



Revisió

Variant c.677C>T (MTHFR), homocisteïnèmia i malalties associades

Beatriz Candás Estébanez, Bárbara Fernández Cidón, Neus Baena Díez, Mónica Carratini Moraes, Susana Voces Marfil, Ariadna Padró Miquel

Laboratori Clínic Metropolitana Sud, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
Secció de Genètica Molecular

Membres de la Secció de Genètica Molecular durant la preparació d'aquest document: P. Alía Ramos, A. Arbiol Roca, N. Baena Díez, B. Bellosillo Paricio, B. Candás Estébanez, B. Fernández Cidón, M. Jiménez Navajas, A. Padró Miquel (coordinadora).

2020 © Publicat per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

1. Introducció

La presència de concentracions augmentades d'homocisteïna (Hcy), és un factor de risc independent de la malaltia cardiovascular, la demència i la depressió (1). El folat és un cofactor essencial en la via del metabolisme dels aminoàcids, la síntesi de purina i timidilat i la metilació del DNA. En el cicle del folat i el metabolisme de l'Hcy, el folat, la vitamina B₁₂, la vitamina B₆ i la vitamina B₂ són cofactors importants. Hi ha molts enzims implicats en el transport i captació de folats, tant en la via del folat com en el metabolisme de l'Hcy els quals estan íntimament relacionats.

L'augment de la concentració d'Hcy pot estar determinat per causes genètiques, fisiològiques, adquirides, situacions clíniques i per l'efecte secundari d'alguns fàrmacs. Les variants als gens que codifiquen els enzims involucrats en el metabolisme de l'Hcy són causa d'hiperhomocisteïnèmia (2). La hiperhomocisteïnèmia està associada amb malalties diverses que depenen de la concentració plasmàtica d'Hcy. Si es té en compte que la hiperhomocisteïnèmia mostra una clara agregació familiar, pròpia de les alteracions hereditàries, hauria de mesurar-se la concentració d'Hcy en els familiars de primer grau dels pacients amb aquest trastorn (3).

Hi ha tres vies ben definides implicades en el desenvolupament d'hiperhomocisteïnèmia:

a) Deficiència de cistationina-β-sintasa (CBS). La deficiència homozigota d'aquest enzim és la causa genètica més comuna d'hiperhomocisteïnèmia greu, amb concentracions superiors a 100 μmol/L i presència d'homocistinúria. Sovint dona lloc a malaltia cardiovascular a edat primerenca (4). S'hereta de forma autosòmica recessiva, sent la seva incidència a nivell mundial d'1 cada 344 000 nounats, encara que en països com Irlanda i Austràlia és d'1 en 65 000. El dèficit de CBS causat per defectes heterozigots s'observa en una de cada 70-200 persones de la població general i és causa d'augment moderats de la concentració d'Hcy (5). S'estima que entre el 0,3 i l'1 % de la població general és portadora d'un defecte en un dels al·lels del gen que codifica per a aquesta proteïna.

b) Deficiència de metionina sintasa (MS). És una causa infreqüent d'hiperhomocisteïnèmia greu, produïda per l'activitat alterada de l'enzim metionina sintasa a causa d'una alteració genètica del metabolisme de la vitamina B₁₂.

c) Deficiència de la 5,10-metilentetrahidofolat reductasa (MTHFR). La mutació més freqüent en el gen d'aquest enzim és la c.677C>T. El defecte molecular d'aquesta variant es produeix per una substitució d'una citosina per una timina en el nucleòtid 677 del DNA codificant del gen. El 10 % de la població general són homozigots per a aquesta variant (TT), el 43 % són heterozigots (CT) i el 47 % no estan afectats (CC) (4). En individus sans del nostre entorn s'ha observat una prevalença de la mutació c.677C>T amb caràcter homozigot

del 14 %, similar a la d'altres països mediterranis i superior a la dels països nòrdics, sent per tant el defecte genètic més comú d'hiperhomocisteïnèmia moderada (5).

S'ha documentat que hi ha diversos polimorfismes en gens que codifiquen aquestes tres vies enzimàtiques que modulen especialment la via del folat. De fet, sembla que existeix suficient evidència respecte a què tant la concentració plasmàtica de folat com la d'Hcy estan influenciades per la ingesta d'àcid fòlic i pels polimorfismes del gen *MTHFR*. El locus 5, 10-metilenetetrahidrofolat reductasa (*MTHFR*) es troba al cromosoma 1 (1p36.3) i codifica per a les proteïnes dimèriques de subunitats de 70 a 77 kDa (6). L'enzim *MTHFR* converteix 5,10-metiletetrahidrofolat a

5-metiltetrahidrofolat el qual és un donador de metil per a la conversió d'Hcy a metionina (7). Aquesta conversió és catalitzada per un altre enzim, la metionina sintasa que es troba en tots els teixits de mamífers on s'utilitza la vitamina B₁₂ com a cofactor. En proteïnes de la dieta, la metionina s'incorpora i serveix com a precursor de la s-adenosilmetionina que és un donador de metils universal per a la conversió de metionina de nou a Hcy. De la mateixa manera, l'Hcy també es podria convertir en cisteïna en el procés de transsulfuració a través de la ruta depenent de la vitamina B₆ (8).

Aquestes vies es mostren a la figura 1.

