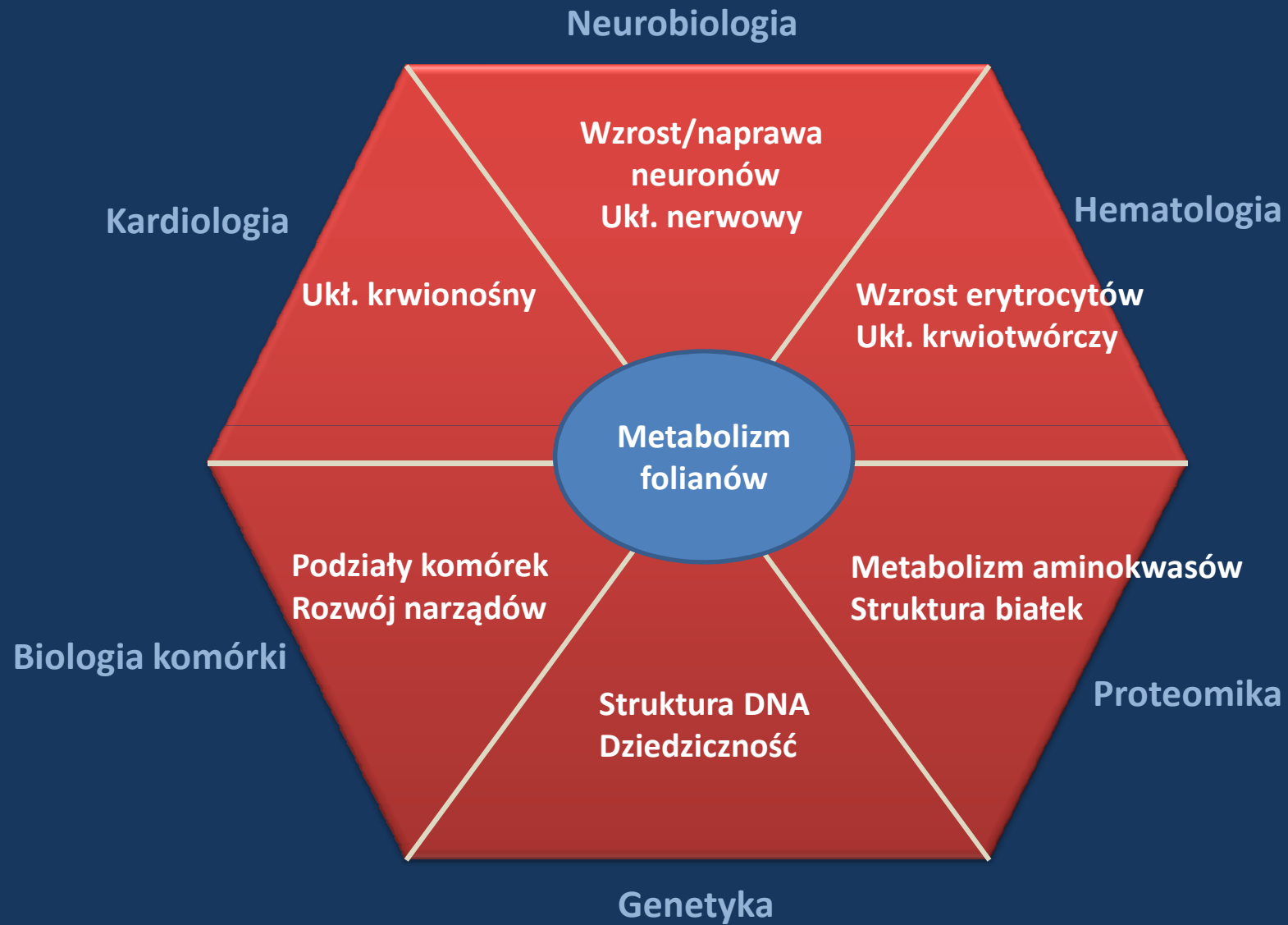
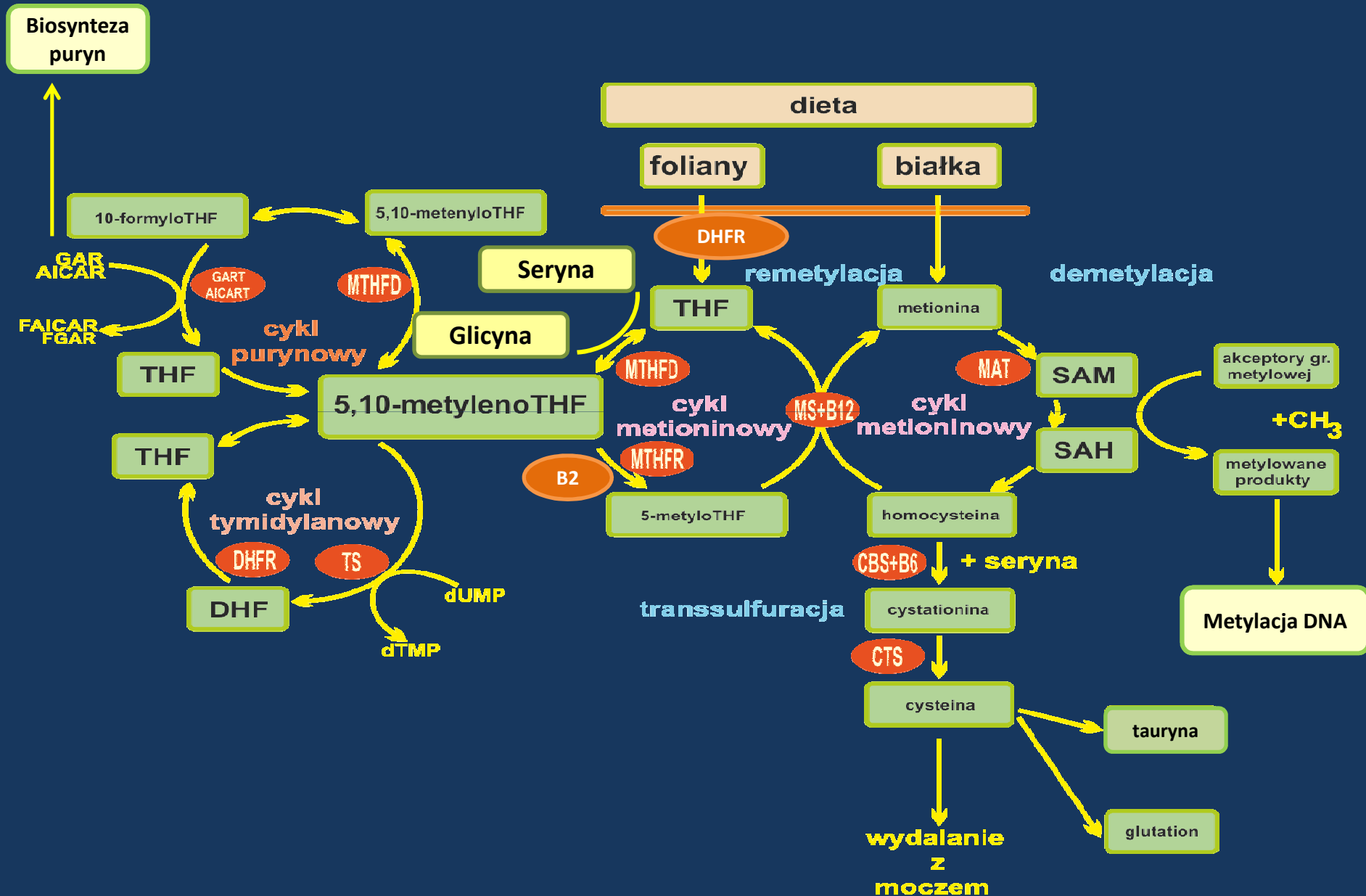


