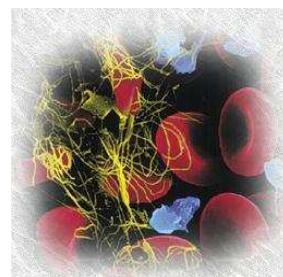


MTHFR (Metilen Tetraidrofolato Reduttasi)

Descrizione analisi: DNA analisi per genotipo A1298C MTHFR

L'aumento di omocisteina nel plasma è uno dei fattori di rischio per patologie vascolari arteriosclerotiche e per trombosi venose. Sia fattori genetici che ambientali influenzano i livelli di omocisteina. Tra i fattori genetici coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina, quelli riguardanti le mutazioni dell'enzima Metilen Tetraidrofolato Reduttasi (MTHFR) sono tra i più comuni. Questo enzima è coinvolto nel metabolismo del folato. Il folato è un cofattore nella rimetilazione dell'omocisteina. Senza di questo, i livelli di omocisteina nel plasma aumentano.

Nel 1991 è stata scoperta una variante termolabile dell'enzima MTHFR, la **variante genetica C677T**, che correlava positivamente con le patologie coronariche arteriose. Tale variante differiva dalla forma enzimatica *wild-type* per una sostituzione di una Alanina con una Valina nella sua catena amminoacidica e ciò corrispondeva sulla sequenza genica ad una transizione da Citosina a Timina in posizione 677. A questa mutazione è associata una ridotta attività enzimatica ed elevati livelli di omocisteina nel siero o nel plasma (**iperomocisteinemia**) e un forte calo a livello plasmatico di *acido folico*. Questo fenomeno è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di:



- **Trombosi arteriosa**
- **Malattie coronariche**
- **Difetti nel tubo neurale**
- **Ripetuti aborti naturali**

La mutazione C677T è comune nella popolazione in generale, con una frequenza variabile dipendente dalla popolazione studiata.

Un'altra mutazione nel gene MTHFR, nota come **variante genetica A1298C**, identificata per la prima volta nel 1995 durante uno studio sul cancro alle ovaie, consiste in una transizione da Adenina a Citosina nella posizione 1298 che porta ad una sostituzione di un Glutammato con una Alanina. Questa variante genetica è associata con elevati livelli di omocisteina e ridotti livelli di folato nel plasma quando presente in combinazione con la mutazione C677T.

La presenza di elevati livelli di omocisteina nel plasma dipende, oltre che da fattori genetici, anche da fattori comportamentali (stile di vita).



La **Trombofilia Genetica** è una predisposizione alla trombosi che nella maggior parte dei casi è causata da mutazioni nei seguenti geni:

- Fattore II della coagulazione
- Fattore V della coagulazione
- Gene MTHFR

Tali geni devono inoltre interagire con fattori ambientali esterni per il manifestarsi della malattia (gravidanza, contraccezione orale, interventi chirurgici, deficit vitaminici...).

CASI IN CUI È CONSIGLIABILE VERIFICARE LA PRESENZA DELLE MUTAZIONI C677T E A1298C DEL GENE *MTHFR*

- Malattie cardiovascolari premature
- Trombo embolismo venoso (embolismo nei polmoni, tromboflebiti)
- Familiarità nelle malattie cardiovascolari, in particolare iperomocisteinemia
- Prima di iniziare l'uso di contraccettivi orali
- Ripetuti aborti naturali
- Prima di iniziare terapie chemioterapiche con metotrexato
- Prematura e ricorrente arteriosclerosi

TERAPIA E DIAGNOSI PRECOCE

Per curare pazienti affetti da un elevato livello di omocisteina nel sangue esistono delle terapie farmacologiche mirate soprattutto a reintegrare l'acido folico. Oltre ad un sano stile di vita (non eccedere nel consumo di proteine animali, preferire un'alimentazione ricca di vegetali e non fumare), risulta fondamentale una **diagnosi precoce** del difetto genetico in modo da:

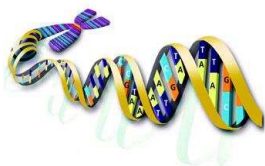
§ prevenire le complicazioni (trombosi arteriosa e malattie coronariche)

§ ottimizzare la profilassi terapeutica

Una volta identificata l'anomalia genetica è possibile allargare lo studio ai consanguinei, offrendo la possibilità di una prevenzione primaria della trombofilia genetica nelle condizioni di rischio.

Diagnosi tradizionale: test biochimici per l'identificazione del livello di omocisteina nel sangue

Diagnosi molecolare:



oggi si possono ottenere risultati rapidi e attendibili con l'analisi e la tipizzazione delle mutazioni (C-T in posizione 677 e A-C in posizione 1298) del gene *MTHFR* umano con tecniche di **Biologia Molecolare** in particolare mediante l'**amplificazione genica in tempo reale** ed ibridazione con sonde marcate con fluorofori con risultati disponibili in **24 ore**.

CAMPIONI RACCOMANDATI

TIPOLOGIA	QUANTITÀ
Tampone buccale	2 tamp.
Villi coriali	10 mg
Liquido Amniotico	10 ml
Sangue intero in EDTA	almeno 2 ml
Spot ematico	alcune gocce
DNA	2 ug

BIBLIOGRAFIA

(1) McCully KS.

Homocysteine and vascular disease.

Nat Med. 1996 Apr;2(4):386-9.

(2) Kang S.S., Wong P.W.K., Susmano A. *et al.*

Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease.

Am. J. Hum. Genet. 1991; 48: 536-545.

(3) Bowen D.J., Bowley S., John M. *et al.*

Factor V Leiden (G1691A), the Prothrombin 3'-Untranslated Region Variant (G20210A) and Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase (C677T): A Single Genetic Test Genotypes all Three Loci – Determination of Frequencies in the S. Wales Population of the UK.

Thromb. Haemost. 1998; 79: 949-954.

(4) Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R.

A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity.

Mol Genet Metab. 1998 Jul;64(3):169-72.