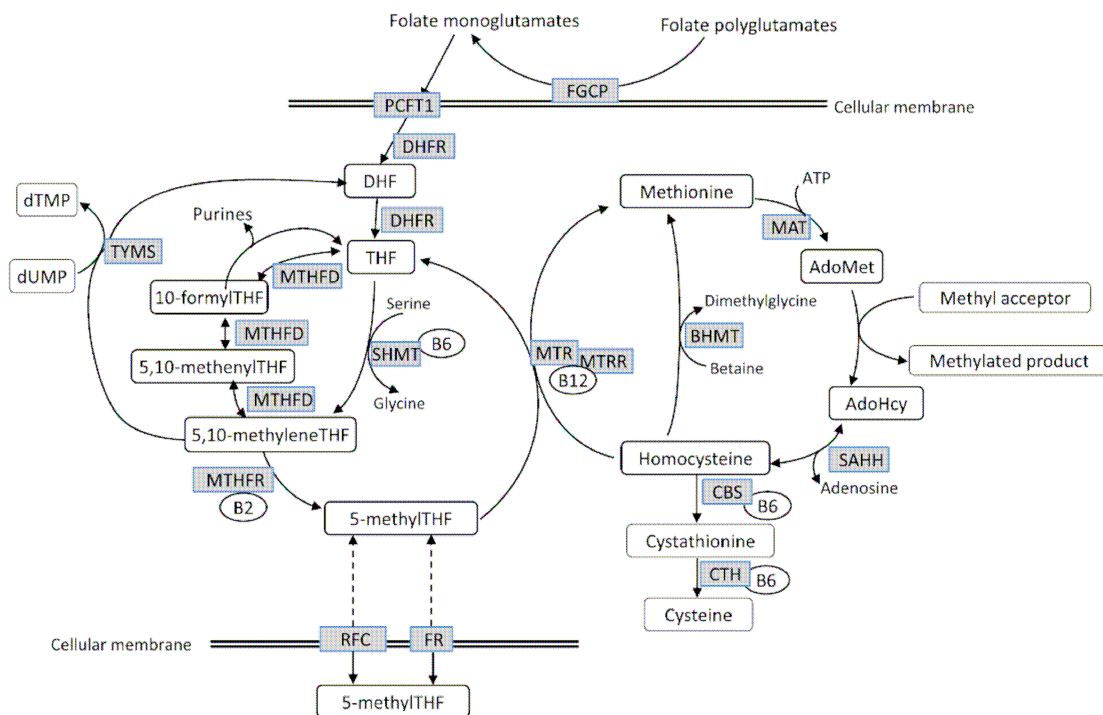


Figura 1. Via metabòlica del folat i l'Hcy. AdoHcy: S-adenosilHcy; AdoMet: S-adenosilmetionina; BHMT: betaïna-Hcy metiltransferasa; CBS: cistationina β-sintasa; CTH: γ-cistationasa; DHF: dihidrofolat; FGCP: folil poli-γ-glutamata carboxipeptidasa; FR: receptor de folat; MAT: metionina adenosiltransferasa; MTHFD: metilentetrahidrofolat dehidrogenasa; MTHFR: metilentetrahidrofolat reductasa; MTR: metionina sintasa; MTRR: metionina sintasa reductasa; PCFT1: protó acoblat al transportador de folat; RFC: transportador de folat reduït, SAHH: S-adenosilHcy hidrolasa; SHMT: serina hidroximetiltransferasa; THF: tetrahidrofolat; B₂: vitamina B₂; B₆:vitamina B₆; B₁₂: vitamina B₁₂. Extret de Congenital Anomalies 2017;57,142–149 (1).

Moltes de les variants genètiques que puguin modificar les concentracions plasmàtiques d'Hcy han estat objecte d'estudi pel paper que juga l'Hcy en diverses situacions patològiques, per tant és important saber quan s'han d'estudiar i quines són les que tenen més evidència científica segons la clínica del pacient.

2. Estatus de folat, vitamina B₁₂, Hcy i gens implicats

2.1 Alteracions a la via metabòlica del folat i l'Hcy

El símptoma clàssic de la deficiència de folat en humans és l'anèmia megaloblàstica. La ingesta insuficient constitueix una de les principals causes de deficiència de folat, que comporta una disminució de les concentracions de folat del plasma, seguides d'un augment plasmàtic de les concentracions d'Hcy

i baixes concentracions del folat intraeritrocitari. La concentració d'Hcy elevada representa un factor de risc important de malalties cardiovasculars i cerebrovasculars (9). A més a més una disminució de folat i elevades concentracions plasmàtiques d'Hcy també són causa de defectes del tub neuronal (10), disfunció cognitiva (11) i depressió (12). Per tot això, sempre ha estat interessant estudiar els polimorfismes genètics més implicats a la via metabòlica de síntesi d'Hcy.

A les vies metabòliques de folat i Hcy (figura 1), el gen *MTHFR* actua com a enzim clau, com també ho fan la metionina sintasa (MTR) i la CBS, que requereixen vitamines del tipus B com a cofactors. Els gens que codifiquen les proteïnes o enzims relacionats amb la captació i el metabolisme de folats inclouen molts polimorfismes, entre els quals destaquen: *MTHFR* (C677T), *CBS* (844ins68), *GCPH* (H475Y), *MTR* (A2756G) i l'*AMTRR* A66G que afecta el consum de folat i vitamina B₁₂.