# **Znaczenie metabolizmu folianów w rozwoju powikłań u ciężarnych**

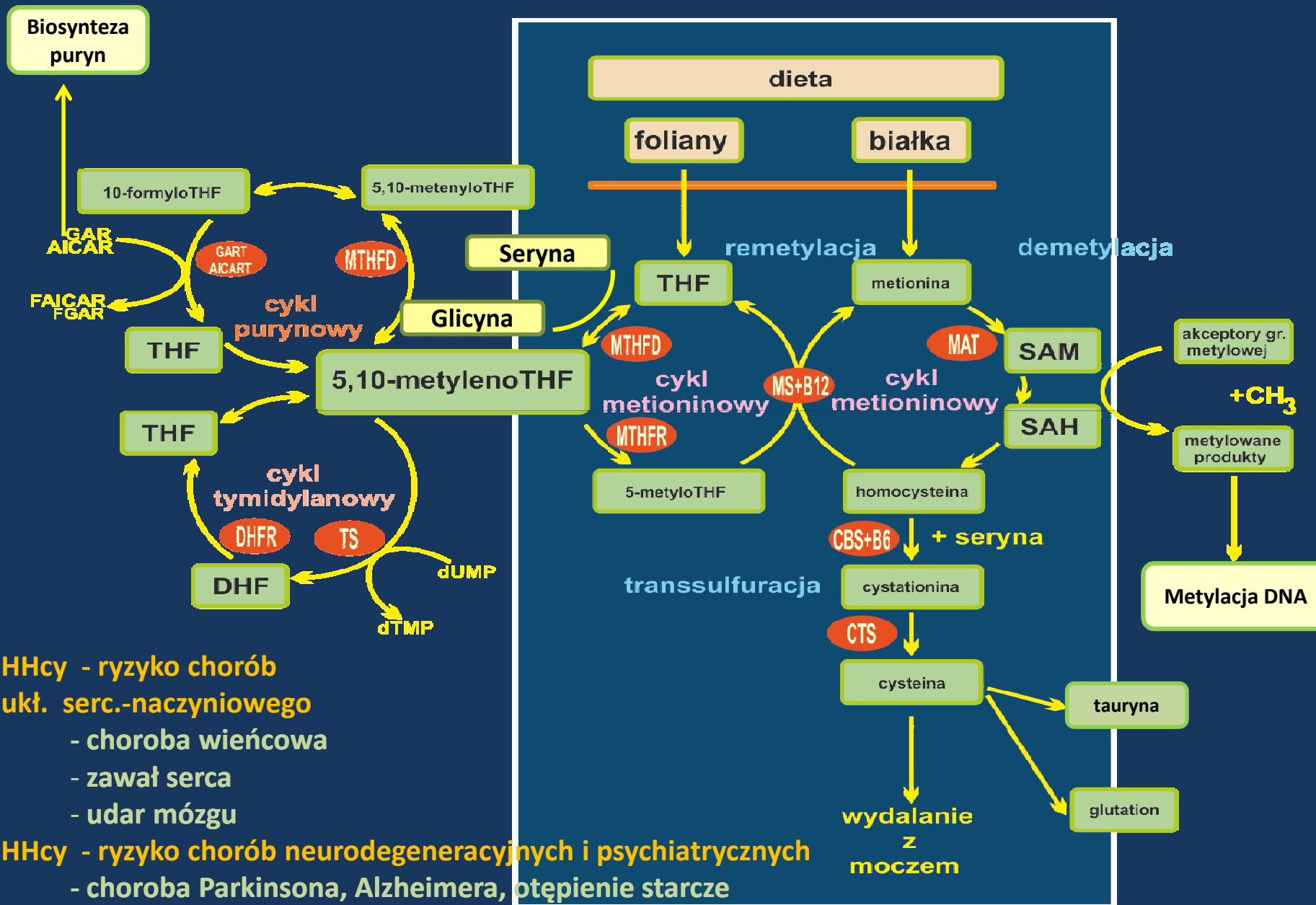
**Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz**

**Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych  
Uniwersytetu Medycznego  
w Poznaniu**





# Hiperhomocysteinemia



**HHcy - ryzyko chorób ukł. serc.-naczyniowego**

- choroba wieńcowa
- zawał serca
- udar mózgu

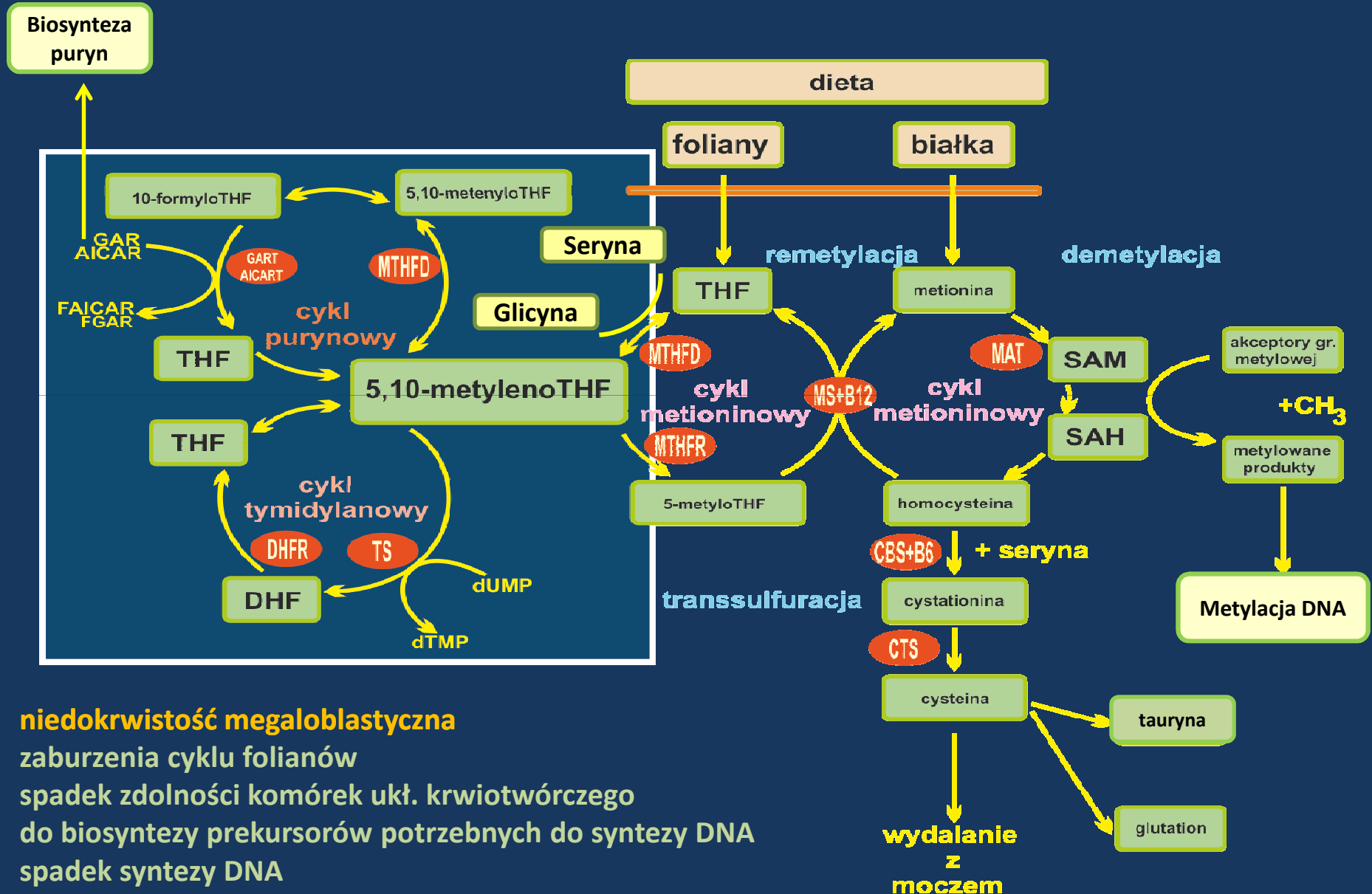
**HHcy - ryzyko chorób neurodegeneracyjnych i psychiatrycznych**

