



## Нарушения фолатного цикла, вызванные генетическими полиморфизмами

Продолжение. Начало на стр. 49.

го кишечника. Определяли уровни фолата в эритроцитах и наличие полиморфизма C677T гена MTHFR. Полученные результаты выявили связь между пониженным содержанием фолата и риском развития аденоматоза. Многофакторный анализ показал, что курение, фолатный статус и генотип MTHFR являются существенными компонентами высокого риска аденоматоза. Этот риск оказался весьма велик у лиц с низким уровнем фолата, являющихся носителями аллели 677T в гомо- или гетерозиготной форме. Полученные данные указывают на взаимное влияние питания и генных факторов при развитии предраковых состояний.

Сходные предположения выдвинуты учеными, которые обследовали большое количество больных раком толстого кишечника и выявили значительную связь между риском развития ракового заболевания, возрастом больных, возрастным дефицитом фолата и T/T генотипом MTHFR. Исследование 379 пациентов с колоректальной аденомой и 726 здоровых доноров показало, что у мужчин-носителей T/T генотипа, употребляющих много алкоголя, риск заболевания аденомой повышается в 3,5 раза. Однако некоторые исследователи считают, что без употребления алкоголя как одного из факторов риска мутация 677T в случае колоректального рака является защитным фактором. Так, исследование пациентов с проксимальным колоректальным раком показало, что наличие у пациента гомозиготы T/T приводит к 2,8-кратному снижению риска его развития.

### Риск развития патологии при химиотерапии рака

Полиморфизм C677T влияет на эффективность химиотерапии рака. Практически все препараты цитостатического действия, применяющиеся в противоопухолевой терапии, являются тератогенами, в частности метотрексат – антиметаболит, действие которого связано с ингибированием активности фермента MTHFR. Исследование небольших выборок (до 50 пациенток) больных раком груди показало, что при наличии гомозиготы T/T риск развития побочных эффектов при применении метотрексата увеличивается в десятки раз. Следует отметить, что и без этой мутации у женщины, получавшей метотрексат до беременности, повышен риск рождения ребенка с хромосомной патологией. После лечения цитостатиками, особенно при наличии неблагоприятного генетического фона, в обязательном порядке рекомендуется проведение ультразвукового сканирования на разных сроках беременности для исключения у плода анатомических пороков.

### Онкогинекологические заболевания

Имеются немногочисленные исследования генотипа MTHFR при онкогинекологических заболеваниях. Изучался полиморфизм C677T гена MTHFR в большой группе еврейских женщин, заболевших раком молочной железы и яичника, включая наследственные формы, связанные с мутациями генов BRCA («гены рака молочной железы»). При таком неблагоприятном генетическом фоне наличие у больных T/T генотипа оказалось существенным фактором отягощения заболевания. Частота T/T генотипа была в 2 раза выше (33 против 17%,  $p=0,0026$ ) среди женщин с двусторонним раком молочной железы и раком яичника по сравнению с основной группой больных. Женщины с гетерозиготным генотипом C/T имели двойной онкологический риск, а у больных с гомозиготным генотипом T/T риск был повышен втрое по сравнению с контрольной группой. Кроме того, пониженное потребление фолатов в диете повышало генетический риск до пятикратного значения по сравнению с контролем.

Доказано, что заражение вирусом папилломы человека (HPV) является важнейшим фактором риска развития цервикальной дисплазии. При этом было отмечено особое значение сочетания HPV-инфекции с T/T генотипом MTHFR. Женщины с генотипом 677T/T должны получать вакцину от папилломавирусной инфекции в первую очередь.

Полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 223, в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту (генотип T/T), фермент MTHFR проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65%.

Вариант T связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы

и яичников. У женщин с генотипом T/T во время беременности дефицит фолевой кислоты может приводить к дефектам развития плода, в том числе незарощению нервной трубки. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых в раковой химиотерапии, например метотрексата. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания в пище фолатов, курения, приема алкоголя. Назначение фолевой кислоты может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма.

Варианты заключения:  
C/C – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;  
C/T – гетерозиготная форма полиморфизма;  
T/T – мутантный вариант полиморфизма, связанный с увеличением риска заболеваний, в гомозиготной форме.

Полиморфизм гена MTR связан с аминокислотной заменой (аспарагиновой кислоты на глицин) в молекуле фермента MTR. В результате этой замены функциональная активность фермента изменяется, что приводит к повышению риска синдрома Дауна у плода. Влияние полиморфизма усугубляется повышенным уровнем гомоцистеина.

Варианты заключений:  
A/A – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;  
A/G – гетерозиготная форма полиморфизма;  
G/G – мутантный вариант полиморфизма, связанный с увеличением риска заболеваний, в гомозиготной форме. Анализ полиморфизмов в генах фолатного цикла (табл.) позволяет определить предрасположенность к указанным выше патологическим процессам и дает возможность своевременного принятия мер посредством назначения корректирующей терапии.