La deficiència de cistationina-β-sintasa (CBS) i la deficiència de metionina sintasa (MS) són menys comunes que les deficiències de la 5, 10 metilentetrahidofolat reductasa (*MTHFR*). També provoquen un fenotip més greu ja que la presència d'homozigosi comporta el desenvolupament d'hiperhomocistinúria. Per tant és més difícil interpretar les variants genètiques causants de la deficiència de la 5, 10 metilentetrahidofolat reductasa (*MTHFR*) sobretot tenint en compte que hi ha molts estudis publicats que relacionen la deficiència amb diverses malalties i gravetat segons l'estat d'homozigosi o heterozigosi (13).

2.2 Gen *MTHFR*

S'ha identificat que el gen *MTHFR* posseeix diverses mutacions rares de canvi de sentit, sense sentit i al procés de tall i unió (*missense*, *nonsense* i *splicing* en anglès) que estan associades amb una deficiència enzimàtica greu i una variant genètica comuna coneguda com C677T (NM_005957.4:c.665C>T, rs1801133) associada a un dèficit enzimàtic més lleu (6, 7).

S'ha demostrat que les mutacions i els polimorfismes genètics relacionats amb la via del folat estan associats a implicacions funcionals i malalties específiques, incloent malalties amb trets neurològics (NTDs, acrònim de l'anglès *neurological traits disorders*), malalties cardiovasculars (14) i alguns tipus de càncer, com el colorectal, càncer de mama i de pulmó (15). Fins ara, la majoria d'estudis han demostrat que el genotip *MTHFR* C677T té efecte sobre diversos biomarcadors, com la concentració de folat sèric i la concentració d'Hcy.

Altres polimorfismes de la via del folat s'han trobat associats a diversos trets i trastorns complexos, incloent-hi *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *MTR* (A2756G), *MTHFD1* (G1958A), *FOLH1* (T484C), *SLC19A1* (A80G) i transcobalamina II *TCN2* (C776G), la proteïna de transport de la vitamina B₁₂ (16-23). D'aquest conjunt de polimorfismes, és especialment rellevant el C677T del gen *MTHFR*, ja que hi

ha molts estudis publicats i és molt prevalent tant en heterozigosi com homozigosi.

3. La variant genètica C677T del gen *MTHFR*

3.1 Descripció de la variant C677T del gen *MTHFR*

La variant comuna C677T en el gen *MTHFR* és el factor genètic més conegut que influeix en l'estatus de folat. S'ha determinat que els portadors de l'al·lel T tenen baixa activitat de l'enzim (13), donant lloc a elevades concentracions d'Hcy (24).

El polimorfisme conegut com a C677T és una substitució puntual de cisteïna a timina a la posició c.655 del DNA codificant del gen *MTHFR*, la qual provoca la substitució d'alanina a valina a l'enzim *MTHFR*. Aquest polimorfisme redueix la termoestabilitat de l'enzim *MTHFR* per una major pèrdua del cofactor flavina adenina dinucleòtid (FAD) (24). La conseqüència és la reducció de l'activitat específica enzimàtica de fins al 50 % (25, 26). La incapacitat de l'enzim *MTHFR* de catalitzar la conversió del 5,10-metiletetrahidofolat a 5-metiltetrahidofolat condueix a l'augment de la concentració de l'Hcy en el plasma en els subjectes homozigots mutats, i de forma menys accentuada en els heterozigots (26).

3.2 Prevalença de la variant C677T del gen *MTHFR*

La prevalença del genotip és molt variable entre els diferents grups ètnics i regions. A Europa, Àsia, Amèrica Central i Amèrica del Sud, la prevalença del genotip *MTHFR* 677TT oscil·la entre el 10 % i el 32 %, mentre que les diferents poblacions africanes tenen una prevalença de només el 0-3 % (27). A Europa, els espanyols i italians tenen la freqüència més elevada d'homozigots 677TT, mentre que els alemanys la més baixa (28, 29).

Pel que fa al continent americà, es va publicar que les taxes de prevalença del genotip *MTHFR* 677TT eren un 25 % i un 57 % en les poblacions de mexicans i d'indis-americans, respectivament (30). Yang i col·laboradors (31) també van mostrar diferències regionals en les freqüències d'aquest genotip entre els xinesos; les freqüències del genotip 677TT eren significativament més altes entre les poblacions del nord i van variar de 6,4 % a Hainan (sud) fins al 40,8 % a Shandong (nord). La freqüència al·lèlica a la població japonesa és del 39 % i la freqüència del genotip TT homozigot mutat és aproximadament un 15 % (32, 33).

La prevalença mundial de l'homozigosi TT és del voltant del 10 % (27).

Per tant, per a la prevenció de diverses malalties associades a una concentració d'Hcy elevada, és important tenir en compte l'elevada prevalença de la variant *MTHFR* 677C> T, les interaccions entre els gens i els nutrients i l'entorn.

