Mutacje genu *MTHFR* – informacja dla pacjentów

MTHFR (reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa) to enzym kodowany przez gen o tej samej nazwie, który uczestniczy w metabolizmie folianów regulując wraz z witaminą B12, B6 i kwasem foliowym stężenie aminokwasu homocysteiny we krwi. Homocysteina powstaje w czasie przemian metioniny zawartej w diecie bogatej w białko zwierzęce. Metionina jest niezbędna w procesie syntezy kwasów nukleinowych i białek kluczowych szczególnie dla rozwoju płodu.

U osób z niedoborem witaminy B12, B6 lub kwasu foliowego, a także ze zmniejszoną aktywnością MTHFR, zwiększa się stężenie homocysteiny we krwi, które można oznaczyć laboratoryjnie.

Jak często występują mutacje w genie *MTHFR?*

W genie *MTHFR* najczęściej oznacza się dwa częste warianty polimorficzne (mutacje):

- **c.677C>T (w nowej nomenklaturze c.665C>T)**, oznacza to, że w pozycji 677 genu *MTHFR* (wg nowego nazewnictwa 665) znajduje się tymina (T) zamiast cytozyny (C), co prowadzi do zamiany alaniny na walinę w pozycji 222 łańcucha aminokwasów tego białka (p.Ala222Val). Powoduje to zmniejszenie aktywności enzymu *MTHFR* o 40% w postaci heterozygotycznej (CT) oraz o 70% w postaci homozygotycznej (TT). Wariant CT występuje u ok. 45% Polaków, a wariant TT u ok. 10% Polaków.
- **c.1298A>C (w nowej nomenklaturze c.1286A>C)**, oznacza to, że w pozycji 1298 genu *MTHFR* (wg nowego nazewnictwa 1286) znajduje się cytozyna (C) zamiast adeniny (A), co prowadzi do zamiany glutaminy na alaninę w pozycji 429 łańcucha aminokwasów tego białka (p.Glu429Ala). Wariant ten powoduje zmniejszenie aktywności MTHFR o 10% w postaci heterozygotycznej (AC) oraz o 40% w postaci homozygotycznej (CC). Wariant AC występuje ok. 40% Polaków, a wariant CC u ok. 10% Polaków.

Najczęstsze pytania związane z oznaczaniem wariantów *MTHFR* w ramach badań genetycznych

Czy istnieje związek między stężeniem homocysteiny i mutacją genu *MTHFR* a powikłaniami ciąży, w tym poronieniami?
Nie. Aktualne stanowiska ekspertów i towarzystw naukowych pokazują, że podwyższone stężenie homocysteiny i obecność rzadszych mutacji **c.677C>T i/lub c.1298A>C** genu *MTHFR* u kobiet w ciąży nie przyczynia się i nie jest związana z wystąpieniem poronień, stanu przedrzucawkowego, przedwczesnym oddzieleniem się łożyska oraz upośledzeniem wewnątrzmacicznego rozwoju płodu.

Czy powinnam stosować specjalną profilaktykę w ciąży, jeśli stwierdzono u mnie mutację w genie *MTHFR*?
U kobiet planujących posiadanie potomstwa, w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia wad ośrodkowego układu nerwowego, należy zastosować standardową profilaktyczną dawkę kwasu foliowego 0,4 mg/dobę. Jeśli kobieta wcześniej urodziła dziecko z taką wadą, należy zastosować większą dawkę kwasu foliowego to znaczy 4–5 mg/dobę z możliwością zastosowania aktywnych metabolitów kwasu foliowego, <u>niezależnie od obecności wariantów polimorficznych c.667C>T i/lub c.1298A>C genu *MTHFR*</u>.

Przeszłam incydent zakrzepicy żylnej lub poronienie, badania wykazały obecność mutacji w genie *MTHFR*, czy powinnam się leczyć?
Nie. Znalezienie mutacji w genie *MTHFR* nie wpływa na leczenie. Stwierdzono, że pacjenci z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną, z chorobami układu krążenia czy powikłaniami położniczymi mający mutacje genu *MTHFR* (1 lub 2 mutacje) powinni być leczeni w taki sam sposób jak pacjenci, którzy nie mają takich wariantów genetycznych. Obecność mutacji w genie *MTHFR* nie wymaga rutynowo przyjmowania kwasu foliowego, witaminy B6 lub B12.

Wykryto u mnie mutację *MTHFR.* Czy członkowie mojej rodziny powinni zostać przebadani?
Nie. Znalezienie takich mutacji u członków rodziny nie ma wpływu na ryzyko zakrzepicy żylnej i nie zmieni dalszego postępowania, w tym zasad prewencji zakrzepicy np. po urazie.

Miałam zakrzepicę żył głębokich i/lub zatorowość płucną – czy powinnam zbadać stężenie homocysteiny lub mutacje *MTHFR*?
Nie. Chociaż podwyższona homocysteina jest markerem zwiększonego ryzyka zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej, potwierdzenie podwyższonych stężeń nie wpływa na postępowanie i zasady zapobiegania nawrotom, które zależą głównie od okoliczności wystąpienia choroby. Warto jednak zasugerować zmniejszenie spożycia białka pochodzenia zwierzęcego i wzbogacenie diety w produkty bogate w kwas foliowy np. zielone warzywa liściaste.

Miałam zakrzepicę żył głębokich i/lub zatorowość płucną, mój lekarz zlecił oznaczenie stężenia homocysteiny, uzyskałam podwyższony wynik. Czy powinnam przyjmować kwas foliowy, witaminy B6 i B12 lub ich kombinację?
Nie. Przyjmowanie ww. suplementów diety skutecznie obniża stężenie homocysteiny o średnio 25% wartości wyjściowej, natomiast ten spadek nie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawracających incydentów; takie działanie mają leki przeciwkrzepliwe, których skuteczność nie zależy od stężenia homocysteiny ani występowania mutacji *MTHFR*, jak i innych genetycznych cech.

Czy istnieje związek między mutacją genu *MTHFR* a chorobami sercowo-naczyniowymi np. zawałem serca?
Nie. Występowanie mutacji genu *MTHFR* przy prawidłowym stężeniu homocysteiny nie stanowi czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji stosującej dietę o dużej zawartości folianów i witamin B. Towarzystwa naukowe zgodnie uznają, że oznaczania mutacji *MTHFR* nie należy uwzględniać w panelu badań w kierunku genetycznie uwarunkowanej skłonności do występowania zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu, zatorów tętniczych, zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy zatok żylnych mózgowia lub innych żył, a także zatorowości płucnej zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

Opracowane przez Pracownię Biologii Molekularnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II - 04.04.2023

Piśmiennictwo:

1. Klajmon A, Cichoń M, Natorska J, Undas A, Wypasek E. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene c.665C>T and c.1286A>C and SERPINE1 -675 4G/5G polymorphisms in Polish patients with venous thromboembolism and cryptogenic ischemic stroke. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022; 132:16218.
2. Undas A, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Młynarski W, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Sąsiadek M, Treliński J, Urasiński T, Windyga J, Zdziarska J, Zawilska K. Oznaczanie i interpretacja mutacji genu MTHFR w ginekologicznej i internistycznej praktyce klinicznej. Zalecenia polskich ekspertów. *Medycyna Praktyczna. Ginekologia i Położnictwo* 2019; 6:13-18.
3. Moczulska H, Pesz K, Gach A, Borowiec M, Sieroszewski P, Sąsiadek M, Jakubowski L, Wielgoś M. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w sprawie zlecania i interpretacji wyników badań pod kątem wariantów genetycznych w genie MTHFR *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2017; 2:234-238.
4. Moll S, Varga E. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation.* 2015; 7:132:6-9.