Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1379, ул."Гюешево" 83 (Бизнес Център Сердика), тел. 920 00 11, 0889 437 403,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

Ние измерваме здравето!

СПРАВОЧЕН ИНФОРМАЦИОНЕН МАТЕРИАЛ

Мутация A1298C и мутация C677T в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR)

1. Същност

Метилентетрахидрофолат редуктазата е ензим, който катализира превръщането на хомоцистеина в метионин посредством реметилиране. Генът за MTHFR е локализиран в дългото рамо на 36 хромозома. Различни мутации в този ген предизвикват промени в ензима, със или без хиперхомоцистеинемия.

Най-разпространената мутация е C677T, която води до термолабилна форма на ензима с понижаване на активността му. При хомозиготно носителство C677T в 70% от случаите се наблюдава намалена ензимна активност и два пъти по-високи нива на хомоцистеин. Хетерозиготните носители само на мутацията C677T нямат хиперхомоцистеинемия и клинична изява.

Друг често срещан молекулен дефект в гена за MTHFR е A1298C. Той представлява заместване на аденина с цитозин в позиция 1298, екзон 7, което води до замяна на аминокиселината глутамат с аланин в белтъчната молекула. Мутацията A1298C засяга регулаторния, а не каталитичния домен на ензима.

- При самостоятелното хетерозиготно или хомозиготно носителство на A1298C алела не се наблюдава хиперхомоцистеинемия и съответно няма клинична изява.
- Мутацията A1298C има алелна честотата 33%. Хомозиготните носители достигат 9 %.

2. *Метод на определяне*.

Мутация A1298C в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза се определя чрез ДНК полимеразна верижна реакция и полиморфизъм в дължината на рестрикционните фрагменти /PCR-RFLP/.

3. Клинично значение и информативно съдържание

Хиперхомоцистеинемията се счита за един от основните независими рискови фактори за развитието на тромбофилия - кардиоваскуларни, цереброваскуларни или периферни васкуларни заболявания.

- **Клинично значение има комбинираното наличие на хетерозиготно носителство и на двата генетични дефекта MTHFR C677T и MTHFR A1298C**, което се наблюдава при 15-20 % от случаите. При тези пациенти имат повишени плазмени концентрации на хомоцистеин и понижени плазмени нива на фолат.
- При жените носителки и на двете мутации, поради наличието на фолатен дефицит се наблюдават много често дефекти на невралната тръба, мъртви раждания и рецидивиращи спонтанни аборти.
- Едновременното изследване за двете мутации MTHFR C677T и MTHFR A1298C е полезно за изясняване на причините за хиперхомоцистеинемия, при доказана липса на други фактори, които я предизвикват като:

  - дефицит на фолиева киселина и/или витамин B12
  - бъбречни заболявания
  - хипотиреоидизъм
  - захарен диабет
  - медикаменти(метотрексат, антиепилептични средства, теофилин и др.)
  - карциноми
  - възпалителни заболявания на червата
  - пернициозна анемия

- псориазис

- Системен лупус еритематодес

Във всички изброени случаи хиперхомоцистениемията може да се коригира чрез допълнителен прием на фолиева киселина.

- Индивиди, при които има едновременно наличие на MTHFR C677T / A1298C и фактор V Лайден са с многократно повишен риск от развитието на венозна тромбоза.

Индикации

- Членове на фамилии с известна MTHFR (C677T, A1298C) мутация
- Фамилна история на венозен тромбемболизъм, коронарна болест и/или мозъчносъдова болест (апоплектичен удар)
- История на усложнения по време на бременността включително дефекти на невралната тръба, мъртви раждания и/или рецидивиращи спонтанни аборти
- Индивиди с други генетични хиперкоагулопатии (например Фактор V Leiden)
- Рецидивираща идиопатична тромбоза
- Настъпване на тромбоза в ранна възраст (например преди 45 г.)
- Настъпване на тромбоза след тривиална провокация
- Съчетано развитие на артериални и венозни тромбози
- Комбинация от тромбоза и спонтанни аборти
- Развитие на тромбоза на необичайни места (например в церебрални, портална, мезентериални вени)
- Предизвикани от употребата на Warfarin некрози
- Неонатална фулминантна пурпура
- Индивиди с установена хиперхомоцистеинемия

4. ***Материал за изследване***

Венозна кръв с K2 EDTA антикоагулант

Библиографска справка:

- Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem*. 2001 Apr;47(4):661-6
- van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998 May;62(5):1044-51.
- Callejón G, Mayor-Olea A, Jiménez AJ, Gaitán MJ, Palomares AR, Martínez F, Ruiz M, Reyes-Engel A.Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss.*Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3249-54.
- Parra-Ortega I, Lopez-Martinez B, Gonzalez-Avila I, Rodrigez-Castillejos C, Jonguitud-Diaz V, Luna-Gaspar A, Sanchez-Huerta JL, Vilchis-Ordonez A Coexistence of C677T and A1298C mutations in the 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase enzyme in pediatric thrombotic patients. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2009, vol. 66, 16-19