- choroba Parkinsona, Alzheimer, otępienie starcze

# Niedobór folianów w ciąży

- **HHcy**
  - **gromadzenie w komórkach zarodka, efekt cytotoksyczny**
  - **wady cewy nerwowej**
  - **niewydolność łożyska**
- zakrzepy i zawały w łożysku, ateroskleroza tętnic spiralnych, niedostateczny przepływ w krążeniu maciczno-łożyskowym
  - **stan przedrzucawkowy**
  - **IUGR**
  - **zgon wewnątrzmaciczny**
  - **przedwczesne oddzielenie łożyska**
  - **porody przedwczesne**
  - **poronienia nawracające**

# Zaburzenia syntezy puryn i pirymidyn

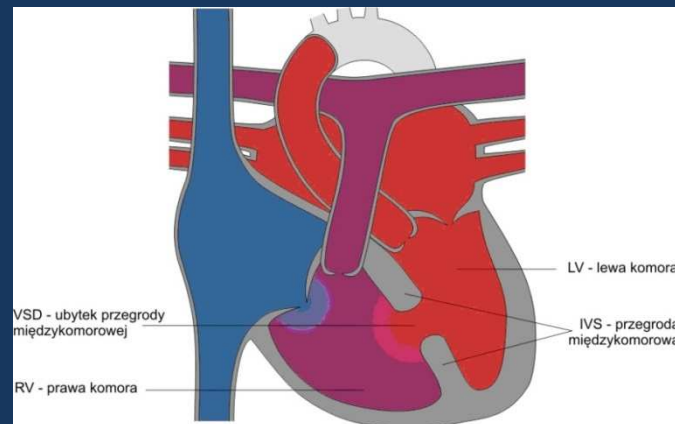


# zaburzona synteza puryn i pirymidyn - NTD wady cewy nerwowej



bezmózgowie  
przepuklina oponowo-mózgowa  
rozszczip kręgosłupa  
przepuklina oponowa  
przepuklina oponowo-rdzeniowa

Problem w Polsce-  
wady cewy nerwowej - 8-10 / 10 000 urodzeń  
Liczba urodzeń w 2012 - ok. 380 000:10 000=38x10=380 dzieci



wady serca

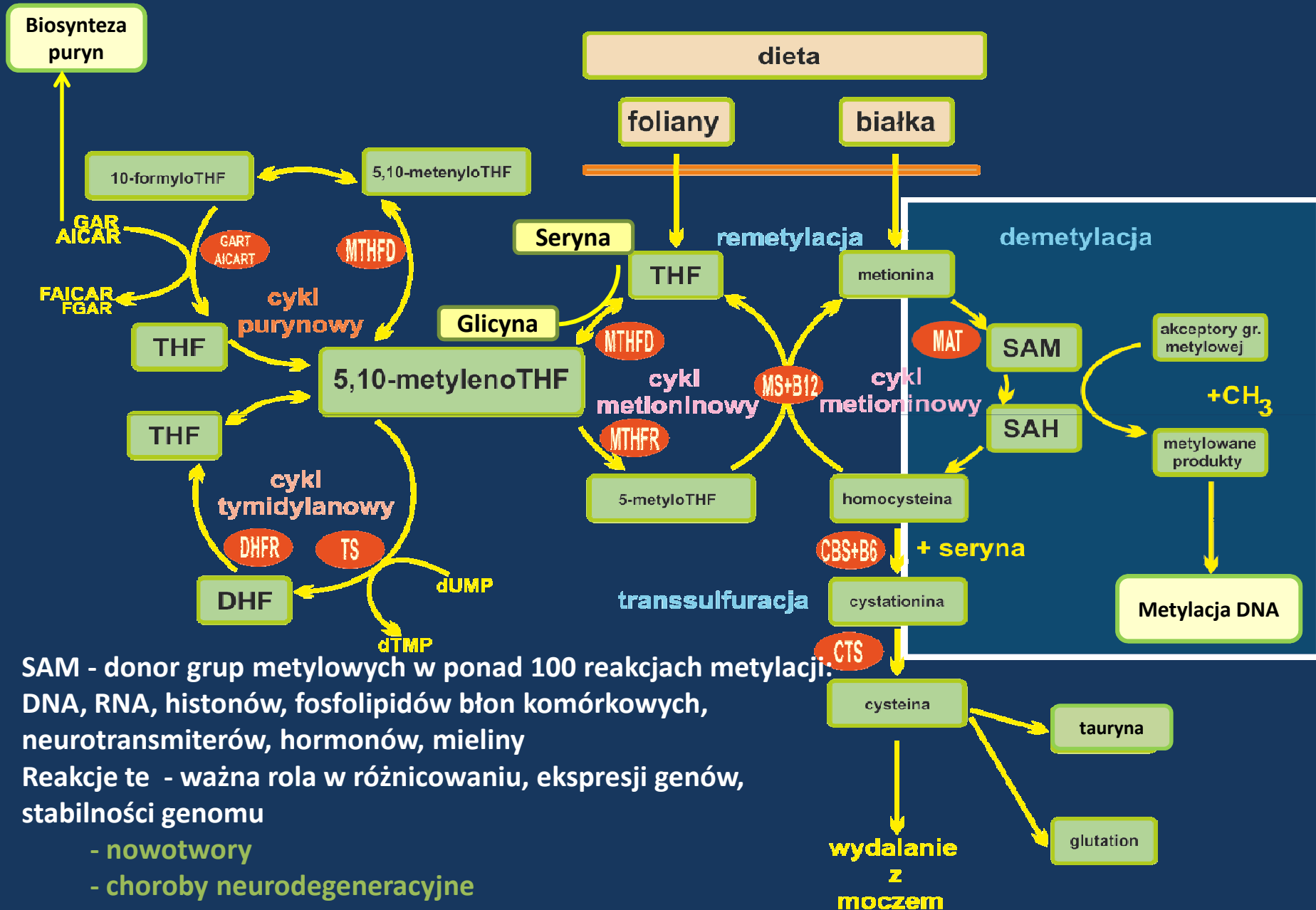


wady układu moczowego



rozszczip warg i podniebienia

# Zaburzenia metylacji DNA



SAM - donator grup metylowych w ponad 100 reakcjach metylacji:

DNA, RNA, histonów, fosfolipidów błon komórkowych, neurotransmitterów, hormonów, mielin

