

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Genetycznie uwarunkowane zmiany w aktywności reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) a występowanie poronień nawracających

Genetic conditioned changes in activity of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and recurrent miscarriages

Kurzawińska Grażyna¹, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Drews Krzysztof¹, Barlik Magdalena², Mrozikiewicz Przemysław M.³

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe w Klinice Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ GP Pharm Medical Poznań

Streszczenie

Reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR) jest kluczowym enzymem w metabolizmie folianów, metioniny i homocysteiny. Zaburzenia aktywności MTHFR mogą powodować zwiększenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych poprzez bezpośredni cytotoksyczny wpływ na komórki śródbłonna, powstawanie uszkodzeń miażdżycowych, aktywację V oraz VII czynnika krzepnięcia, zwiększenie powstawania trombiny oraz agregacji płytek krwi.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia aktywności enzymu MTHFR spowodowane obecnością polimorficznych wariantów jej genu odpowiedzialne są za zwiększone stężenie homocysteiny i mogą być przyczyną niektórych powikłań w przebiegu ciąży, jak występowania poronień nawracających.

Słowa kluczowe: **poronienia nawracające** /
reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa - MTHFR /
hiperhomocysteinemia / **polimorfizm genetyczny** /

Summary

5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is the key enzyme in folate, methionine and homocysteine metabolism. The disturbances in MTHFR activity could be the cause of increased serum level of homocysteine. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of changes in coagulation cascade through direct cytotoxic influence on endothelium, atherogenesis, activation of coagulation factor V and VII, increased level of thrombin and platelets aggregation. Genetic disturbances in MTHFR enzyme activity in the presence of polymorphic variants of its gene are responsible for homocysteine augmentation and could be the reason of several gestational complications such as recurrent miscarriages.

Key words: **recurrent miscarriages** /
5,10-methylenetetrahydrofolate reductase - MTHFR /
hyperhomocysteinemia / **genetic polymorphism** /

Adres do korespondencji:

Grażyna Kurzawińska

Pracownia Biologii Molekularnej w Klinice Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 0618419530; fax: 0618474651

e-mail: gene@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 01.07.2009

Zaakceptowano do druku: 20.08.2009

Wstęp

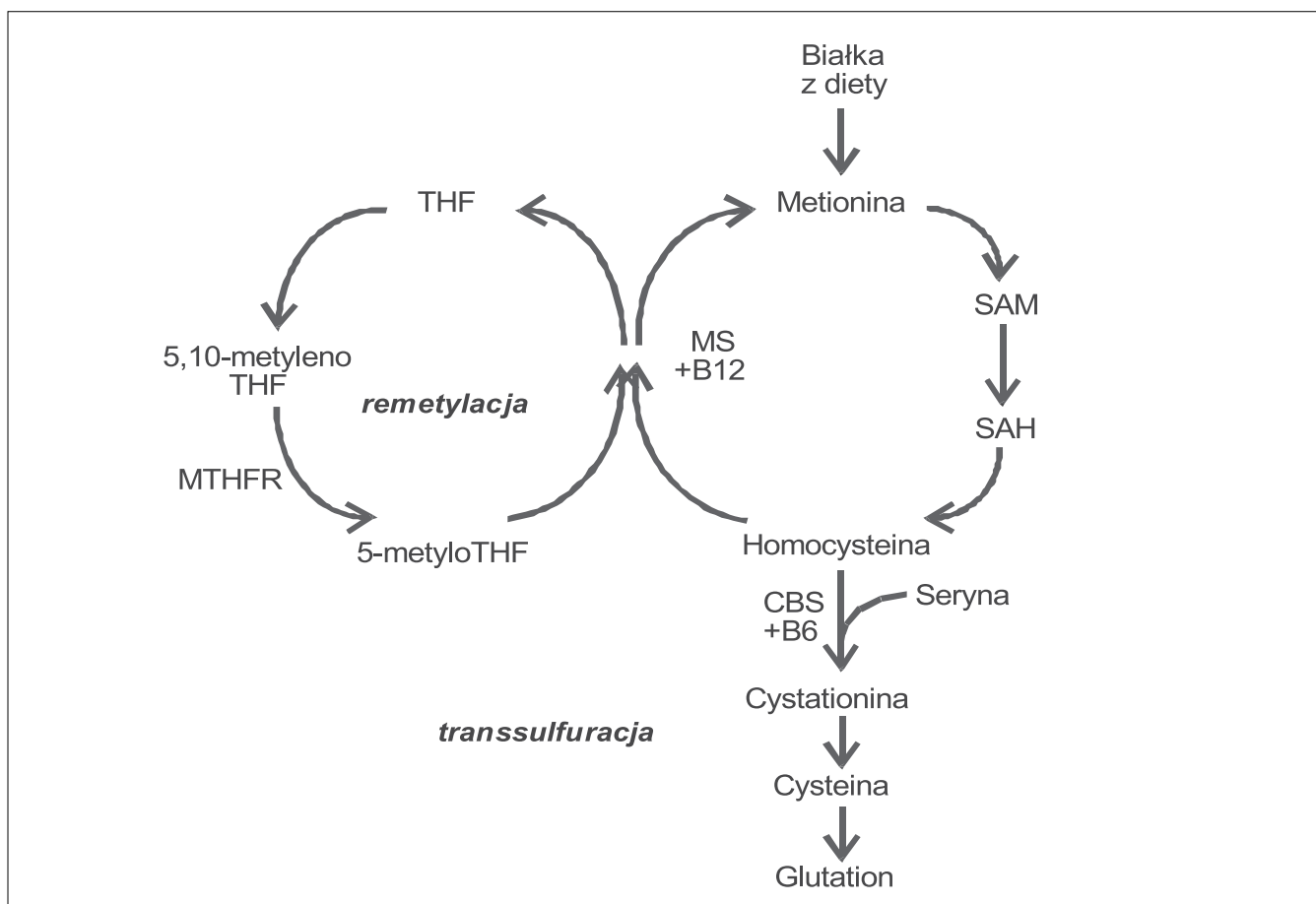
Poronienia nawracające definiuje się obecnie jako wystąpienie trzech lub więcej następujących po sobie niepowodzeń w jednym związku partnerskim (1-3% wszystkich ciąży). Natomiast już pojawienie się dwóch następujących po sobie poronień w wywiadzie powinno skłaniać do rozszerzenia diagnostyki u kobiet dotkniętych tym powikłaniem.