3.3 Correlació genotip-fenotip proteic

A una metanàlisi d'associació entre el polimorfisme MTHFR C677T i les concentracions de folat (24) en sang entre dones en edat reproductiva (12–49 anys) el percentatge de diferències en les concentracions de folat plasmàtic entre genotips va mostrar un patró clar de CC > CT > TT. Els percentatges de diferències en folat plasmàtic van ser majors per a CC > TT (13 %), seguits de CC > CT (7 %) i CT > TT (6 %), i els de folat intraeritrocitari eren de l'ordre de CC > TT (16 %), CC > CT (8 %) i CT > TT (9 %).

Metodològicament, cal tenir molta precaució amb l'ús de procediments de mesura d'unió a proteïnes (PBA, acrònim de l'anglès *protein-binding assay*), perquè diversos estudis realitzats amb aquests procediments han mostrat un patró invers de la concentració intraeritrocitària de folat (CC < CT < TT) que no s'ajusta a la realitat.

També s'ha demostrat que el polimorfisme MTHFR C677T altera la barreja d'espècies de folats circulants als eritròcits. Les concentracions mitjanes de 5-metil-THF en individus amb genotip CC han estat reportats com a un 80-100 % per al folat intraeritrocitari; per contra, els dels individus amb el genotip TT només són del 58 al 70 %. No obstant això, no hi ha diferències en espècies de folats per genotip per al folat sèric (34). Tots aquests estudis indiquen que l'estandardització dels procediments de mesura del folat plasmàtic és necessària per tal d'homogeneïtzar la interpretació.

3.4 Beneficis de la ingesta d'àcid fòlic

L'Hcy és un producte intermedi que prové del metabolisme de la metionina. En el metabolisme fisiològic habitual, l'Hcy es converteix en metionina per l'Hcy 5-metiltetrahidrofolat metiltransferasa mitjançant una reacció de transmetilació quan hi ha presència de vitamina B₁₂ i àcid fòlic (35). Per tant, la proporció de vitamina B₁₂ i àcid fòlic és inversament proporcional a la concentració d'Hcy i existeixen estudis que mostren que la suplementació amb aquests dos components redueix la concentració d'Hcy en el plasma (25, 36).

Kang *et al.* van demostrar que la concentració d'Hcy plasmàtica en subjectes amb una concentració de folat baixa en el plasma era el doble que en individus amb concentracions dins dels intervals de referència i també tenien una concentració d'Hcy alta els que tenien una concentració de folat al límit inferior dels intervals de referència (25).

La majoria dels pacients amb baixa concentració d'àcid fòlic també tenen baixa concentració de vitamina B₁₂. Per tant, quan l'àcid fòlic o la vitamina B₁₂ són insuficients, la síntesi d'Hcy es veuria augmentada, provocant hiperhomocisteïnèmia.

És a dir que s'ha demostrat que la concentració plasmàtica d'Hcy es pot disminuir mitjançant la suplementació amb àcid fòlic i vitamina B₁₂ (25, 36). Pel que fa al paper del polimorfisme del gen *MTHFR* a la posició 677C>T i la suplementació amb fòlic i vitamina B₁₂, s'ha demostrat que no

només la concentració d'Hcy era més alta en pacients amb el genotip TT, sinó que també la concentració d'àcid fòlic plasmàtic era més baixa. Pereira i col·laboradors, l'any 2004, també van concloure que hi havia una concentració d'Hcy en plasma més elevada en pacients amb genotip TT i CC (16,2 versus 8,2 mmol/L) i menors concentracions associades de vitamina B₁₂ en genotip TT en comparació amb CC (196 versus 301 pmol/L) (37).

El polimorfisme MTHFR C677T és el factor principal de l'estatus de folat als individus. Els individus amb el genotip TT tenen concentracions més baixes de folat i més elevades d'Hcy que els que tenen el genotip CC. A causa d'aquest fet existeixen recomanacions d'ingesta de folats, basades en nutrició personalitzada mitjançant les quals es notifica als individus amb genotip TT que canviïn el seu estil de vida i millorin el seu estat nutricional ja que els aliments enriquits amb àcid fòlic poden prevenir malalties.

4. Malalties associades a la hiperhomocisteïnèmia

Hi ha hagut molts estudis sobre l'associació del polimorfisme C677T del gen *MTHFR* i malalties. Els trastorns que es discutiran a continuació es limitaran als estudis de revisió sistemàtica i metanàlisi, per tant no representen la llista completa de malalties associades amb el polimorfisme MTHFR C677T.

4.1 Malaltia cardiovascular

El possible paper patogènic de l'Hcy va començar a considerar-se a partir que McCully observés el 1969 l'alta prevalença de malaltia vascular que presentaven els pacients amb homocistinúria clàssica, una malaltia hereditària caracteritzada per concentracions plasmàtiques molt elevades d'Hcy. Des de llavors, nombrosos estudis, molts d'ells prospectius i alguns amb més de 10 anys de seguiment, donen suport a la hipòtesi que la hiperhomocisteïnèmia s'associa a un risc augmentat de malaltia coronària, però també de malaltia cerebral vascular, arteriopatia de les extremitats inferiors i trombosi venosa (38-40), que aquesta relació és independent d'altres factors de risc convencionals (40), que el risc s'incrementa de manera gradual amb un augment del doble del risc d'apoplexia en individus amb valors plasmàtics d'Hcy en el quintil superior i que interactua amb altres factors de risc cardiovascular, com la diabetis, el tabaquisme o la hipertensió, multiplicant els seus efectes aterogènics. Es va demostrar que els individus amb concentracions d'Hcy superiors al percentil 80, tenen 2,2 vegades més risc de malaltia cardiovascular que aquells amb concentracions en aquest percentil. També s'ha documentat que un increment de 5 µmol/L en la concentració plasmàtica d'Hcy s'associa a un augment del 50 % en la mortalitat cardiovascular (41-43). A més, alguns estudis suggereixen que el tractament de la hiperhomocisteïnèmia afecta de manera favorable l'evolució de l'arterioesclerosi (44).