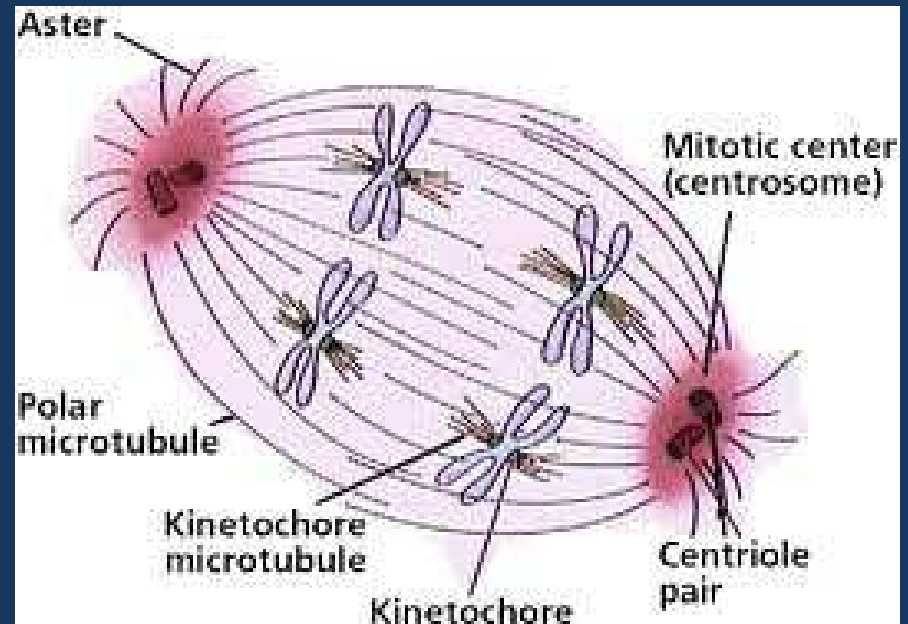
Reakcje te - ważna rola w różnicowaniu, ekspresji genów, stabilności genomu

- nowotwory
- choroby neurodegeneracyjne



# Niedobór folianów w ciąży

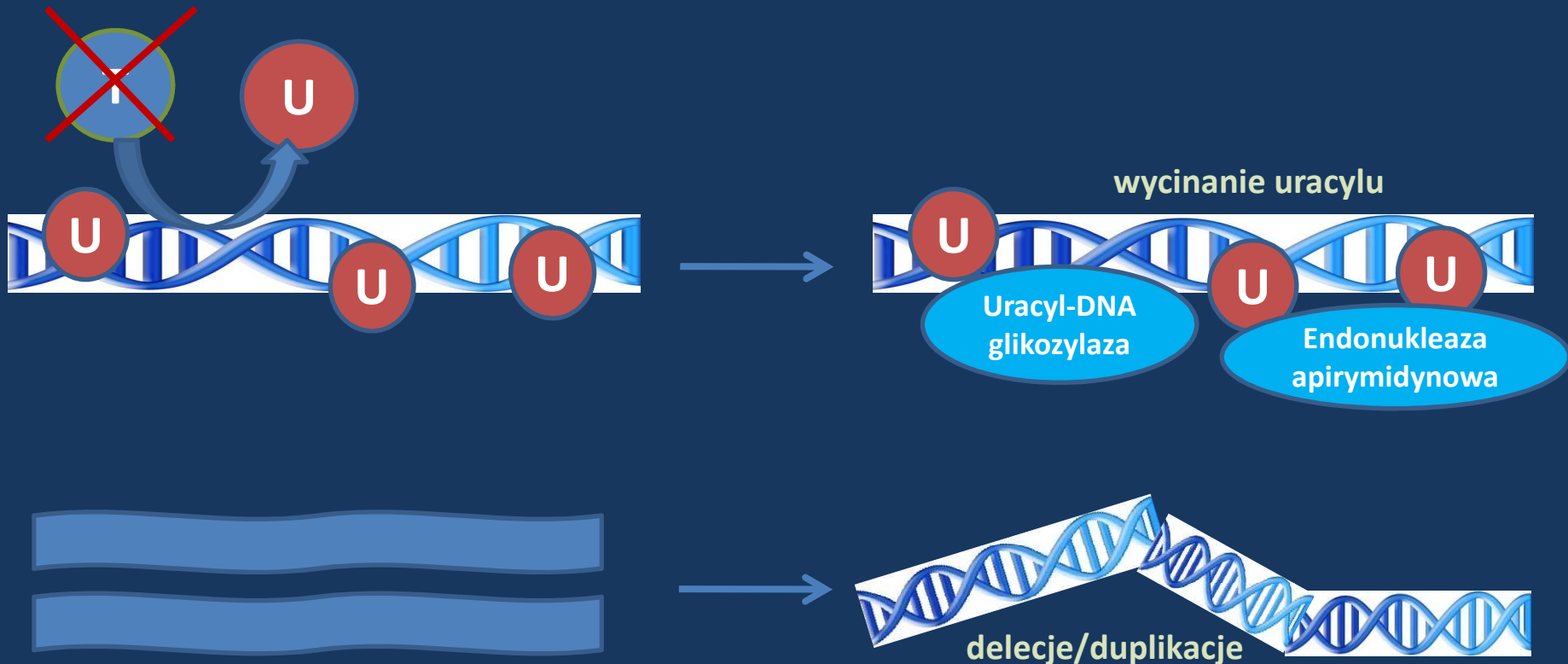
- defekty metylacji - przyczyna nondysjunkcji w mejozie
- hypometylacja → anomalie w formacji kinetochoru → brak prawidłowej segregacji chromosomu 21 pary
- **zaburzenia metylacji DNA**
  - zespół Downa



*Tamura et al., Am J Clin Nutr 2006*

# Zespół Downa

zaburzenia syntezy puryn i pirymidyn → ↓ tyminy



niestabilne nitki przejściowe DNA - nicks

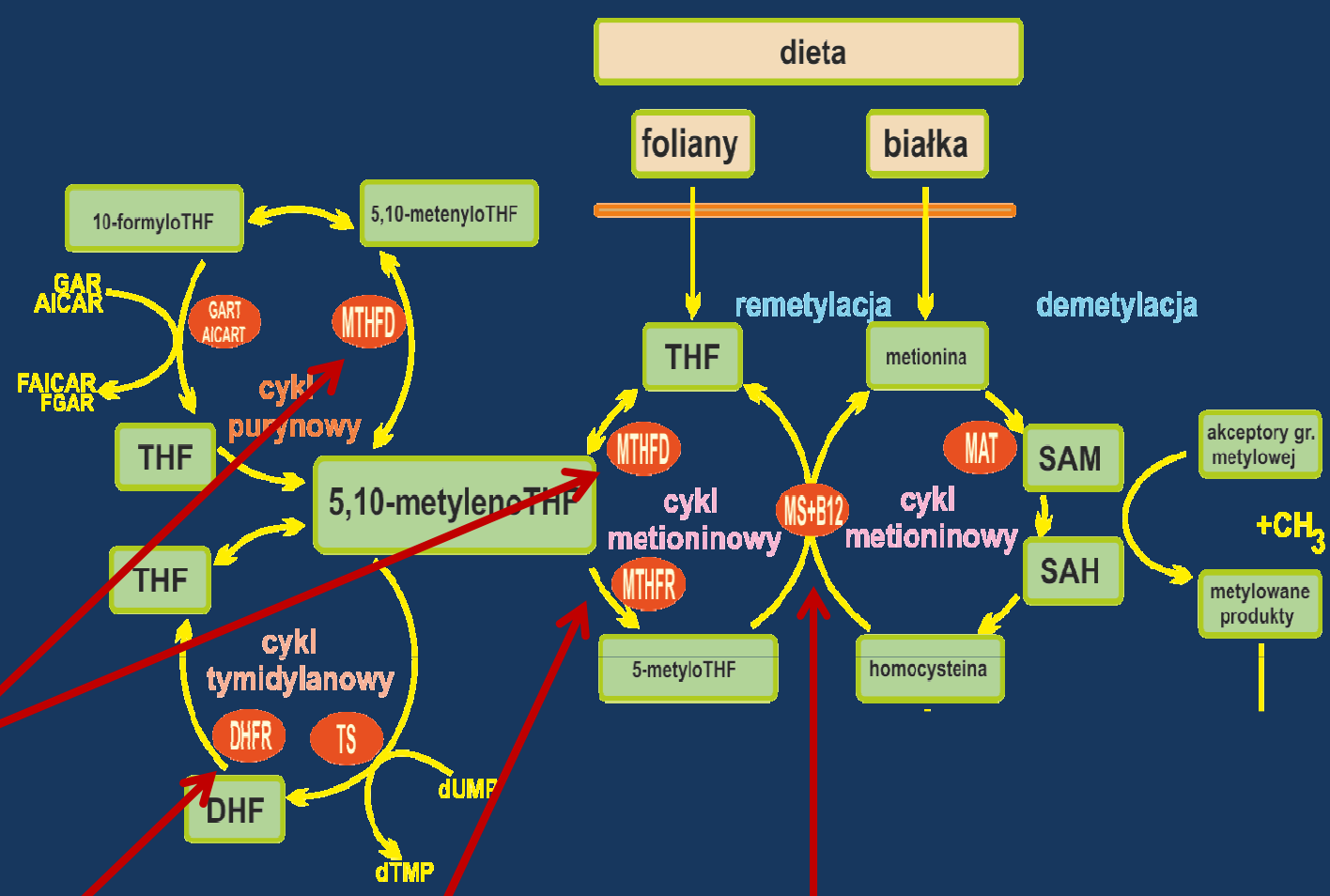
inkorporacja uracylu i jego wycinanie  
przyczyna pęknięć, łamliwości chromosomów  
przyczyna niestabilności chromosomów i nieprawidłowej segregacji  
**zespół Downa**