Wystąpienie poronień nawracających u kobiet ma duże znaczenie medyczne, psychologiczne i społeczne, stąd wiele badań skupia się nie tylko nad właściwym ich leczeniem, ale przede wszystkim nad wyjaśnieniem przyczyn występowania poronień. W tym aspekcie bardzo ważna jest identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia poronienia celem podniesienia standardów opieki prenatalnej w następnej ciąży i urodzenia zdrowego, donoszonego noworodka. Jednym z czynników podnoszących ryzyko poronień jest trombofilia wrodzona. Nosicielstwo trombofilii wrodzonej ma szczególne znaczenie u kobiet ciężarnych, u których zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy pojawiające się w przebiegu ciąży predysponują do wystąpienia zmian zakrzepowych. Z punktu widzenia zmian hemostazy ciążę można określić, jako stan ciągłej gotowości do wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zlokalizowanego głównie w łożysku [1].

Udowodniono, że takie powikłania położnicze, jak ciężka postać preeklampsji, przedwczesne oddzielenie łożyska, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz utraty ciąży,

poronienia nawracające i obumarcie wewnątrzmaciczne w II połowie ciąży przy prawidłowej anatomii płodu, kojarzą się z występowaniem zakrzepicy w kosmkach łożyska oraz naczyniach spiralnych. Powodem tych zmian jest powstanie zakrzepicy w naczyniach krążenia maciczo-łożyskowego, zmniejszenie przepływu przez łożysko, zawały łożyska i jego wtórna niewydolność. Prawdopodobnie proces ten może być bardziej skomplikowany poprzez nakładanie się obecności trombofilii na zmiany w zakresie układu hemostazy w przebiegu ciąży. Przyczyną zmian zakrzepowych w krążeniu łożyskowym mogą być zaburzenia w aktywności enzymu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR – *5,10-methylenetetrahydrofolate reductase*) uwarunkowane występowaniem polimorfizmu jej genu [2, 3, 4, 5].

Reduktaza MTHF jest kluczowym enzymem w metabolizmie folianów oraz niezbędnym czynnikiem w regulacji stężenia metioniny i homocysteiny. W 1988 roku Kang i wsp. opisali termolabilny wariant białka MTHFR, który po podgrzaniu ekstraktu limfocytów w temperaturze 46°C przez 5 minut wykazuje zmniejszoną stabilność oraz jest przyczyną łagodnej hiperhomocysteinemii [6]. Hiperhomocysteinemia jest dzisiaj udowodnionym czynnikiem powodującym wzrost ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych poprzez bezpośredni cytotoksyczny wpływ na komórki śródbłonna i powstawanie uszkodzeń miażdżycowych, aktywację V oraz VII czynnika krzepnięcia, zwiększenie powstawania trombin oraz agregacji płytek krwi [7].



Rycina 1. Cykl przemian metioniny i homocysteiny z uwzględnieniem roli MTHFR.