Таблица. Полиморфизмы в генах фолатного цикла

Ген	Полиморфизм	Аллель		Проявления генотипа с аллелями риска
		нейтральный	риска	
MTHFR	MTHFR: 677 C>T	C/C	C/T, T/T Частота – 30-40%	Снижение функциональной активности фермента, 3-кратное повышение риска сердечнососудистых заболеваний в молодом возрасте, тромбоэмболии. Невынашивание беременности, поздний гестоз, преэклампсия, отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода, задержка и дефекты развития плода. Увеличение риска развития колоректальной аденомы в 3 раза при генотипе T/T. Риск развития РМЖ. Усиление побочных эффектов химиотерапии
	MTHFR: 1298 A>C	A/A	A/C, C/C Частота – 20-30%	Снижение функциональной активности фермента. Риск развития тромбозов. Невынашивание беременности, поздний гестоз. При генотипе C/C – повышенный риск эмбриональных опухолей
MTR	MTHFR: 1298 A>C	A/A	A/G, G/G Частота – 20-30%	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода – незарощение нервной трубки
MTRR	MTRR: 66 A>G	A/A	A/A, G/G Частота – 20-30%	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Дефекты развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмами гена MTHFR

Частота встречаемости варианта T полиморфизма в популяции: T/T – 10-16%, C/T – 56%. Преобладающий генотип в популяции: (C/T).

Варианты заключений:  
A/A – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;  
A/C – гетерозиготная форма полиморфизма;  
C/C – мутантный вариант полиморфизма, связанный с увеличением риска нарушений, в гомозиготной форме.

Частота встречаемости варианта C полиморфизма в популяции: C/C – 3-13%, A/C – 45-55%. Преобладающий генотип в популяции: (A/A).

### Ген MTRR белка MTRR расположен на хромосоме 5p15.3-p15.2

Метионин MTRR является важным белком в метаболизме аминокислоты метионина. Метионин – необходимая аминокислота в метаболизме животных, играющая ключевую роль в синтезе белков и 1-углеродных соединений. Активная форма метионина в организме представлена S-аденозилметионином (SAM). SAM – это донор метионина для сотен реакций биохимического трансметилирования. Основными путями использования метильных групп в клетке является метилирование ДНК и синтез de novo нуклеиновых оснований.

Показания для идентификации полиморфных аллелей в генах факторов свертывания F2 и F5 и в генах фолатного цикла одинаковы.

Ген MTRR кодирует аминокислотную последовательность фермента, играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MTRR является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

Полиморфизм гена MTRR связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MTRR. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что приводит к повышению риска нарушений развития плода – дефектов нервной трубки. Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом витамина B<sub>12</sub>. При сочетании полиморфизма гена MTRR с полиморфизмом в гене MTHFR риск spina bifida увеличивается.

Варианты заключений:  
A/A – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;  
A/G – гетерозиготная форма полиморфизма;  
G/G – мутантный вариант полиморфизма, связанный с увеличением риска заболеваний, в гомозиготной форме. Частота встречаемости варианта G полиморфизма в популяции: G/G – 15-25%, A/G – 40-50%. Преобладающий генотип в популяции: (A/G).

Ген MTR кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы (МС) – одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилирования. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B<sub>12</sub> (кобаламин).

Генетические исследования полиморфизмов генов фолатного цикла целесообразно проводить в целях профилактики сердечнососудистых заболеваний (при получении результатов, показывающих предрасположенность к развитию сердечнососудистых заболеваний (повышенные риски), – мотивировать пациента на здоровый образ жизни, на исключение таких факторов риска, как повышенный уровень холестерина, повышенное артериальное давление, курение, ожирение, гиподинамия).

Согласно последним данным ключевую роль в развитии инфаркта миокарда играет комбинация наследственной предрасположенности и факторов риска, не связанных с генетическим профилем человека, например таких, как курение.

Так, в сочетании с курением мутантный генотип T/T MTHFR (полиморфизм 677 C>T) дополнительно повышает риск развития инфаркта миокарда в 3x2,7 раза по сравнению с некурящими пациентами с нейтральным генотипом.

Информация о полиморфизмах генов фолатного цикла важна для назначения адекватной и своевременной профилактики тромбозов:

Наличие родственников с тромботическими проявлениями в возрасте до 50 лет (инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, тромбоэмболией легочной артерии, тромбозом глубоких вен нижних конечностей и другими) – показание к исследованию генетических нарушений фолатного цикла.

Курящим мужчинам в возрасте до 50 лет с эпизодом венозной тромбоэмболии (для профилактики тромбофилии) необходима генетическая информация о полиморфизме генов фолатного цикла.

### Показания к генетическому анализу:

- повышенный уровень гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия);
- невынашивание беременности, гибель плода во II и III триместрах беременности;
- рождение ребенка с изолированными пороками нервной трубки, сердца или уrogenитального тракта;
- рождение ребенка с хромосомными синдромами (при нормальном кариотипе родителей);
- плановая подготовка к беременности и периконцепционная профилактика;
- наличие ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза или атеротромбоза;
- тромбоэмболии, тромбозы;
- антифосфолипидный синдром;
- семейная предрасположенность к онкологическим заболеваниям;
- перед оперативным вмешательством (параллельно – генетика тромбофилий) назначение химиотерапии;
- назначение оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии.

Материал для исследования: цельная кровь. Метод определения: молекулярно-генетический анализ «ПЦР. Генетика. Нарушения фолатного цикла».

Материал подготовлен медицинским отделом лаборатории «Синэво».