La Societat Internacional d'Arterioesclerosi inclou un matís en la categorització del risc de malaltia cardiovascular (9).

Recomana que en els pacients amb el risc de patir la malaltia, es mesurin les concentracions plasmàtiques de lipoproteïna a (Lp(a)), Hcy i proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (PCR-hs). El valor afegit d'aquestes magnituds resideix en la modificació de la classificació del risc cardiovascular, de manera que, si la concentració de dues d'elles és superior al valor discriminant (Lp(a) >300 mg/L, Hcy >12 µmol/L, PCR-hs >3 mg/L), es considera que el nivell de risc estimat ha d'augmentar-se una categoria sobre l'obtingut amb els factors de risc convencionals, la qual cosa implica una major "agressivitat" en la teràpia per al descens de la concentració plasmàtica del colesterol de LDL. No obstant això, no s'aconsella el mesurament de la concentració d'aquestes magnituds bioquímiques en la població general; només estaria indicada en poblacions de risc intermedi (per la possibilitat de passar a alt risc) en les quals es considera que el valor afegit que aporta el mesurament de la concentració dels factors de risc emergents és significatiu (3, 4).

Alguns dels estudis més rellevants sobre la relació entre l'Hcy i el risc cardiovascular es van publicar a partir del 2004 quan es va suggerir una actuació farmacològica en malalties cardiovasculars (44). Abans d'això ja s'havia publicat un estudi a la revista *New England* on es mostrava que el 40 % dels pacients amb malaltia arterial coronària, malaltia arterial cerebral o perifèrica tenien una alta concentració d'Hcy en plasma en comparació amb individus sans (42). El mecanisme exacte de l'augment de la concentració d'Hcy i el desenvolupament de la lesió vascular encara no està del tot clar. Una de les hipòtesis és que l'Hcy podria causar aterogènesi i trombogènesi que condueix a una fibrosi substancial i una hiperplàsia de cèl·lules musculars (42).

Posteriorment van portar-se a terme estudis observacionals on gairebé en tots se suggeria que l'augment plasmàtic de la concentració d'Hcy era un factor de risc independent de malalties cardiovasculars. És per això que els esforços posteriors van anar dirigits a tractar els pacients (disminuint l'Hcy) després d'episodis cardiovasculars. No obstant això, no es va poder demostrar que es disminuís el risc de complicacions associades a la malaltia cardiovascular ni el risc de mort (44).

Més endavant, el 2012, es va demostrar que el polimorfisme C677C era un factor de risc independent per a malaltia coronària i ictus (45). També es va suggerir una associació entre el polimorfisme MTHFR C667T i l'augment del risc d'ictus hemorràgic i una associació amb un elevat risc de desenvolupar-se ictus isquèmic, especialment en els individus caucàsics. Aquesta relació també es va publicar en pacients pediàtrics (45-46).

Tanmateix, posteriorment a tot això, es va publicar una metanàlisi a la qual van participar que mostrava la manca d'associació del polimorfisme C677T i el seu efecte en malalties coronàries, i on els autors van afirmar que l'elevació de la concentració d'Hcy tenia un efecte mínim. S'ha suggerit que la discrepància observada ha sorgit de l'efecte del biaix de publicació o de la inexactitud de la metodologia (47). De fet, es va demostrar que ni el polimorfisme C677T ni la

concentració d'Hcy s'associa amb hiperlipidèmia, que és un factor de risc conegut per a malalties vasculars. Per contra, a la revista *American Journal of Hypertension* gairebé al mateix temps es va demostrar que els portadors de C677T tenien la pressió arterial augmentada independentment de la concentració plasmàtica de lípids (48), i posteriorment es va confirmar aquesta associació (49).

Les últimes guies europees i americanes (*ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*), no recomanen la mesura de la concentració d'Hcy (ni per tant determinar si existeix el genotip C677T) per calcular el risc cardiovascular a la població general. La Societat Espanyola d'Aterosclerosi (SEA) ha adaptat aquesta recomanació, deixant als biomarcadors com l'Hcy, fosfolipasa a2 associada a lipoproteïnes, i altres factors trombogènics de banda de la rutina clínica pel càlcul del risc cardiovascular amb les taules SCORE o REGICOR. El motiu ha estat que no augmenten la capacitat predictora d'episodis respecte a l'SCORE europeu.

El mesurament de la concentració d'Hcy i l'estudi del genotip C677T queda subjecte, doncs, a unitats especialitzades de risc cardiovascular (on es valoren casos individualitzats i familiars dels pacients).