Budowa i funkcja reduktazy metylenotetrahydrofolianowej

Enzym MTHFR jest białkiem cytoplazmatycznym, homodimerem, składającym się z dwóch podjednostek wielkości około 77kDa. MTHFR redukuje z udziałem NADPH 5,10-metylenotetrahydrofolian do 5-metylotetrahydrofolianu, który jest substratem w reakcji remetylacji homocysteiny do metioniny. (Rycina 1).

Prawidłowe stężenie homocysteiny u zdrowych, nieciążarnych kobiet w wieku rozrodczym wynosi pomiędzy 5,8-14,9 μmol/l [8]. Hiperhomocysteinemię, czyli obecność w surowicy krwi wysokich stężeń homocysteiny całkowitej (postać łagodna 15-3 μmol/l, umiarkowana 31-100 μmol/l, ciężka >100 μmol/l), uważa się za czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób, głównie sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych, powikłań towarzyszących ciąży, wad rozwojowych płodu oraz wielu nowotworów.

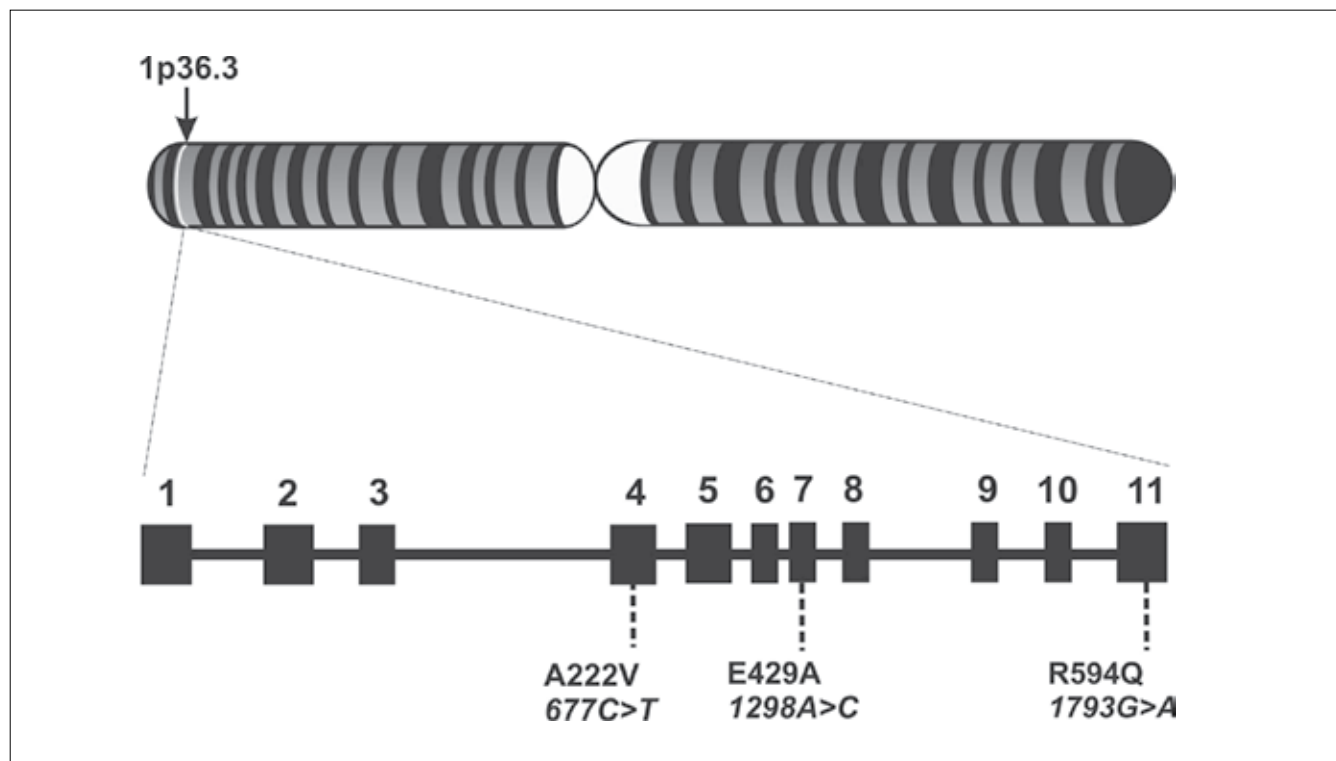
W czasie ciąży stężenie homocysteiny zmniejsza się znacznie w pierwszym trymestrze ciąży, osiąga najniższą wartość w drugim trymestrze, a następnie stopniowo wzrasta pod koniec ciąży, aby osiągnąć wartości z pierwszego trymestru. Niższy poziom homocysteiny u ciężarnych może być spowodowany również wzrostem stężenia estrogenów, hemodilucją spowodowaną wzrostem objętości osocza lub wzrostem zapotrzebowania na metioninę zarówno przez matkę, jak i przez płód. U ciężarnych zmniejsza się również stężenie folianów niezbędnych do remetylacji homocysteiny, co jest spowodowane głównie wzrostem zapotrzebowania na foliany przez rosnący płód. Stąd nawet łagodna hiperhomocysteinemia może być czynnikiem powodującym wzrost ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych.

