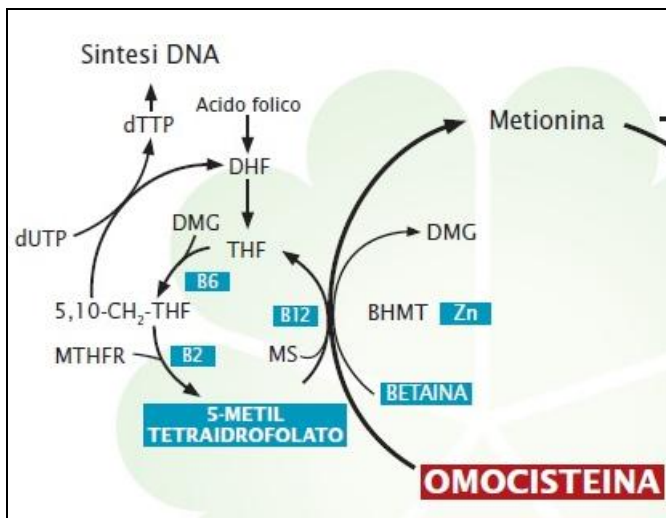


DIAGNOSI DELLA MUTAZIONE DEL GENE RESPONSABILE DELLA PRODUZIONE DELL'ENZIMA METILENETETRAIDROFOLATO-REDUTTASI

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 Metilene Tetraidrofolato Reduttasi (MTHFR) sono tra i più comuni.

La metilentetraidrofoloreduttasi è un enzima coinvolto nel metabolismo del folato (o vitamina B9) ossia nella trasformazione del 5,10 metilentetraidrofolato in 5-metiltetraidrofolato che serve come donatore di metili per la rimetilazione della omocisteina a metionina tramite l'intervento della vitamina B12.



Il folato è quindi 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 normale 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 (riduzione di circa il 50% dell'attività dell'enzima MTHFR), elevati livelli di omocisteina nel siero o nel plasma (iperomocisteinemia), particolarmente nei soggetti il cui apporto dietetico di folati non è ottimale, e una diminuzione dei livelli circolanti di folati. Questo fenomeno è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di:

- Trombosi arteriosa
- Malattie coronariche
- Difetti nel tubo neurale
- aborti spontanei

La mutazione C677T è comune nella popolazione in generale, con una frequenza variabile nelle diverse popolazioni. Tale variante comporta livelli elevati nel sangue di omocisteina.

La frequenza genica della mutazione in Europa è del 3-3,7% che comporta una condizione di eterozigosi in circa il 30-40% della popolazione e di omozigosi pari al 10-15%. In Italia, la prevalenza della condizione di omozigosi può arrivare al 20%, soprattutto nelle regioni meridionali.

Un'altra mutazione nel gene MTHFR, nota come variante genetica A1298C 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**: tabagismo, abuso di sostanze alcoliche e caffeina, scarsa attività fisica e alimentazione povera di frutta e verdura (soprattutto quella a foglia verde ricca di acido folico) sono considerati fattori di rischio per iperomocisteinemia.

Casi in cui è consigliabile verificare la presenza delle mutazioni C677T e A1298C del gene MTHFR:

- Malattie cardiovascolari premature
- Trombo-embolismo venoso (trombosi venosa, embolia polmonare)
- Familiarità per malattie cardiovascolari
- Prima di iniziare l'uso di contraccettivi orali
- Ripetuti aborti naturali
- Prima di iniziare terapie chemioterapiche con metotrexato
- Prematura aterosclerosi

Terapia e diagnosi precoce

Per curare pazienti affetti da un elevato livello di omocisteina nel sangue esistono delle terapie che mirano soprattutto a reintegrare l'acido folico e altre vitamine del gruppo B quali la B12, la B6 e la B2. 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 venosa e malattie coronariche e cerebrovascolari)
- ottimizzare la profilassi terapeutica

Una volta identificata l'anomalia genetica in un paziente, è possibile allargare lo studio ai suoi consanguinei, per offrire, ad esempio, la possibilità di una prevenzione primaria della patologie trombotiche, specialmente in quei casi in cui l'anomalia fosse associata ad altre condizioni che predispongono all'insorgenza di trombosi (es, mutazione G20210A del Fattore II della coagulazione, mutazione "Leiden" Fattore V della coagulazione).

Tipologie di analisi

Diagnosi tradizionale: test biochimici per l'identificazione del livello di omocisteina nel sangue. Comporta un semplice prelievo del sangue.

Diagnosi molecolare: oggi si possono ottenere risultati rapidi e attendibili con l'analisi e la tipizzazione delle mutazioni del gene MTHFR umano con tecniche di Biologia Molecolare. L'esame di laboratorio si effettua con un semplice prelievo di sangue ed i risultati di laboratorio indicano se il paziente è portatore di alterazioni nel gene responsabile della biosintesi dell'enzima MTHFR.

Il costo dell'esame è di 66€ (di cui 36€ di ticket e 30€ di quota impegnativa) salvo particolari esenzioni segnalate dal medico di base.