4.2 Embaràs i fertilitat

Existeix una metanàlisi que ha estudiat les associacions del polimorfisme C677T del gen *MTHFR* i la infertilitat a la població asiàtica on es mostra una associació significativa entre la variant C677T i la pèrdua recurrent i inexplicada de l'embaràs a la població d'Àsia oriental (50). A més a més, el 2013, Wu *et al* (51) van publicar una metanàlisi que demostrava que el genotip C677T estava associat amb l'augment del risc de la síndrome de Down a la descendència, fet confirmat en una metanàlisi posterior (52). L'estudi de la variant C677T es troba per tots aquests motius inclòs als estudis de fertilitat de la dona, sobretot en els avortaments recurrents.

4.3 Polimorfisme MTHFR C677T i malalties neurològiques i psiquiàtriques

S'han detectat deficiències de folat i vitamina B₁₂ associades al desenvolupament neurològic i a malalties psiquiàtriques (53). La hiperhomocisteïnèmia moderada podria provocar un efecte neurotòxic predisposant les neurones corticals cerebrals a la hiperexcitabilitat.

Metanàlisis posteriors van mostrar que el polimorfisme C677T tenia un valor significatiu d'associació amb el risc de malaltia de Parkinson i la mateixa susceptibilitat es va observar a la població caucàsica i asiàtica. També es va associar amb la susceptibilitat a l'esquizofrènia, el trastorn bipolar i l'epilèpsia (54,55)

4.4 MTHFR C677T i càncer

Els estudis han demostrat que les deficiències del folat poden augmentar la incidència del càncer. Amb un augment de l'esgotament de la timidina a causa de la deficiència de folat, la contínua conversió de l'uracil al DNA eventualment conduirà a la reparació de DNA "inútil" o "catastròfic".

Es postula que la desestabilització del DNA pot conduir a aberracions cromosòmiques i transformació potencialment maligna (56). La reducció de la metilació de la citosina al DNA en la deficiència de folat també podria resultar en l'expressió de prooncogenes i la potencial transformació cap a la malinitat.

S'ha trobat relació entre el polimorfisme del MTHFR C677T i diversos tipus de càncer, entre els quals destaquen el de còlon, la mama, el tracte digestiu i la leucèmia limfoblàstica aguda (57).

Pel que fa al càncer de mama s'han trobat resultats contradictoris tot i que s'ha estudiat àmpliament.

L'al·lel 677T es va trobar significativament amb més freqüència en els pacients amb càncer de mama bilateral o en aquells amb càncer de mama i ovari respecte a la població sana (58). Es va publicar també que el polimorfisme de MTHFR C677T era factor de risc genètic per a dones premenopàusiques amb càncer de mama. Igualment, estudis sobre les dones postmenopàusiques van donar el mateix resultat (59).

Quant al càncer a l'ovari, una metanàlisi va donar suport a una major associació entre el polimorfisme de MTHFR C677T i el risc de càncer d'ovari en població asiàtica, fet que no s'ha pogut demostrar en població caucàsica (60-61).

Pel que fa al risc de càncer esofàgic una altra metanàlisi va proporcionar evidències que 677CT / TT podria contribuir al procés de desenvolupament de carcinoma esofàgic amb efectes molt modificats pel tabac i l'ètnia (xinesa) (62). Quant al carcinoma oral, el polimorfisme MTHFR 677TT pot ser un factor de risc baix en grans bevedors (63). Hi ha altres informes que suggereixen l'associació d'aquest polimorfisme amb el carcinoma hepatocel·lular a la població xinesa (64-65).

Quant al càncer colorectal, es va discutir àmpliament el mecanisme pel qual estava involucrat en el desenvolupament de carcinoma colorectal (66). Es va suggerir una disminució del risc a Àsia oriental amb la presència de la variant C677T (67) sobretot a Corea i al Japó.

A un estudi fet amb 822 casos de càncer de colorectal i 2021 controls amb població de moltes ètnies diferents (individus japonesos, caucàsics, afroamericans, sud-americans i hawaïans), es va trobar que, ajustant per covariables, hi havia una associació inversa entre el risc de càncer colorectal i el genotip TT. Aquest fet és especialment rellevant quan hi ha també una alta ingesta de folats i baix consum d'alcohol (68). Per contra, un article més recent de Turquia ha suggerit un

augment del risc de càncer colorectal de 4,2 vegades pels pacients amb homozigosi C677T (69).

En qualsevol cas, el procés de carcinogènesi és molt complex i està modulada per factors epigenètics més enllà de la presència d'un polimorfisme que pot conferir certa susceptibilitat a patir la malaltia.

5. Conclusió

L'augment de les concentracions d'Hcy pot estar determinat per causes genètiques, fisiològiques, adquirides, situacions clíniques i per l'efecte secundari d'alguns fàrmacs.

A banda de mutacions relacionades amb la via del folat que són més minoritàries i amb clínica més greu i precoç, és important conèixer la implicació del polimorfisme MTHFR C677T en diversos tipus de malalties d'aparició més tardana i que a vegades passa desapercebuda. Actualment existeix controvèrsia sobre en quins casos s'ha d'estudiar aquesta variant per obtenir un cost-benefici adequat i ajudar al tractament de la malaltia.