Hiperhomocysteinemia może być spowodowana czynnikami wrodzonymi lub nabytymi. Do nabytych należą niedobory witamin z grupy B, stosowanie niektórych leków (metotreksat, cholestyramina, fenytoina, karbamazepina), używek (alkohol, dym tytoniowy), niewydolność nerek, wątroby, cukrzyca, niedoczynność tarczycy. Do wrodzonych przyczyn odpowiedzialnych za zwiększone stężenie homocysteiny należą genetycznie uwarunkowane zaburzenia aktywności enzymów uczestniczących w szlaku przemian folianów i homocysteiny, spowodowane obecnością polimorficznych wariantów genów MTHFR. Całkowity brak aktywności MTHFR występuje bardzo rzadko i prowadzi do rozwoju postaci ciężkiej, w której stężenie homocysteiny jest porównywalne z występującym w homocysteinurii spowodowanej niedoborem β-syntazy cystationiny.

Polimorfizm genu MTHFR

Gen kodujący MTHFR znajduje się na telomerowym końcu chromosomu 1 w pozycji 1p36.3 (wielkość ponad 20 kilo par zasad) [9]. Gen zbudowany jest z 13 eksonów (3 pierwsze ulegają transkrypcji tylko jeden raz w danym białku) [10]. W ten sposób mogą występować cztery warianty białek MTHFR: MTHFR1 (2 formy), MTHFR2 i MTHFR3. Wszystkie te warianty mają identyczne 3'-końce, ale różnią się na końcach 5'. Dwie formy MTHFR1 powstają w rezultacie alternatywnego splicingu i różnią się obecnością lub brakiem trzech nukleotydów.

W regionie regulatorowym genu MTHFR można znaleźć elementy promotorowe, jak: CAAT, elementy GC, oraz miejsca przyłączenia czynników transkrypcyjnych SP1, AP1, AP2 [10]. (Rycina 2).



Rycina 2. Schemat lokalizacji na chromosomie i budowy genu MTHFR.

W genie MTHFR opisano mutacje, których obecność wpływa na zmniejszenie aktywności enzymu. W eksonie czwartym, w domenie regulacyjnej genu MTHFR (miejsce wiążące kofaktor MTHFR – FAD) tranzycja cytozyny w pozycji 677 na tyminę ($677C>T$) [11] powoduje wbudowanie waliny w pozycji 222 w miejsce alaniny (A222V) w sekwencji łańcucha białkowego enzymu. Powstaje termolabilny wariant białka MTHFR o obniżonej aktywności u nosicieli genotypu *TT* do około 30% oraz do 60% u nosicieli genotypu heterozygotycznego *CT* [12].

Kolejny polimorfizm, w pozycji nukleotydowej $1298A>C$, powoduje wymianę glutaminianu na alaninę w pozycji 429 (E429A) białka enzymatycznego. Podczas gdy tranzycja $677C>T$ występuje w obrębie domeny katalitycznej enzymu MTHFR, transwersja $1298A>C$ jest zlokalizowana w domenie regulatorowej gdzie następuje wiązanie S-adenozylometioniny (SAM) [13]. Wiązanie SAM powoduje zmiany konformacyjne w białku MTHFR, które inhibują aktywność enzymu [14]. Mutacja $1298A>C$ powoduje obniżenie aktywności MTHFR, która jest bardziej wyraźna u homozygot niż u heterozygot.

Polimorfizm występujący w pozycji 1793 powoduje zamianę guaniny na adeninę w eksonie 11, co wywołuje zmianę w sekwencji aminokwasowej białka - aminokwas arginina (R) zostaje zastąpiony glutaminą (Q) w pozycji 594. Ponieważ polimorfizm R594Q jest zlokalizowany w obrębie C-końca peptydu, które to miejsce często jest ważne dla stabilizacji białka stąd mutacja ta może wpływać na zmiany w aktywności i funkcję reduktazy MTHF. Częstość występowania jest mniejsza w porównaniu do wariantu $677C>T$ oraz $1298A>C$ [15]. (Tabela I).

Wpływ polimorfizmu genu MTHFR na występowanie poronień nawracających

Polimorfizm $677C>T$

Już w 1993 roku Wouters i wsp. jako pierwsi opisali związek pomiędzy hiperhomocysteinemią a utratą ciąży, wykazując podwyższony poziom homocysteiny u kobiet z wczesnymi poronieniami. Badacze ci zasugerowali, że uszkodzenie naczyń kosmówki spowodowane podwyższonym poziomem homocysteiny może być przyczyną poronienia lub niemożności implantacji zarodka. Po opisanym polimorfizmie $677C>T$, związek pomiędzy obecnością genotypu homozygotycznego $677TT$ MTHFR, hiperhomocysteinemią i poronieniami nawracającymi zaobserwowany został przez wielu autorów [3, 4, 16, 17, 18].