**MTHFD1**

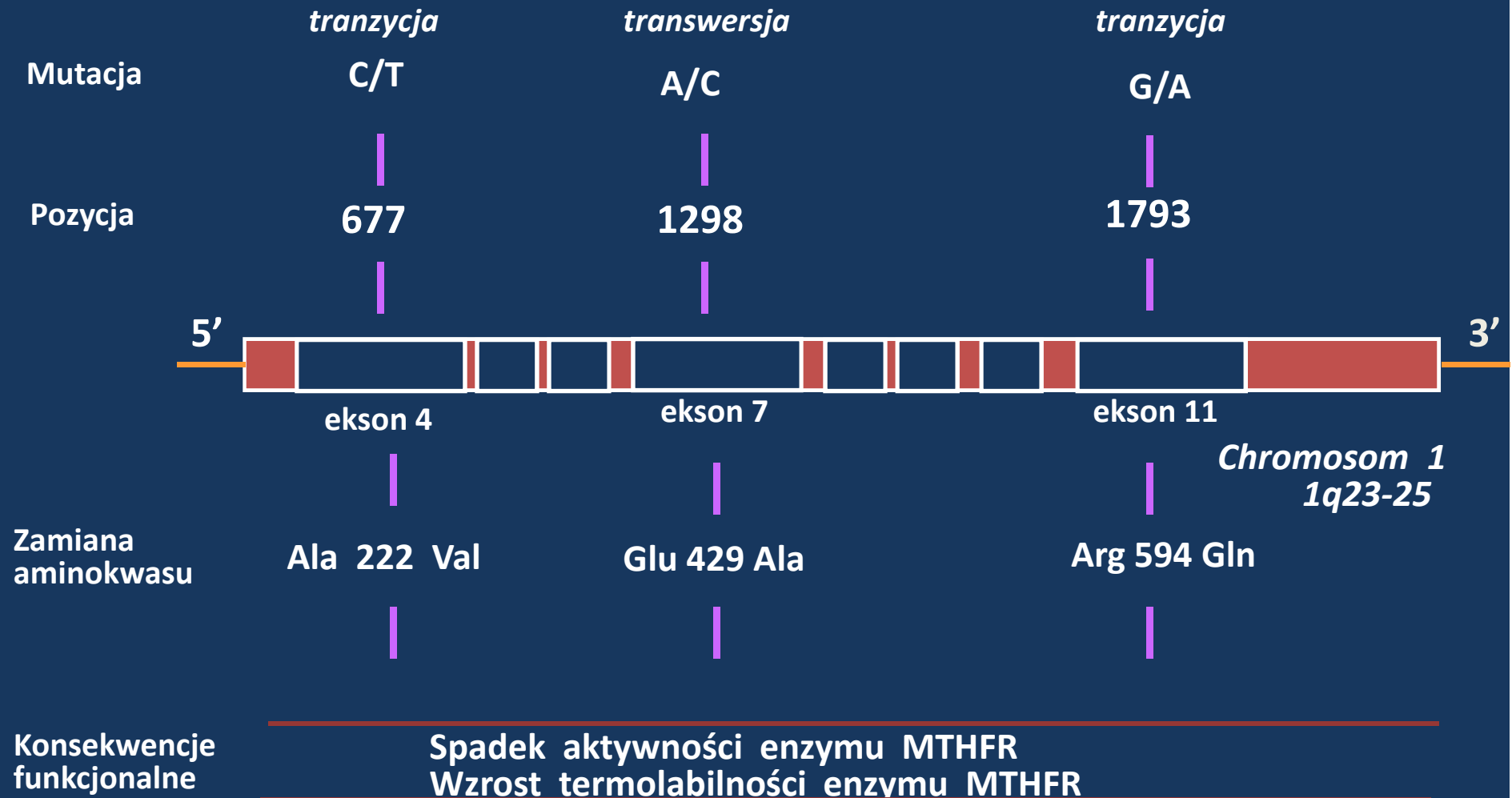
**DHFR**

**MTHFR**

**MS**



# Polimorfizm genu MTHFR

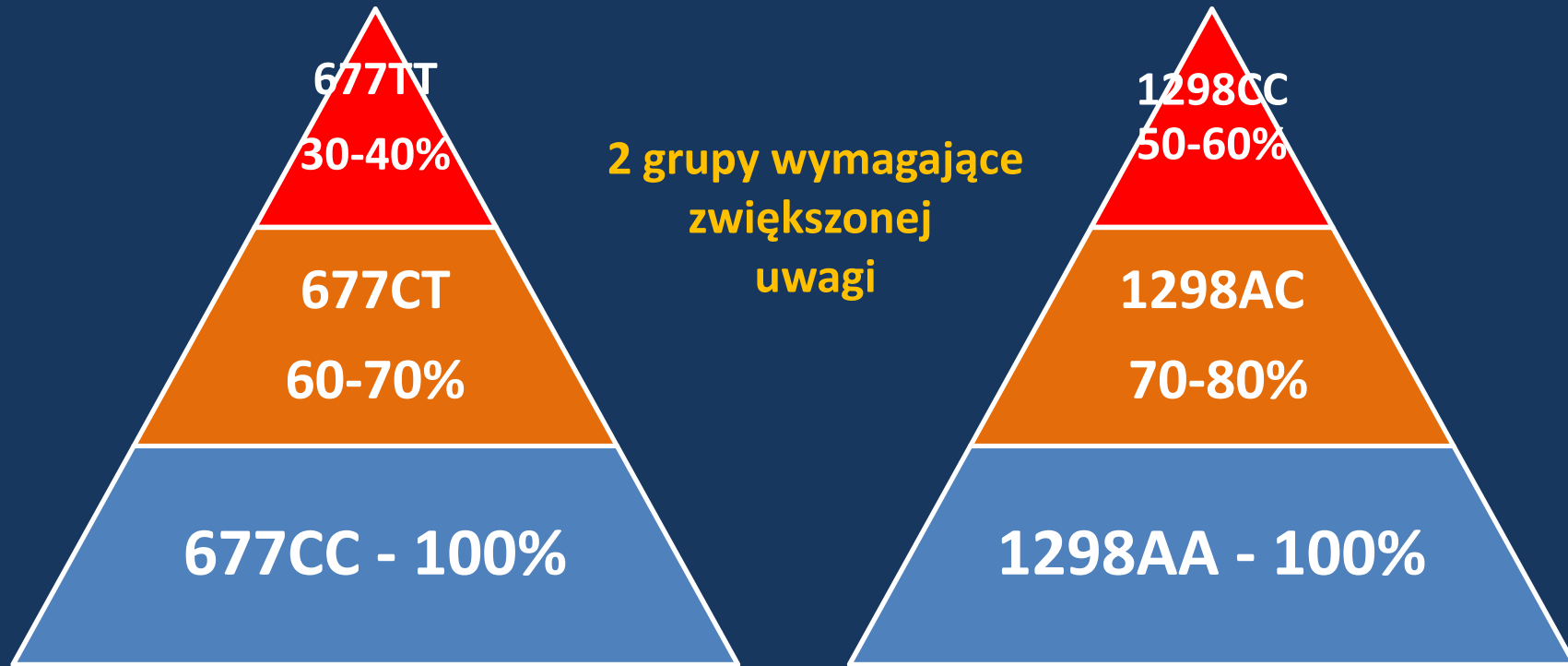


*Frosst et al., 1995*

*van der Put et al., 1998*

*Rady et al., 1999*

# Aktywność enzymu reduktazy MTHFR

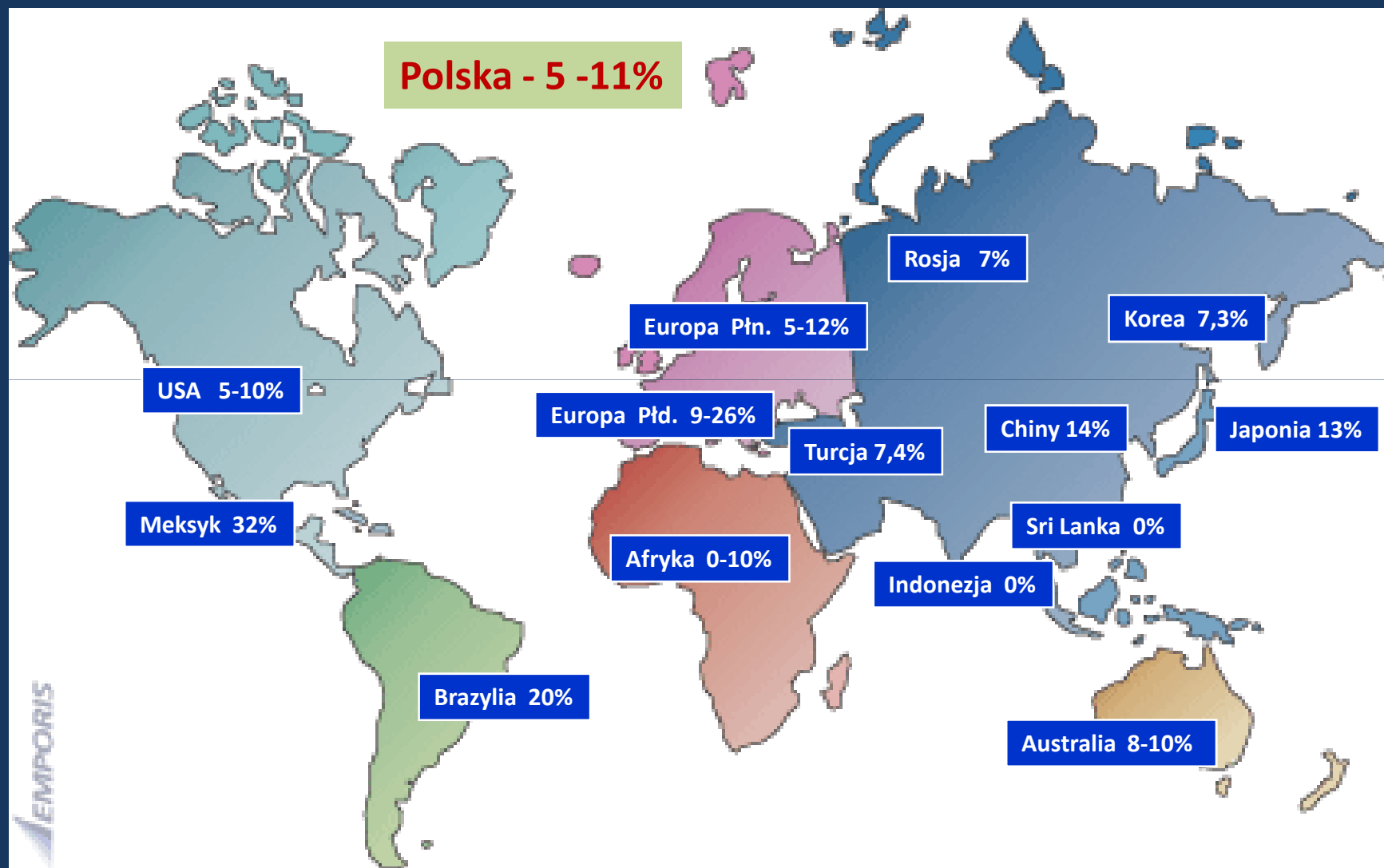


677C>T

1298A>C

677CT/1298AC - 30-40%

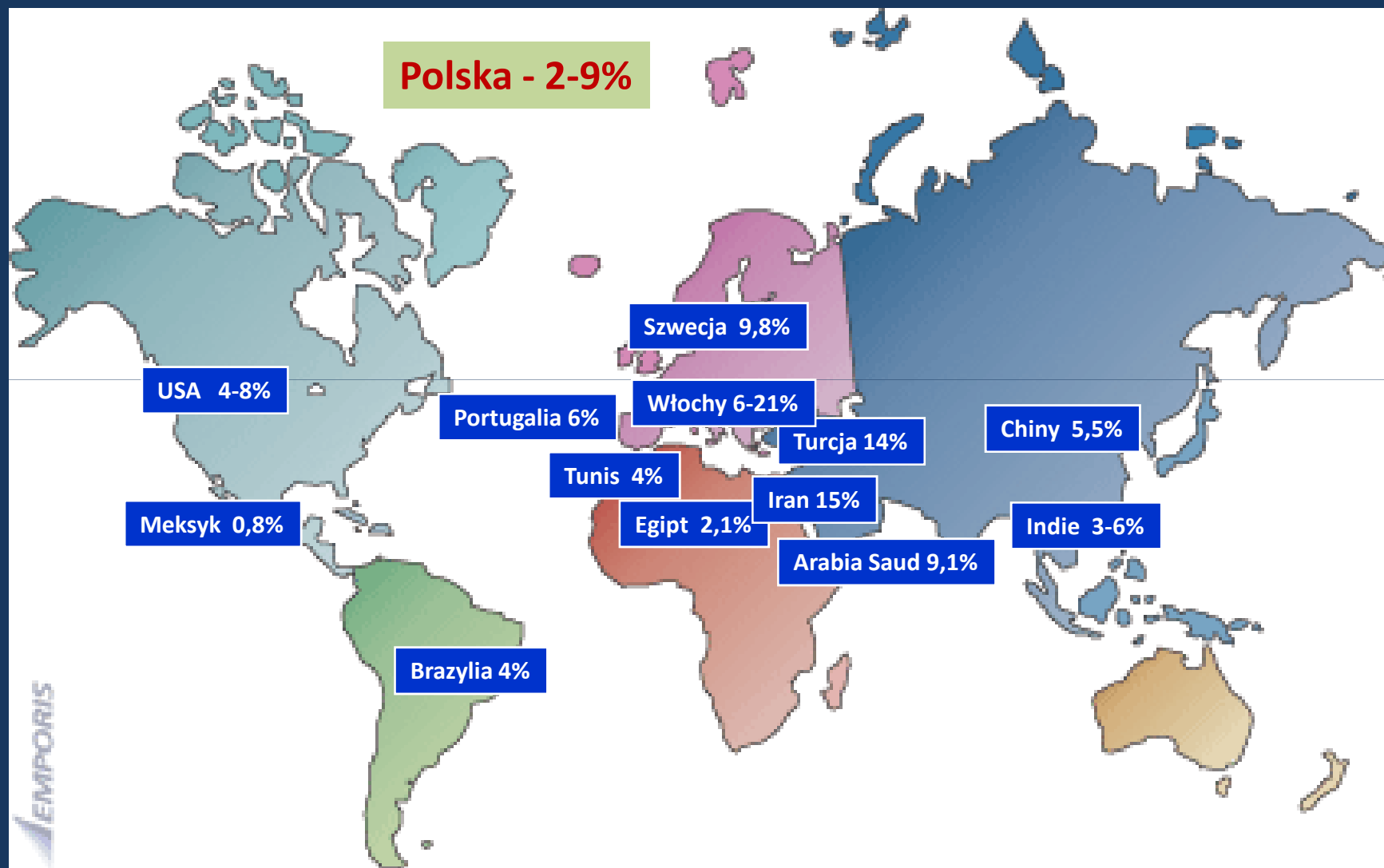
# MTHFR 677C>T - genotyp **677TT**



**MTHFR 677CT 42-55%**

*Bauduer et al., Mol Genet Metab 2005*

# MTHFR 1298A>C - genotyp **1298CC**



**MTHFR 1298AC 40-55%**

*Bauduer et al., Mol Genet Metab 2005*

# Niedobór folianów w ciąży

- HHcy - poronienia nawracające**

Autor	Typ badań	n	Komentarz
Nelen et al., 1997	prospektywne ≥2, ≥16 tc.	185 RM/113 kontrola Holandia	MTHFR 677TT OR=3,3
Quere et al., 1998	prospektywne ≥3, I trym.	100 RM/100 kontrola Francja	MTHFR 677TT OR=1,5
Grandone et al., 1998	prospektywne ≥2, <17 tc.	94 RM/150 kontrola Włochy	MTHFR 677TT OR=1,0
Holmes et al., 1999	prospektywne ≥3, ≤12 tc.	129 RM/67 kontrola Wielka Brytania	MTHFR 677TT OR=0,9
Kutteh et al., 1998	prospektywne ≥3, I trym.	50 RM/50 kontrola USA	MTHFR 677TT OR=2,1
Hohlagschwandtner et al., 2003	prospektywne ≥3, <20 tc.	145 RM/101 kontrola Austria	MTHFR 677TT OR=2,27
Mtirai et al., 2006	≥3, 6-30 tc.	200 RM + późna utrata ciąży/200 kontrola Tunezja	677TT 30% vs. 7% kontrola 1298CC 13,5% vs. 4% kontrola



## 677C>T / 1298A>C - wady cewy nerwowej NTD

Autor	Populacja	Liczba	Komentarz