De totes les malalties amb les quals està relacionada la variant C677T del gen *MTHFR* les que han rebut més atenció han estat les malalties cardiovasculars. Tot i així, a les guies europees i americanes no es recomana la seva mesura ni l'anàlisi del genotip C677T a la població general pel càlcul del risc SCORE o REGICOR. Tanmateix, a causa del fet que la hiperhomocisteïnèmia mostra una clara agregació familiar, pròpia de les alteracions hereditàries, es podria determinar la seva concentració en els familiars de primer grau dels pacients amb aquest trastorn i individualitzar aquests casos. Ja que la inclusió de folat a la dieta ajuda a disminuir les concentracions d'Hcy, en aquests casos és interessant conèixer aquesta informació per portar a terme una medicina més personalitzada.

Referències

1. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017;57:142-9.
2. Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:255-61.
3. Wang J, Huff AM, Spence JD, Hegele RA. Single nucleotide polymorphism in CTH associated with variation in plasma homocysteine concentration. *Clin Genet* 2004; 65:483-6.
4. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2010; 77:911-8.
5. Ros E, Pintó X. Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular.

<http://revista.nutricion.org/hemeroteca/revista_agosto_03/Funcionales/FLORA%20homocisteina.pdf>. (Accés 2019-12-19)

6. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994;7(2):195-200.
7. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998;9(8):652-6.
8. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
9. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
10. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274(21):1698-702.
11. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-83.
12. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(7):1103-12.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111-3.
14. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG; MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(16):2023-31.
15. Figueiredo JC, Levine AJ, Lee WH, Conti DV, Poynter JN, Campbell PT, Duggan D, Lewinger JP, Martinez ME, Ulrich CM, Newcomb P, Potter J, Limburg PJ, Hopper J, Jenkins MA, Le Marchand L, Baron JA, Haile RW. Genes involved with folate uptake and distribution and their association with colorectal cancer risk. *Cancer Causes Control* 2010;21(4):597-608. doi: 10.1007/s10552-009-9489-6.
16. 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;64(3):169-72.
17. Gaughan DJ, Kluijtmans LA, Barbaux S, McMasterblan D, Young IS, Yarnell JW, Evans A, Whitehead AS. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis* 2001;157:451-6.
18. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, Strain JJ, McPartlin J, Scott JM, Whitehead AS. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003;101(7):2483-8.
19. Dervieux T, Furst D, Orentas Lein D, Capps R, Smith K, Walsh M, Kremer J. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2004;50(9):2766-74.
20. Martinelli M, Scapoli L, Palmieri A, Pezzetti F, Baciliero U, Padula E, Carinci P, Morselli PG, Carinci F. Study of four genes belonging to the folate pathway: transcobalamin 2 is involved in the onset of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Hum Mutat* 2006;27(3):294.
21. Linnebank M, Malessa S, Moskau S, Semmler A, Pels H, Klockgether T, Schlegel U. Acute methotrexate-induced encephalopathy--causal relation to homozygous allelic state for MTR c.2756A>G (D919G)? *J Chemother* 2007;19(4):455-7.
22. Pangilinan F, Molloy AM, Mills JL, Troendle JF, Parle-McDermott A, Signore C, O'Leary VB, Chines P, Seay JM, Geiler-Samerotte K, Mitchell A, VanderMeer JE, Krebs KM, Sanchez A, Cornman-Homonoff J, Stone N, Conley M, Kirke PN, Shane B, Scott JM, Brody LC. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. *BMC Med Genet* 2012;13:62.
23. Coppedè F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *Front Genet* 2015;6:223.
24. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1286-1294.
25. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate Homocysteinemia: A Thermolabile Variant of Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
26. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997;78(1):523-6.
27. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10

methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet* 2003;40:619–625 Erratum a: *J Med Genet* 2004;41:400.

28. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862–877.

29. Bowen DJ, Bowley S, John M, Collins PW. 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(05):949-954.

30. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr* 2014;9(5):421.

31. Yang B, Liu Y, Li Y, *et al.* Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. *PLoS One* 2013;8:e57917.

32. Sadewa AH, Sunarti SR, Hayashi C, *et al.* The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. *Kobe J Med Sci* 2002;48:137-144.

33. Hiraoka M, Kageyama M, Yurimoto M, *et al.* Tailor-made nutrition based on polymorphisms of folate metabolism: Sakado Folate Projects. *Vitamins* 2009;83:26-274.

34. Fazili Z, Pfeiffer CM, Zhang M, Jain RB, Koontz D. Influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism on whole-blood folate concentrations measured by LC-MS/MS, microbiologic assay, and Bio-Rad radioassay. *Clin Chem* 2008;54:197-201.

35. Fowler B, Schutgens RB, Rosenblatt DS, Smit GP, Lindemans J. Folate-responsive homocystinuria and megaloblastic anaemia in a female patient with functional methionine synthase deficiency (cblE disease). *J Inher Metab Dis* 1997;20(6):731-41.

36. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J C Nutr* 1993;57:47-53.

37. Pereira AC, Schettert IS, Morandini Filho AAF, Guerra-Shinohara EM, Krieger JE. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population. *Clin Chim Acta* 2004;340:99-105.

38. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, Rosendaal FR, Beverly RK, Hess DL, Psaty BM, Longstreth WT

Jr, Koepsell TD, Raghunathan TE, Reitsma PH. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96(2):412-7.

39. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004;104(10):3046-51.

40. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325(7374):1202.

41. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004;93(6):439-53.

42. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.

43. Gao Y, Wei S, Song B, Qin J, Fang H, Ji Y, *et al.* omocysteine Level Is Associated with White Matter Hyperintensity Locations in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE* 2015;10(12):e0144431.

44. Harald Bønaa K, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

45. Ji Yeon Kang, Ill Keun Park, Ji Young Lee, Sook Hee Sung, Youn Koun Chang, Yoo Kyoung Park, Tae In Cho. Use of Serum Homocysteine to Predict Cardiovascular Disease in Korean Men with or without Metabolic Syndrome. *J Korean Med Sci* 2012;27(5):500-505.

46. Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Pienczk-Reclawowicz K, Reclawowicz D, Emich-Widera E, Pilarska E. The TT genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls. *Mol Biol Rep* 2012;39(8):7957-63.

47. Clarke R, Bennett DA, Parish S, Verhoef P, Dötsch-Klerk M, Lathrop M, Xu P, Nordestgaard BG, Holm H, Hopewell JC, Saleheen D, Tanaka T, Anand SS, Chambers JC, Kleber ME, Ouwehand WH, Yamada Y, Elbers C, Peters B, Stewart AF, Reilly MM, Thorand B, Yusuf S, Engert JC, Assimes TL, Kooner J, Danesh J, Watkins H, Samani NJ, Collins R, Peto R; MTHFR Studies Collaborative Group. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med* 2012;9(2):e1001177.

48. Heifetz EM, Birk RZ. MTHFR C677T Polymorphism Affects Normotensive Diastolic Blood Pressure Independently of Blood Lipids. *American Journal of Hypertension* 2015; 28(3):387-92.
49. Wang Y, Chen S, Yao T, Li D, Wang Y, *et al.* Homocysteine as a Risk Factor for Hypertension: A 2-Year Follow-Up Study. *PLoS ONE* 2014;9(10):e108223.
50. Cao Y, Zhang Z, Zheng Y, Yuan W, Wang J, Liang H, Chen J, Du J, Shen Y. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. *Genes & Nutrition* 2014;9:402.
51. Wu X, Wang X, Chana Y, Jia S, Luo Y, Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms *MTHFR* C677T and A1298C and risk for Down syndrome offspring: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013;167:154-159.
52. Rai V, Yadav U, Kumar P, Kumar Yadav S, Prakesh Mishra O. Maternal Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Down Syndrome Risk: A Meta-Analysis from 34 Studies *PLoS One* 2014;9(9):e108552.
53. Bottiglieri T. Folate, Vitamin B₁₂, and Neuropsychiatric Disorders. *Nutrition Reviews* 1996;54:382-90.
54. Wu YL, Yang HY, Ding XX, Zhao X, Chen J, Bi P, Sun YH. Association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and epilepsy susceptibility: a meta-analysis. *Seizure* 2014;23(6):411-6.
55. Hu CY, Qian ZZ, Gong FF, Lu SS, Feng F, Wu YL, Yang HY, Sun YH. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis. *Journal of Neural Transmission* 2015; 122:307-20.
56. McKinnon PJ, Caldecott KW. DNA strand break repair and human genetic disease. *Ann Rev Genom Hum Gen* 2007;8:37-55.
57. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics* 2015;58:1-10.
58. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, Kasinetz L, Kadouri E, Friedman E. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer* 2000;36(18):2313-6.
59. Maruti SS, Ulrich CM, Jupe ER, White E. MTHFR C677T and postmenopausal breast cancer risk by intakes of one-carbon metabolism nutrients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2009;11(6):R91.
60. Ding XP, Feng L, Ma L. MTHFR C677T polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(8):3937-42.
61. Ma C, Liu Y, Zhang W, Liu P. The association between MTHFR C677T polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis of 18,628 individuals. *Mol Biol Rep* 2013; 40(3):2061-8.
62. Fang D, Das KM, Cao W, Malhotra U, Triadafilopoulos G, Najarian RM, Hardie LJ, Lightdale CJ, Beales ILP, Felix VN, Schneider PM, Bellizzi AM. Barrett's esophagus: progression to adenocarcinoma and markers. *Ann NY Acad Sci* 2011;1232:210-29.
63. Jia J, Ma Z, Wu S. Positive association between *MTHFR* C677T polymorphism and oral cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biology* 2014;35(5):4943-8.
64. Qin X, Peng Q, Chen Z, Deng Y, Huang S, Xu J, Li H, Li S, Zhao J. The Association between MTHFR Gene Polymorphisms and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(2):e56070.
65. Kwak SY, Kim UK, Cho HJ, Lee HK, Kim HJ, Kim NK, Hwang SG. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR) Gene Polymorphisms as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in a Korean Population. *Anticancer Research* 2008;28:2807-11.
66. Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *J Nutr* 2002;132(8 Suppl):2413S-2418S.
67. Zhong S, Yang J, Liu K, *et al.* Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer risk in East Asians. *Tumor Biol* 2012;33:2041-2051.
68. Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. The MTHFR C677T Polymorphism and Colorectal Cancer: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004;13(12).
69. Ozen F, Sen M, Ozdemir O. Germ-Line C677T and A1298C SNPs are Associated with Colorectal Cancer Risk in the Turkish Population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;15(18):7731-7735.