We wczesnym okresie ciąży duże ilości homocysteiny zostają przekształcane do metioniny przy udziale enzymu MTHFR i transportowane do płodu. U nosicielek genotypu $677TT$ następuje obniżenie aktywności MTHFR, wzrost poziomu homocysteiny w surowicy oraz płynie owodniowym, co może być przyczyną zmian zakrzepowych i poronień nawracających [19].

W metaanalizie przeprowadzonej w roku 2000 wykazano związek pomiędzy termolabilnym wariantem MTHFR a poronieniami nawracającymi lub utratami ciąży (599 pacjentek, 498 osób z grupy kontrolnej, $WR=1,40$ dla porównania genotypów *TT* vs *CT* i *CC*) [20]. Polimorfizm MTHFR zbadano wśród 185 kobiet rasy białej, mieszkanki Holandii, u których w tym samym związku partnerskim wystąpiły co najmniej dwa poronienia samoistne przed 17 tygodniem ciąży. Grupę kontrolną 113 kobiet, u których nie występowały poronienia, dopasowano pod względem wieku i statusu ekonomicznego. Autorzy wykazali znaczącą przewagę występowania genotypu zawierającego dwa zmutowane allele

(*TT*) wśród kobiet z poronieniami (16% vs 5%, $WR=3,3$) [4].

W badaniu w populacji austriackiej 145 kobiet z trzema lub więcej poronieniami poniżej 20 tygodnia ciąży i 101 kobiet bez obecności poronień w wywiadzie uzyskano częstość występowania zmutowanego allele *T* 32,4% vs 27,2% w grupie kontrolnej [21].

Metaanaliza Ren i wsp. obejmująca 26 badań z 15 państw (pięć z Chin, po trzy z Izraela i Niemiec, po dwa z Austrii, Japonii i Stanów Zjednoczonych i po jednym z innych państw) łącznie zawierających 2120 niewytlumaczonych przypadków poronień nawracających i 2949 osób włączonych do grupy kontrolnej, wykazała $WR=1,49$ dla genotypów *TT* vs *CC* oraz $WR=1,40$ dla porównania genotypu *TT* vs kombinacja genotypów *CT* i *CC*. Autorzy stwierdzili, że mutacja $677C>T$ genu MTHFR jest czynnikiem ryzyka wystąpienia poronień nawracających tylko w populacji kobiet chińskich [17].

W kilku badaniach nie zaobserwowano wpływu wariantu $677T$ genu MTHFR na częstość występowania poronień nawracających np. w badaniu przeprowadzonym przez Holmes i wsp. w populacji kobiet angielskich [22]. W populacji kobiet francuskich w grupie 100 kobiet z co najmniej trzema wczesnymi poronieniami o nieznanym przyczynie i 100 kobiet z grupy kontrolnej uzyskano przewagę nieznaczącą statystycznie: 28% vs 32% dla genotypu *CC* i 20% vs 14% dla genotypu *TT* [23].

Częstość występowania polimorfizmu $677C>T$ genu MTHFR w badanych grupach kobiet przedstawia tabela II [4, 23, 24, 22, 25, 26, 21].

Polimorfizm $1298A>C$

Polimorfizm $1298A>C$ genu MTHFR występuje rzadziej w populacji ogólnej w porównaniu do polimorfizmu $677C>T$, stąd wpływ tej substytucji na aktywność enzymu MTHFR nie jest dokładnie wyjaśniony. Sugeruje się obniżoną aktywność enzymu u osób będących nosicielami zmutowanych wariantów obydwu polimorfizmów $677C>T$ i $1298A>C$ [27, 28]. Nosiciele genotypu homozygotycznego $677TT$, homozygotycznego $1298CC$ i złożonych genotypów heterozygotycznych obu tych polimorfizmów wykazują obniżenie aktywności enzymu MTHFR *in vitro* odpowiednio do 30%-45%, 68% i 41% [28]. W pracy Chango i wsp. zaobserwowano, że obecność mutacji $1298A>C$ obniża aktywność MTHFR i złożone genotypy heterozygotyczne dla obu polimorfizmów wykazują podobną aktywność do wariantu homozygotycznego zmutowanego $677TT$ [29].

Niektóre badania nie wykazują funkcjonalnego efektu samego polimorfizmu $1298A>C$. Sugeruje się, że wariant $1298A>C$ w odróżnieniu od polimorfizmu $677C>T$ nie powoduje ani termolabilności białka ani wzrostu stężenia homocysteiny w osoczu [30, 31]. Friedman i wsp. (1999) zaobserwowali niższy poziom homocysteiny u pacjentów homozygot $1298CC$ oraz brak znaczących różnic w przypadku obecności genotypów heterozygotycznych złożonych [32].

Z drugiej strony wskazuje się, że nosicielstwo genotypów homozygotycznych zmutowanych obu wariantów $677C>T$ i $1298A>C$ może powodować fenotyp letalny [33, 34, 35].

W pracy tunezyjskich badaczy analizowano 200 pacjentek z trzema lub więcej poronieniami oraz utratami ciąży, które wystąpiły pomiędzy 5 i 30 tygodniem ciąży, oraz 200 kobiet dobieranych wiekowo i etnicznie do grupy badanej (*case-control study*), u których nigdy nie występowały poronienia.

Genetycznie uwarunkowane zmiany w aktywności reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR)...

Tabela I. Częstość występowania polimorfizmów genu MTHFR oraz ich wpływ na aktywność enzymu [15].

Polimorfizm	Częstość występowania zmutowanych alleli w populacji kaukaskiej	Zamiana aminokwasu	Wpływ na aktywność enzymu
677C>T (ekson 4)	20-53%	Ala222Val (alanina-walina)	30-40% początkowej aktywności u nosicieli genotypu TT
1298A>C (ekson 7)	28-36%	Glu429Ala (kwas glutaminowy-alanina)	68% - homozygoty 1298CC 30-40% początkowej aktywności u nosicieli genotypu 677T/1298C
1793G>A (ekson 11)	6,9%	Arg594Gln (arginina – glutamina)	Brak jednoznacznych doniesień

Tabela II. Częstość występowania polimorfizmu 677C>T genu MTHFR w grupach kobiet z poronieniami nawracającymi.

Autor rok	Kraj	Ilość poronień	Tydzień zakończenia ciąży	Grupa badana n	Grupa kontrolna n	WR (95%PU)
Nelen i wsp. (1997)	Holandia	≥2	≤16	29/185	6/113	3,3 (1,3-8,3)
Quere i wsp. (1998)	Francja	≥3	I trymestr	20/100	14/100	1,5 (0,7-3,2)
Grandone i wsp. (1998)	Włochy	≥2	<17	17/94	28/150	1,0 (0,5-1,9)
Holmes i wsp. (1999)	Wielka Brytania	≥3	≤12	11/129	6/67	0,9 (0,3-2,7)
Kutteh i wsp. (1998)	Stany Zjednoczone	≥3	I trymestr	4/50	2/50	2,1 (0,4-11,9)
Lissak i wsp. (1999)	Izrael	≥2	≤16	4/41	4/18	0,4 (0,1-1,7)
Hohlagschwandtner i wsp. (2003)	Austria	≥3	<20	21/145	7/101	2,27 (0,9-5,6)

Analiza polimorfizmów 677C>T i 1298A>C genu MTHFR wykazała przewagę obydwu zmutowanych wariantów w grupie kobiet z poronieniami w porównaniu do grupy kontrolnej (genotyp 677TT: 30% vs 7% w grupie kontrolnej oraz 1298CC: 13,5% vs 4% w grupie kontrolnej) [18]. W pracy tej podzielono grupę badaną na trzy podgrupy ze względu na czas występowania utraty ciąży: poronienia (5-12 tydzień ciąży) oraz późne poronienia i utraty ciąży (13-30 tydzień ciąży) oraz grupę łączoną. Ryzyko występowania poronień po tym podziale było znacząco wyższe tylko u nosicielek wariantów homozygotycznych zmutowanych obu badanych polimorfizmów (677TT i 1298CC) i wystąpiło tylko u pacjentek, które doświadczyły późnych (677TT) i łączonych wczesnych i późnych poronień (677TT i 1298CC). Nie zaobserwowano żadnego wpływu tych wariantów na poronienia wczesne [18]. Stąd sugestia, że polimorfizm 1298A>C nie wykazuje istotnego związku z poronieniami nawracającymi gdy jest analizowany osobno lecz wskazuje na znaczącą korelację gdy jest on badany wraz z innymi polimorfizmami związanymi z występowaniem trombofilii wrodzonej [36, 37].

Polimorfizm 1793G>A

Dotychczasowe doniesienia sugerują, że obecność polimorfizmu 1793G>A może wpływać na stężenie homocysteiny w osoczu. W grupie 86 pacjentów chorujących na cukrzycę

typu 2 stwierdzono podwyższone stężenie homocysteiny u 76 osób (stężenie homocysteiny 26,1±14,2μmol/L) oraz prawidłowe stężenie homocysteiny u 10 osób (10,20±2,44μmol/L). Obecność heterozygotycznego genotypu GA stwierdzono u 5 osób z 76 z podwyższonym poziomem homocysteiny oraz tylko u 1 z 10 osób, u których odnotowano prawidłowe stężenie homocysteiny [38]. W przeciwieństwie do tego w badaniu osób po przeszczepie nerki Winkelmayr i wsp. (2005) sugerują, że polimorfizm 1793G>A może raczej wykazywać stabilizacyjny niż destabilizacyjny efekt na aktywność MTHFR [39]. W ostatnich latach opublikowano wiele prac, które z różnymi wynikami ukazują wpływ polimorfizmów 677C>T i 1298A>C na częstość występowania poronień nawracających. Do tej pory mało badań dotyczyło wpływu polimorfizmu 1793G>A na występowanie poronień. W pracy Altmae i wsp. w badaniach przeprowadzonych w populacji kobiet zamieszkujących południowy region Szwecji zaobserwowano mniejszą częstość występowania heterozygot 1793G>A i zmutowanego allela A w grupie kobiet z niemożnością donoszenia ciąży [40].

W naszym badaniu przeprowadzonym w populacji 104 kobiet polskich wykazano znaczącą przewagę występowania heterozygot 1793GA w grupie kobiet z poronieniami (7,69% vs 2,07% w grupie kontrolnej, OR=3,94, p=0,004), co sugeruje istotną rolę także tego polimorfizmu w rozwoju poronień [41].

Postępowanie u kobiet z hiperhomocysteinemią

Hiperhomocysteinemia u matki poza wymienionymi już powikłaniami w przebiegu ciąży, jest związana również z chorobami wrodzonymi noworodków, takimi jak: wady cewy nerwowej, rozszczep wargi i podniebienia, czy też zespół Downa [42, 43, 44]. Dlatego tak ważne jest, aby już w okresie poprzedzającym ciążę, a szczególnie istotne w pierwszym trymestrze, kiedy rozwija się układ nerwowy płodu stosować kwas foliowy i inne witaminy z grupy B. Stąd kobietom z hiperhomocysteinemią zaleca się co najmniej na 3 miesiące przed planowaną ciążą, a następnie przez cały okres ciąży suplementację kwasem foliowym. W Polsce wszystkim kobietom w wieku rozrodczym i wszystkim ciężarnym poleca się spożywanie 0,4mg kwasu foliowego dziennie.

U pacjentek nosicielek genotypu homozygotycznego TT, w zakresie polimorfizmu 677C>T w genie MTHFR, u których poziom homocysteiny jest znacząco podwyższony, sugeruje się profilaktyczne podawanie kwasu foliowego w dawkach 5mg/dobę oraz dodatkową suplementację witaminą B1 oraz B12.

Dotychczasowe badania wskazują, że obecność zmutowanych genotypów obydwu polimorfizmów 1298A>C oraz 1793G>A podwyższa stężenie homocysteiny. Nie ma jednak, jak dotąd żadnych sugestii, co do postępowania profilaktycznego u pacjentek nosicielek zmutowanych alleli 1298C i 1793A, co spowodowane jest głównie małą liczbą doniesień dokumentujących związek tych wariantów genetycznych z występowaniem poronień nawracających.

Równolegle do innych badań wyjaśniających przyczyny poronień obecnie szczególnie analizuje się molekularne mechanizmy prowadzące do poronień nawracających, w tym udział polimorfizmów genu MTHFR w mechanizmie ich powstawania. Intensywnie prowadzone badania nad tym problemem i wskazywane implikacje kliniczne, pomogą w przyszłości w pełni zidentyfikować geny odpowiedzialne za wystąpienie poronień, wyjaśnić interakcje na poziomie molekularnym i wypracować odpowiednie metody profilaktyki i leczenia poronień nawracających.

Praca finansowana ze środków pieniężnych grantu KBN N 407 048 32/2054.

Piśmiennictwo

- Bręborowicz G.H, Sobieszczak S. Koagulopatie położnicze. W: *Położnictwo i ginekologia*. Red. Bręborowicz G.H. Warszawa: PZWL, 2005, 151-161.
- Wouters M, Boers G, Blom H, [et al.]. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1993, 60, 820-825.
- Brenner B, Sarig G, Weiner Z, [et al.]. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*. 1999, 82, 6-9.
- Nelen W, Steegers E, Eskes T, [et al.]. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet*. 1997, 350, 861.
- Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Sobieszczak S. Zasady postępowania oraz stosowanie profilaktyki przeciwnakrzepowej u ciężarnych z powikłaniami położniczymi oraz trombofilią wrodzoną. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 971-976.
- Kang S, Zhou J, Wong P, [et al.]. Intermediate homocysteinemia: A thermostable variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*. 1988, 43, 414-421.
- Gellekink H, den Heijer M, Heil S, [et al.]. Genetic determinants of plasma total homocysteine. *Semin Vasc Med*. 2005, 5, 98-109.
- Vilaseca M, Moyano D, Ferrer I, [et al.]. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem*. 1997, 43, 690-692.
- Goyette P, Sumner J, Milos R, [et al.]. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet*. 1994, 7, 195-200.
- Hombberger A, Linnebank M, Winter C, [et al.]. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:725-729.
- Guenther B, Sheppard C, Tran P, [et al.]. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol*. 1999, 6, 359-365.