van der Put et al., Lancet 1995	Holandia	55 dzieci z SB 70 matek dzieci z SB 60 ojców dzieci z SB 207 zdrowych osób	MTHFR 677TT dzieci z SB: 13% vs. 5% , p<0.05 matki: 16% vs. 5%, p<0.05 ojcowie: 10% vs. 5%, p<0.05
van der Put et al., Am J Hum Genet 1998	Holandia	122 matki NTD 103 ojcowie 109 dzieci z NTD 403 zdrowe osoby	MTHFR 677CT/1298AC 28 vs. 20% OR=2.04
Relton et al., J Med. Genet 2004	Wielka Brytania	530 dzieci z NTD 645 matek dzieci z NTD 602 zdr. dzieci	MTHFR CC vs. CT+TT OR=2.03, p=0.025 MTRR 66 AA vs. AG+GG OR=0.31, p=0.04 MTHFR677/MTRR66 – ↑ryzyka NTD
Dalal et al., Gynecol Obstet Invest 2007	Indie	matki dzieci z NTD kontrola - matki zdr. dzieci	MTHFR 677TT OR=1.6, p=0.72 MTHFR 677T OR=2.15, p=0.02 MTHFR1298A>C – brak korelacji
Amorim et al., Am J Med. Genet 2007	meta-analiza	32 badania/37 populacji 3530 dzieci z NTD 6296 zdr. dzieci	biali europejczycy MTHFR 677TT OR=1.62 Hiszpanie MTHFR 677TT OR=1.16
Harisha et al., J Neurosurg Pediatr 2010	Indie	45 dzieci z NTD/45 matek dzieci z NTD 102 zdr. dzieci/102 matek kontr. SNPs - MTHFR 677C>T	MTHFR 677TT 11 vs. 1%, p=0.004 4.4 vs. 1%, p=0.171
Aneji et al., Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012	USA, Texas	96 dzieci z przep. opon-rdzen. 46 biali 47 Meksykanie	MTHFR 677T 40.8 vs. 24.2%, p=0.013 MTHFR Ser352Ser, Arg594Gln – korelacja z przep. oponowo-rdzen.
Yan et al., PLoS One 2012	meta-analiza	2429 dzieci z NTD 3570 zdrowych dzieci	MTHFR 677TT vs. 677CC OR=2.022 CT+TT vs. CC OR=1.303 TT vs. CC+CT OR=1.716

## 677C>T / 1298A>C → zaburzenia metylacji DNA - zespół Downa

Autor	Populacja	Liczba	Komentarz
