12):4562.
13. Lei Y, Kim S, Chen Z, Cao X, Zhu H, Yang W, et al. Variants identified in PTK7 associated with neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med.* 28 de enero de 2019;7(4):e00584.

14. Lhoumeau AC, Arcangeli ML, Grandis MD, Giordano M, Orsoni JC, Lembo F, et al. Ptk7-Deficient Mice Have Decreased Hematopoietic Stem Cell Pools as a Result of Deregulated Proliferation and Migration. *J Immunol*. 15 de mayo de 2016;196(10):4367-77.
15. Finnell RH, Caiaffa CD, Kim SE, Lei Y, Steele J, Cao X, et al. Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects. *Front Genet [Internet]*. 2021 [citado 27 de octubre de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.659612>
16. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules*. 18 de junio de 2021;26(12):3731.
17. Gao X, Finnell RH, Wang H, Zheng Y. Network correlation analysis revealed potential new mechanisms for neural tube defects beyond folic acid. *Birth Defects Res*. 17 de julio de 2018;110(12):982-93.
18. Langlois PH, Hoyt AT, Lupo PJ, Lawson CC, Waters MA, Desrosiers TA, et al. Maternal Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Risk of Neural Tube Defect-Affected Pregnancies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. septiembre de 2012;94(9):693-700.
19. Liu M, Yu J, Su Z, Sun Y, Liu Y, Xie Q, et al. Associations between prenatal exposure to cadmium and lead with neural tube defect risks are modified by single-nucleotide polymorphisms of fetal MTHFR and SOD2: a case-control study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 5 de junio de 2021;20(1):66.
20. Loeken MR. Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. *Curr Diab Rep*. 12 de septiembre de 2020;20(10):54.
21. Aguiar-Pulido V, Wolujewicz P, Martinez-Fundichely A, Elhaik E, Thareja G, Abdel Aleem A, et al. Systems biology analysis of human genomes points to key pathways conferring spina bifida risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 de diciembre de 2021;118(51):e2106844118.
22. Atta CAM, Fiest KM, Frolakis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health*. enero de 2016;106(1):e24-34.
23. Morris J, Rankin J, Draper E, Kurinczuk J, Springett A, Tucker D, et al. Prevention of neural tube defects in the UK: a missed opportunity. *Arch Dis Child*. julio de 2016;101(7):604-7.
24. Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res*. 15 de noviembre de 2019;111(19):1501-12.
25. Ricks DJ, Rees CA, Osborn KA, Crookston BT, Leaver K, Merrill SB, et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. *Rev Panam Salud Pública*. diciembre de 2012;32:391-8.
26. Liu J, Xie J, Li Z, Greene NDE, Ren A. Sex differences in the prevalence of neural tube defects and preventive effects of folic acid (FA) supplementation among five counties in

northern China: results from a population-based birth defect surveillance programme. *BMJ Open*. 1 de diciembre de 2018;8(11):e022565.

27. Goyal A, Kumawat M, Vashisth M, Gill PS, Sing I, Dhaulakhandi DB. Study of C677T Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism as a Risk Factor for Neural Tube Defects. *Asian J Neurosurg*. 14 de septiembre de 2021;16(3):554-61.
28. Nauman N, Jalali S, Shami S, Rafiq S, Große G, Hilger AC, et al. Low maternal folate concentrations and maternal MTHFR C677T polymorphism are associated with an increased risk for neural tube defects in offspring: a case-control study among Pakistani case and control mothers. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(1):253-60.
29. Yang N, Wang L, Finnell RH, Li Z, Jin L, Zhang L, et al. Levels of Folate Receptor Autoantibodies in Maternal and Cord Blood and Risk of Neural Tube Defects in a Chinese population. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. agosto de 2016;106(8):685-95.
30. Dong Y, Wang L, Lei Y, Yang N, Cabrera RM, Finnell RH, et al. Gene variants in the folate pathway are associated with increased levels of folate receptor autoantibodies. *Birth Defects Res*. 17 de julio de 2018;110(12):973-81.
31. Cai CQ, Fang YL, Shu JB, Zhao LS, Zhang RP, Cao LR, et al. Association of neural tube defects with maternal alterations and genetic polymorphisms in one-carbon metabolic pathway. *Ital J Pediatr*. 14 de marzo de 2019;45:37.
32. Jiang J, Zhang Y, Wei L, Sun Z, Liu Z. Association between MTHFD1 G1958A Polymorphism and Neural Tube Defects Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 30 de junio de 2014;9(6):e101169.
33. Wang Y, Qin Y, Peng R, Wang H. Loss-of-function or gain-of-function variations in VINCLIN (VCL) are risk factors of human neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med*. 24 de enero de 2021;9(2):e1563.
34. Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT, Duong HT, Tinker SC, Gallaway MS, et al. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Res*. 1 de marzo de 2018;110(4):342-51.
35. Lupo PJ, Canfield MA, Chapa C, Lu W, Agopian AJ, Mitchell LE, et al. Diabetes and Obesity-Related Genes and the Risk of Neural Tube Defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol*. 15 de diciembre de 2012;176(12):1101-9.
36. Lupo PJ, Mitchell LE, Canfield MA, Shaw GM, Olshan AF, Finnell RH, et al. Maternal-Fetal Metabolic Gene-Gene Interactions and Risk of Neural Tube Defects. *Mol Genet Metab*. enero de 2014;111(1):46-51.
37. Fathe K, Palacios A, Finnell RH. Novel Mechanism for Valproate-Induced Teratogenicity. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. agosto de 2014;100(8):592-7.
38. Mazumdar M, Valeri L, Rodrigues EG, Ibne Hasan MOS, Hamid R, Paul L, et al. Polymorphisms in maternal folate pathway genes interact with arsenic in drinking water to

influence risk of myelomeningocele. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* septiembre de 2015;103(9):754-62.

39. Padula AM, Yang W, Schultz K, Lurmann F, Hammond SK, Shaw GM. Genetic Variation in Biotransformation Enzymes, Air Pollution Exposures, and Risk of Spina Bifida. *Am J Med Genet A.* mayo de 2018;176(5):1055-90.