- Frosst P, Blom H, Milos R, [et al.]. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995, 10, 111-113.
- Van der Put N, Gabreëls F, Stevens E, Smeltink J, [et al.]. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*. 1998, 62, 1044-1051.
- Matthews R, Vanoni M, Hainfield J, [et al.]. Methylenetetrahydrofolate reductase. Evidence for spatially distinct subunit domains obtained by scanning transmission electron microscopy and limited proteolysis. *J Biol Chem*. 1984, 259, 11647-11650.
- Brockton N. Localized depletion: the key to colorectal cancer risk mediated by MTHFR genotype and folate? *Cancer Causes Control*. 2006, 17, 1005-1016.
- Chango A, Boisson F, Barbé F, [et al.]. The effect of 677C->T and 1298A->C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2000, 83, 593-596.
- Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006, 86, 1716-1722.
- Mtiroui N, Zammitti W, Ghazouani L, [et al.]. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction*. 2006, 131, 395-401.
- Steegers-Theunissen R, Wathen N, Eskes T, [et al.]. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997, 104, 20-24.
- Nelen W, Blom H, Steegers E, [et al.]. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000, 74, 1196-1199.
- Hohlagschwandner M, Unfried G, Heinze G, [et al.]. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2003, 79, 1141-1148.
- Holmes Z, Regan L, Chilcott I, [et al.]. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br J Haematol*. 1999, 105, 98-101.
- Quere I, Bellet H, Hoffet M, [et al.]. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 1998, 69, 152-154.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, [et al.]. Methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] 677T->C mutation and unexplained early pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 1998, 79, 1056-1057.
- Kutteh W, Park V, Deitcher S. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1999, 71, 1048-1053.
- Lissak A, Sharon A, Fruchter O, [et al.]. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 181, 126-130.
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, [et al.]. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998, 64, 169-172.
- Weisberg I, Jacques P, Selhub J, [et al.]. The 1298A->C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR]: in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis*. 2001, 156, 409-415.
- Chango A, Boisson F, Barbé F, [et al.]. The effect of 677C->T and 1298A->C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2000, 83, 593-596.
- Hanson N, Aras O, Yang F, [et al.]. 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, 47, 661-666.
- Friso S, Girelli D, Trabetti E, [et al.]. A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism. *Clin Exp Med*. 2002, 2, 7-12.
- Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, [et al.]. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr*. 1999, 129, 1656-1661.
- Le Marchand L, Donlon T, Hankin J, [et al.]. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk [United States]. *Cancer Causes Control*. 2002, 13, 239-248.
- Isotalo P, Wells G, Donnelly J. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet*. 2000, 67, 986-990.
- Zetterberg H, Regland B, Palmér M, [et al.]. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. *Eur J Hum Genet*. 2002, 10, 113-118.
- Goodman C, Coulam C, Jeyendran R, [et al.]. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am J Reprod Immunol*. 2006, 56, 230-236.
- Subrt I, Ulcova-Gallova Z, Bibkova K, [et al.]. Recurrent pregnancy loss and frequency of eight antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilic factors in Czech women. *Am J Reprod Immunol*. 2008, 59, 193-200.
- Melo S, Persuhn D, Meirelles M, [et al.]. G1793A polymorphisms in the methylene-tetrahydrofolate gene: effect of folic acid on homocysteine levels. *Mol Nutr Food Res*. 2006, 50, 769-774.
- Winkelmayer W, Huber A, Wagner O, [et al.]. Associations between MTHFR 1793G>A and plasma total homocysteine, folate, and vitamin B in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2005, 67, 1980-1985.
- Altmæ S, Stavreus-Evers A, Ruiz J, [et al.]. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertil Steril*. 2009, Epub ahead of print.
- Kurzawińska G. Polimorfizm genów warunkujących trombofilie wrodzoną w grupie kobiet z poronieniami w I trymestrze ciąży. *Rozprawa doktorska*. Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2009.
- Steegers-Theunissen R, Boers G, Trijbels F, [et al.]. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism*. 1994, 43, 1475-1480.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom [Kyoto]*. 2006, 46, 55-67.
- Kordas K, Ettinger A, Lamadrid-Figueroa H, [et al.]. Methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] C677T, A1298C and G1793A genotypes, and the relationship between maternal folate intake, tibia lead and infant size birth. *Br J Nutrition*. 2009, 2, 1-8.