James et al., Am J Clin Nutr 1999	USA	57 matki dzieci DS/50 kontrola	MTHFR 677TT OR =2.6 <u>strong risk factor</u>
Scala et al., Genet Med. 2006	Włochy	94 matki dzieci z DS 264 matki zdrowych dzieci	MTHFR haplotyp 677T-1298C p=0.0022 MTHFR 1298CC OR=2.29 MTHFR 677TT oraz 1298CC/CA - ↑ ryzyka <u>strong risk factor</u>
Rai et al., J Hum Genet 2006	Indie wsch.	149 matki dzieci z DS 165 matki kontrola	MTHFR 677TT OR=7.67, p=0.003 MTHFR 1298CC OR=14.40, p=0.008
Wang et al., Zhonghua Yi Xue 2007	Chiny	100 MDS/100 kontrola	MTHFR 677TT OR=3.4 <u>strong risk factor</u>
Meguid et al., Dis Markers 2008	Egipt	42 matek dzieci z DS 48 matek zdrowych dzieci	MTHFR 677T 32.1 DS vs. 18.7% MTHFRCT 40.5 vs. 25% OR=2.34 MTHFR TT 11.9 vs. 6.2% OR=2.75 MTHFR 1298C 57.1 DS vs. 32.3% MTHFR 1298CC 33.3 vs. 2.1% OR=31.5 <u>strong risk factor</u>
Biselli et al., Genet Mol Res 2008	Brazylia	72 MDS/194 kontrola	MTHFR 677TT OR=1.7 MTHFR 1298CC OR=1.5
Cyril et al., Indian J Hum Genet 2009	Indie	36 par dzieci z DS 60 zdrowych par	matka: MTHFR CT+TT 8 vs. 0% OR=12.64 MTHFR AC+CC 61 vs. 57% OR=1.2 ojciec: MTHFR CT+TT 11 vs. 0% OR=16.75 MTHFR AC+CC 69 vs. 60% OR=1.51
Brandalize et al., Am J Med. Genet A 2009	Brazylia ptd.	239 matek dzieci z DS 197 zdrowych matek	MTHFR 677CT lub 677TT i 1298AA OR=1.99 Allel 677T OR=2.07 dziecko z CHD MTHFR 677TT p=0.05 dla urodz. dziecka z DS
Brandalize et al., Dis Markers 2010	Brazylia ptd.	239 matek dzieci z DS 197 zdrowych matek MTHFR, MTR, MTRR, CBS, RFC	brak związku → z pojedyncze polimorfizmy MTRR 66G/MTHFR 677T OR=1.55 korelacja z 1, 2, 3 genotypami – OR=6.23, 6.96, 5.84

## 677C>T / 1298A>C → zaburzenia metylacji DNA - zespół Downa

Autor	Populacja	Liczba	Komentarz
Sadiq et al., Genet Test Mol Biomarkers 2011	Jordania	53 matek dzieci z DS 29 zdrowych matek	Allel 677T OR=3,12 <u>strong risk factor</u> 1298C OR=1.25 dodatkowe ryzyko DS u nosicielek alleli 677T/1298C
Costa-Lima et al., Mol Biol Rep 2012	12 art. – 13 krajów meta-analiza	2101 matek dzieci z DS 2702 zdrowych matek	677 TT OR=1.54 677 CT OR=1.26, <u>moderate risk factor</u>
Wu et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013	28 badań case-control study meta-analiza	2806 dzieci z DS 4597 zdrowych dzieci	MTHFR 1298 A>C - brak związku z DS MTHFR CT+TT vs. CC OR=1.30 <u>moderate risk factor</u>
Coppedè et al., Neurosci Lett 2009	Włochy	94 MDS/113 kontrola	MTHFR 677TT OR =1.2 MTHFR 1298CC OR=0.8
Pozzi et al., Am J Obstet Gynecol 2009	Włochy ptn.	74 MDS/184 kontrola	MTHFR 677TT OR =0.9
Santos-Reboucas et al., Dis Markers 2008	Brazylia Rio de Janeiro	103 matki dzieci z DS 108 matek zdrowych dzieci	MTHFR 677TT OR=0.72 MTHFR 1298 CC OR=0.44
Vranekovic et al., Dis Markers 2010	Chorwacja	102 matek dzieci z DS. 141 matek zdrowych dzieci	MTHFR 677C>T – brak związku MTHFR 1298A>C - brak związku
Bozovic et al., Pediatr Int 2011	Chorwacja	112 dzieci z DS 221 zdrowych dzieci	MTHFR 1298A>C - brak związku

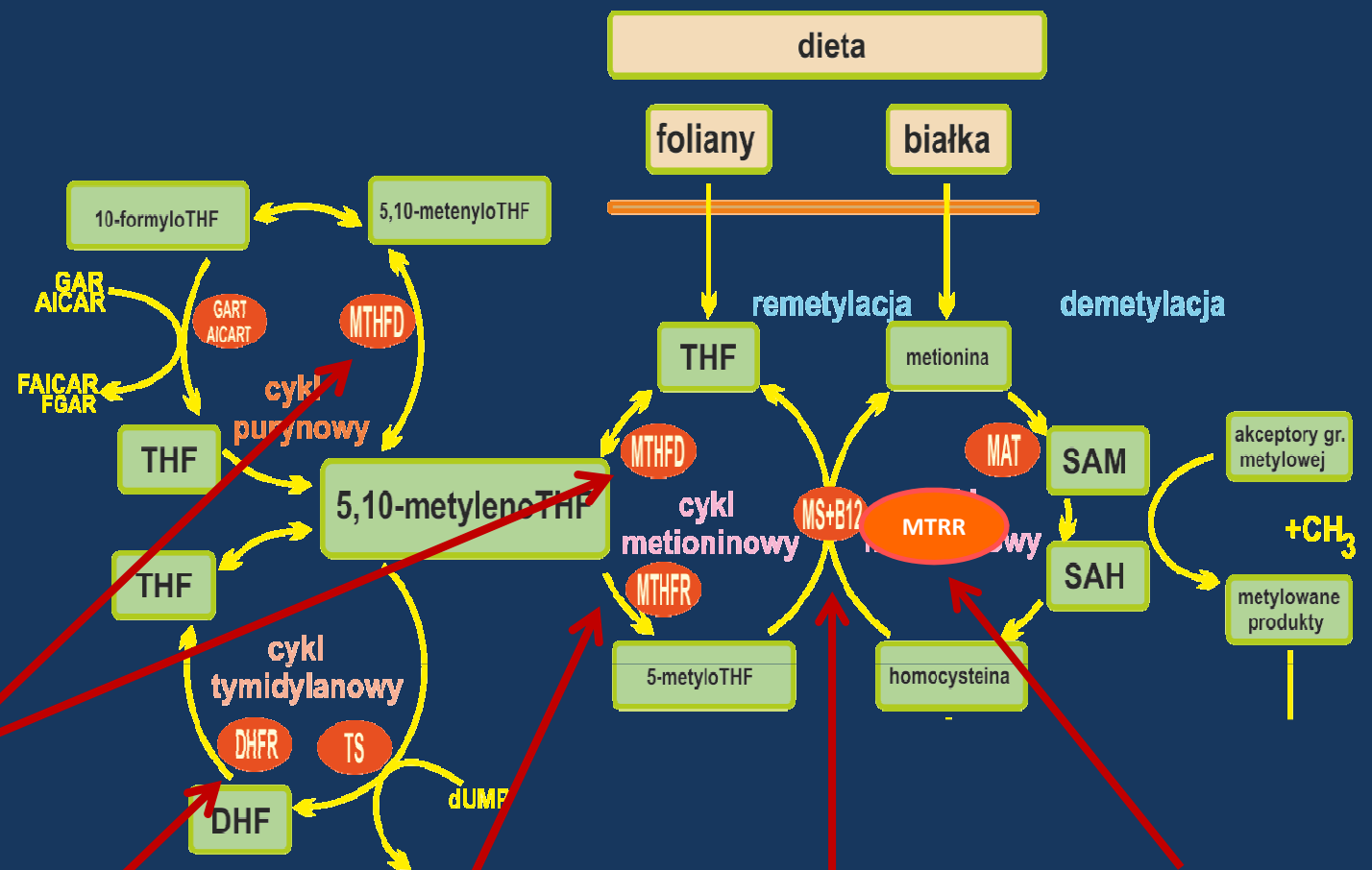
**MTHFD1**  
1958G>A  
401G>A

**DHFR**  
ins/del 19pz

**MTHFR**  
677C>T  
1298A>C

**MS**  
2756A>G

**MTRR**  
66A>G



# Dieta + Suplementacja

Dieta

Fortyfikacja żywności

Kwas foliowy  
Metafolina

# Niedobór folianów w ciąży

dieta - FA - metafolina

profilaktyka wad cewy  
nerwowej/zespół Downa

0.4 mg

poronienia nawracające  
MTHFR 677TT  
MTHFR 1298CC

4-5 mg

wady cewy nerwowej/zespół Downa  
MTHFR 677TT  
MTHFR 1298CC

4-5 mg

*Copedè et al., Mut Reserch 2009*  
*Pietrzik et al., Clin Pharmacokinet 2010*

**Dziękuję za uwagę**