



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Hyperhomocysteinämie infolge einer C→T-Punktmutation an Position 677 der 5,10-Methylen-tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)

Die C→T-Nukleotidsubstitution in Exon 4 des MTHFR-Gens ist in Europa relativ häufig mit einer Homozygoten-Frequenz zwischen 4,8 (Niederlande) und 16,3 % (Italien). Sie führt zu einem Austausch der Aminosäure Alanin an Position 222 durch Valin und damit zu einer thermolabilen Variante mit erniedrigter Enzymaktivität (Frosst et al. 1995. Nat. Genet. 10: 111-113). Folge ist eine verminderte Umwandlung von 5,10-Methylen-Tetrahydrofolat zu 5-Methyl-Tetrahydrofolat, das als Cofaktor der Methionin-Synthase für die Methylierung von Homocystein zu Methionin benötigt wird. Allerdings weisen nur T/T-Homozygote signifikant erhöhte Homocystein-Werte auf. Patienten mit niedrigen Plasma-Folsäure-Spiegeln sind offenbar besonders gefährdet (Harmon et al. 1996. QJM 89: 571-577; Jacques et al. 1996. Circulation 93: 7-9). Umgekehrt wird bei TT-Homozygoten der Homocystein-Spiegel durch eine Folsäure-Supplementierung deutlicher gesenkt als bei Personen, die für das C-Allel homozygot sind (Malinow et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17: 1157-1162). Klinische Studien haben gezeigt, dass der T/T-Genotyp und die resultierende Hyperhomocysteinämie vor allem in Kombination mit einer Faktor V-Leiden-Mutation wahrscheinlich ein Risikofaktor für eine venöse Thrombose ist (Eldibany und Caprini. 2007. Arch. Pathol. Lab. Med. 131: 872-884). Der Einfluss der 677C>T-Mutation auf Ereignisse in der arteriellen Strombahn (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) ist dagegen moderat. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit war in einer Meta-Analyse bei T/T-Homozygoten um den Faktor 1,46 (46 %) bzw. 1,36 (36 %) erhöht, während sich keine Assoziation mit einer koronaren Herzkrankheit und einem Myokardinfarkt nachweisen ließ (Kim und Becker.

2003. Am. Heart J. 146: 948-957; Lewis et al. 2005. BMJ 331: 1053; Khandanpour et al. 2009. J. Vasc. Surg. 49: 711-718). In der Subgruppe der Patienten unter 55 Jahren waren alle arteriellen Ereignisse im Mittel um den Faktor 1,41 (41 %) häufiger (Kim und Becker. 2003. Am. Heart J. 146: 948-957). Bei Kindern soll der T/T-Genotyp dagegen die Migräne-Suszeptibilität steigern (Alsayouf et al. 2011. J. Child Neurol. 26: 318-321). Heterozygotie und Homozygotie für das T-Allel erhöht außerdem wahrscheinlich das Risiko der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom. Auch Neuralrohrdefekte treten bei T/T-Homozygoten möglicherweise häufiger auf. Dagegen schützt Homozygotie für das T-Allel vor einem Kolonkarzinom. Niedrige Folatezufuhr und Alkoholkonsum machen diesen Schutz zunichte (Ma et al. 1997. Cancer Res. 57: 1098-1102; Kim. 2007. Mutat. Res. 622: 14-18). Dagegen haben T/T-Homozygote ein erhöhtes Risiko, an einem Karzinom im Bereich des Ösophagus und des Magens zu erkranken (Boccia et al. 2008. Am. J. Epidemiol. 167: 505-516; Langevin et al. 2009. Toxicol. Lett. 184: 73-80). Auch das Risiko, Tumoren anderer Organe wie z. B. der Brust oder der Prostata zu entwickeln, wird durch diese Mutation moduliert.

Gleichzeitig haben C/T-heterozygote und T/T-homozygote Frauen ein 2,3fach geringeres Risiko, spontan dichoreale Zwillinge zu gebären (Hasbargen et al. 2000. Hum. Reprod. 15: 2659-2662). Mutationsträgerinnen benötigen im Rahmen der Kinderwunschbehandlung deutlich mehr Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und weisen trotz der höheren Dosierung eine geringere Zahl befruchtungsfähiger Eizellen und gleichzeitig eine geringere Östradiol-Produktion der Granulosa-Zellen auf (Thaler et al. 2006. Am. J. Reprod. Immunol. 55: 251-258; Hecht et al. 2009. Fertil. Steril. 91: 56-61). Deshalb reifen bei diesen Frauen wahrscheinlich seltener gleichzeitig zwei Eibläschen, eine unabdingbare Voraussetzung für die Geburt von zweieiigen Zwillingen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass bei T/T-Homozygoten nach kontrollierter ovarieller Hyperstimulation (COS) weniger Oozyten reifen und gleichzeitig die Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) erhöht ist, das möglicherweise die initiale Rekrutierung primordialer Follikel beeinträchtigt und die Follikulogenese hemmt (Durlinger et al. 2002. Endocrinology 143: 1076-1084; Pavlik et al. 2011. Fertil. Steril. 95: 2257-2262). Auch die Effektivität und Toxizität von Fluoropyrimidinen und Antifolaten wie 5-Fluorouracil und Methotrexat wird durch das T-Allel modifiziert (Toffoli und De Mattia. 2008. Pharmacogenomics 9: 1195-1206).

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: DNA des Patienten wird aus Blutzellen isoliert. Anschließend wird ein Teilfragment des MTHFR-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und anschließend sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen