

A B₉-vitamin élettani és kórélettani jelentősége

Összegzés a folsav táplálékkiegészítőként történő alkalmazásának 30. évfordulójára

Zsigrai Sára dr.¹ ■ Kalmár Alexandra dr.^{1, 2} ■ Valcz Gábor dr.^{1, 2}
 Szigeti Krisztina Andrea¹ ■ Barták Barbara Kinga dr.¹
 Nagy Zsófia Brigitta¹ ■ Igaz Péter dr.^{1, 2}
 Tulassay Zsolt dr.^{1, 2} ■ Molnár Béla dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A B₉-vitaminhoz, vagy más néven foláthoz természetes és szintetikus formában juthatunk hozzá, főként zöldségfélék vagy folsavtartalmú táplálékkiegészítők fogyasztásával. Hozzájárul a sejtek megfelelő fejlődéséhez és osztódásához, ezáltal jelenléte nélkülözhetetlen bizonyos alapvető anyagcsere-folyamatok lejátszódásához. Környezeti tényezők, örökletes faktorok és az öregedés következtében fellépő szervezetszintű csökkenése genetikai, epigenetikai, valamint metabolikus változásokhoz is vezethet. Összefüggésbe hozható többek között a megaloblastos anaemia, különféle szív- és érrendszeri (például érelmeszesedés, stroke), szülészeti (például placentaleválás, spontán vetélés, koraszülés, velőcsőzáródási rendellenesség), neuropszichiátriai (például Alzheimer-kór, Parkinson-kór, depresszió) és daganatos megbetegedések kialakulásával. A vitamin a fent említett kórállapotok mindegyike esetén preventív hatású, azonban bizonyos daganatos megbetegedések szempontjából terápiás alkalmazásának ideje nagy körülménytől függően, ugyanis a már fennálló rákelelő állapot progresszióját elősegítheti. Pótlása több mint 60 országban szabályozott keretek között folyik a lakosság minimális folsavellátottságának elérése és a folsavhiányhoz köthető kórállapotok megelőzése érdekében. Habár 1998-ban a táplálék dúsításának bevezetését aggodalom övezte a B₉-vitamin karcinogenezisben betöltött feltételezett szerepe miatt, a jelenlegi statisztikai adatok nem támasztják alá ilyenfajta egészségkárosító hatását. Ellenben számos jótékony tulajdonsága mutatkozik meg, ami a kezdeményezéshez csatlakozó országok számára bővülését eredményezheti a közeljövőben. Amellett, hogy a folsav széles körben használt táplálékkiegészítő, az onkológiai gyógyászatban is előszeretettel alkalmazzák (leukovorin) egyes kemoterápiás szerek (például metotrexát, 5-fluorouracil) hatékonyságának fokozására.

Orv Hetil. 2019; 160(28): 1087–1096.

Kulcsszavak: folsav, homocisztein, táplálkozástudomány, velőcsőzáródási rendellenesség, karcinogenezis

Physiological and pathophysiological significance of vitamin B₉

Summary on the occasion of the 30-year introduction of folic acid as a dietary supplement

Vitamin B₉, also known as folate, can be found in natural and synthetic forms, mostly in vegetables or folic acid containing food supplements. By participating in the proper cell development and division, its presence is indispensable for certain basic metabolic processes. The decreased folate level of the body, mainly caused by environmental and hereditary factors as well as aging, can lead to genetic, epigenetic and metabolic changes. It can be related to the development of megaloblastic anemia, various cardiovascular diseases (such as atherosclerosis, stroke) obstetrical complications (such as abruptio of the placenta, spontaneous abortion, preterm delivery, neural tube defect), neuropsychiatric diseases (such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression) and tumors. The vitamin has a preventive effect in all the above-mentioned diseases, however, in the case of tumor existence, its therapeutic use requires great care, as it may promote the progression of certain precancerous lesions. Food fortification with folic acid is currently being carried out in more than 60 countries in order to ensure a minimum vitamin B₉ requirement for the population and therefore to prevent the development of the diseases that are connected to folic acid defi-

ciency. Due to its assumable role in carcinogenesis, an initial concern had taken place when fortification was implemented (1998), however, the present statistical data do not confirm such adverse health effects. On the other hand, several beneficial properties can be connected to the vitamin, that can be the reason why more and more countries are considering to join this program. Besides the fact that folic acid is a widely used food supplement, it is also applied in oncological medicine (leucovorin) to increase the effectiveness of certain chemotherapeutic drugs (*e.g.* methotrexate, 5-fluorouracil).

Keywords: folic acid, homocysteine, nutritional science, neural tube defect, carcinogenesis

Zsigrai S, Kalmár A, Valcz G, Szigei KA, Barták BK, Nagy ZsB, Igaz P, Tulassay Zs, Molnár B. [Physiological and pathophysiological significance of vitamin B₉. Summary on the occasion of the 30-year introduction of folic acid as a dietary supplement]. *Orv Hetil.* 2019; 160(28): 1087–1096.

(Beérkezett: 2019. február 19.; elfogadva: 2019. március 14.)

Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; 5,10-metilén-THF = 5,10-metilén-tetrahidrofolát; 10-formil-THF = 10-formil-tetrahidrofolát; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; DFE = (dietary folate equivalent) étrendi folátekvivalens; DHF = dihidrofolát; DHFR = dihidrofolát-reduktáz; DNMT = DNS-metil-transzferáz; DNS = dezoxiribonukleinsav; dTMP = dezoxi-timidin-monofoszfát; dUMP = dezoxi-uridin-monofoszfát; FdUMP = fluorodezoxi-uridin-monofoszfát; FR = folátreceptor; GCPII = glutamát-karboxipeptidáz-II; L-5-metil-THF = L-5-metil-tetrahidrofolát; MTHFR = 5,10-metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; MTR = metionin-szintáz; MTRR = metionin-szintáz-reduktáz; MTX = metotrexát; NEJM = New England Journal of Medicine; NIH = (National Institutes of Health) az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete; RFC = redukáltfolát-transzporter; RFC1 = redukáltfolát-transzporter-1; RFC2 = redukáltfolát-transzporter-2; RNS = ribonukleinsav; SAH = S-adenozil-homocisztein; SAM = S-adenozil-metionin; SHMT = szerin-hidroximetil-transzferáz; THF = tetrahidrofolát; THF_n = poliglutamát tetrahidrofolát; TS = timidilát-szintáz; UMFA = (unmetabolized folic acid) metabolizálatlan folsav; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A táplálék folsavval (szintetikus B₉-vitamin) történő dúsítása az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában harmincéves múltra tekint vissza. Eredeti célja a várandós anyák megfelelő vitaminszükségletének biztosítása volt a velőcsőzáródási rendellenességek megelőzése érdekében [1]. Az intézkedéssel a folsavhiányhoz köthető megaloblastos anaemia és időskori megbetegedések előfordulását is csökkenteni kívánták [2]. Az elmúlt három évtizedben a B₉-vitamin számos kutatás alapját képezte, és ennek köszönhetően a molekulával kapcsolatos ismeretanyagunk és terápiás eszköztárunk folyamatosan bővült.

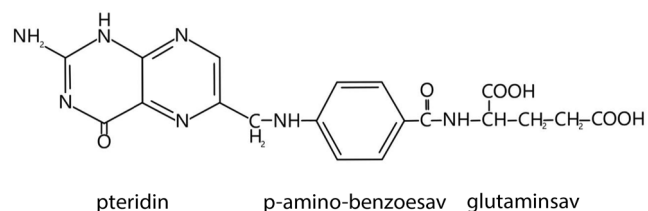
Közleményünk célja, hogy a kerek évforduló alkalmából az olvasó számára rövid áttekintést nyújtson a folsav történelméről, valamint élettani és kórélettani jelentőségéről.

A folát felfedezése, szerepe és biokémiai tulajdonságai

A B₉-vitamin felfedezése az 1930-as évekre nyúlik vissza. Lucy Wills brit patológus nevéhez köthető, aki megfigyelte, hogy a terhességi anaemia kialakulása elsősorban a szegényebb réteg tagjaira jellemző, és ezáltal feltételezte, hogy a kevés zöldséget és gyümölcsöt tartalmazó étrend tehető felelőssé a kórkép kialakulásáért. Patánykísérletek segítségével sikerült bebizonyítania, hogy a magas B₉-vitamin-tartalommal rendelkező élesztő vagy élesztőkivonat táplálékhoz adása képes javítani ezen a hiányállapoton [3].

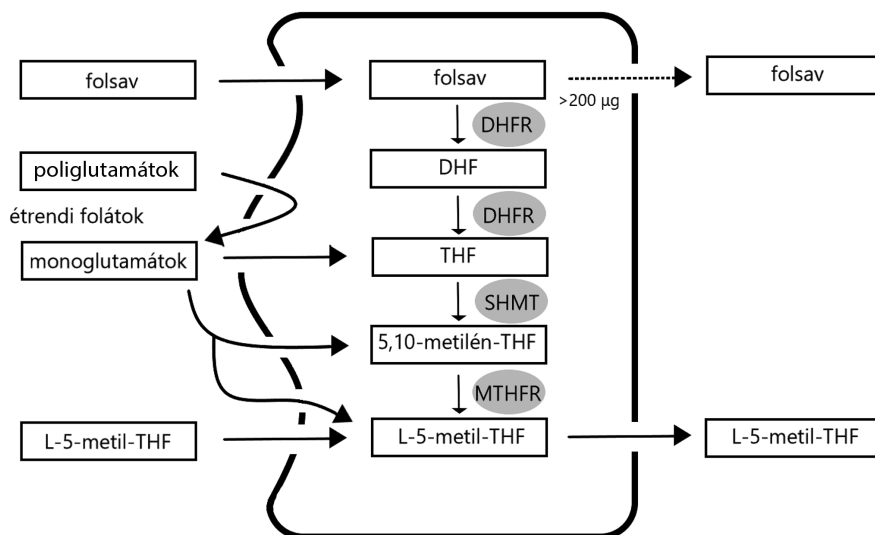
A B₉-vitamin egy pteridingyűrűből, para-amino-benzoészavból és glutaminsavból felépülő molekula [4] (*I. ábra*). Két formája különíthető el, a természetes és a szintetikus folát, amely utóbbi folsav néven vált ismertté [5].

A természetes folátok fő forrásai a leveles zöldségek, mint például a spárga, a brokkoli, a spenót és a fejes saláta. Megtalálható továbbá hüvelyesekben, citrusfélékben, banánban, gabonafélékben, olajos magvakban, tojássárgájában, halakban és egyéb állati eredetű termékekben, főként májban [6]. A monoglutamát szerkezetű folsavtól eltérően poliglutamátlánccal rendelkezik, ame-



1. ábra A folsav szerkezeti felépítése

A folsavmolekulát pteridingyűrű, para-amino-benzoészav és egy hozzá kapcsolódó glutaminsav építi fel. Ennek következtében a szintetikus folsav a monoglutamát folátok közé sorolható, szemben a természetes foláttal, amely további terminális glutamát-egységekkel rendelkezik. A kép forrása: Hoffbrand és *mitsai* alapján, újraserkesztve [3]



2. ábra

A különböző folátalakok felszívódását követő metabolikus átalakulások a bélhámsejtekben

A vékonybélből történő felszívódást megelőzően a természetes folátok poliglutamátláncra eltávolításra kerül, és a folsavval megegyező módon jutnak be a bélhámsejtbe. Mivel a folsav teljesen oxidált molekula, szükséges, hogy először a dihidrofolát-reduktáz enzim (DHFR) által dihidrofoláttá (DHF), majd tetrahydrofoláttá (THF) redukálódjon. Ezt követően metabolizmusa a természetes folátformával azonos módon történik, tehát szerin-hidroximetil-transzferáz enzim segítségével 5,10-metilén-tetrahydrofoláttá (5,10-metilén-THF), majd 5,10-metilén-tetrahydrofolát-reduktáz enzim (MTHFR) által L-5-metil-tetrahydrofoláttá (L-5-metil-THF) alakul. Ez utóbbi a portális keringésbe, majd onnan a felhasználás helyére kerül. Nagy dózisú folsavfogyasztás esetén a metabolizálórendszer telítettségének következtében a folsav változatlan formában jut a keringésbe. A kép forrása: *Pietrzik és mtsai* alapján, újraserkesztve [9]

5,10-metilén-THF = 5,10-metilén-tetrahydrofolát; DHF = dihidrofolát; DHFR = dihidrofolát-reduktáz; L-5-metil-THF = L-5-metil-tetrahydrofolát; MTHFR = 5,10-metilén-tetrahydrofolát-reduktáz; SHMT = szerin-hidroximetil-transzferáz; THF = tetrahydrofolát

lyet a glutamát-karboxipeptidáz-II (GCPII) enzim távo-
lít el a vékonybélből történő felszívódást megelőzően,
ezáltal a folát biológiai hasznosulásának 50%-os csökke-
nését okozva [7]. Emellett pteridinyűrűje is redukál-
tabb, ami oxidálódásra hajlamos, így hőkezelésre és
tárolásra érzékennyé teszi, szemben a szintetikus folsav-
val, amely stabil molekulaszervezetéből adódóan kiváló-
an használható táplálékkiegészítőként [1, 8].

A vékonybél proximális szakaszából történő felszívó-
dás fiziológiás koncentráció esetén aktív transzporttal
történik, a redukáltfolát-transzporter-1 (RFC1) és -2
(RFC2), valamint a folátreceptor (FR) által [6]. Na-
gyobb mennyiségű folát fogyasztása esetén azonban ezt
a folyamatot passzív diffúzió is kiegészíti [4]. A bélhám-
sejtekben a különböző folátalakok metabolizmusa közös
útvonalon megy végbe, aminek eredményeképpen
L-5-metil-tetrahydrofolát (L-5-metil-THF) képződik.
Ez a molekula a természetes folátok egyik meghatározó
előfordulási formája, emellett az egyetlen metabolit,
amely fiziológiásan megtalálható a vérplazmában, és ez-
által a perifériás szövetekben végbemenő folyamatok ak-
tív tagja [9]. A bélhámsejtekben lejátszódó folyamat ka-
pacitása véges, ezért nagy dózisú folsavfogyasztás esetén
metabolizálatlan folsav (UMFA) jelenik meg a keringés-
ben [1] (2. ábra).

A bélhámsejteket elhagyva a portális keringésben mo-
noglutamát folátok találhatóak meg, kétharmad részben
fehérjéhez kötötten [4]. Az L-5-metil-THF az érpályá-
ból a sejtek többségébe a RFC1 segítségével jut be; bizo-

nyos szövetek esetében – mint amilyen a plexus choro-
ideus, a vese proximális tubulusa, a placenta, illetve egyes
daganatok – a FR is segíti a molekula intracelluláris
transzportját [9].

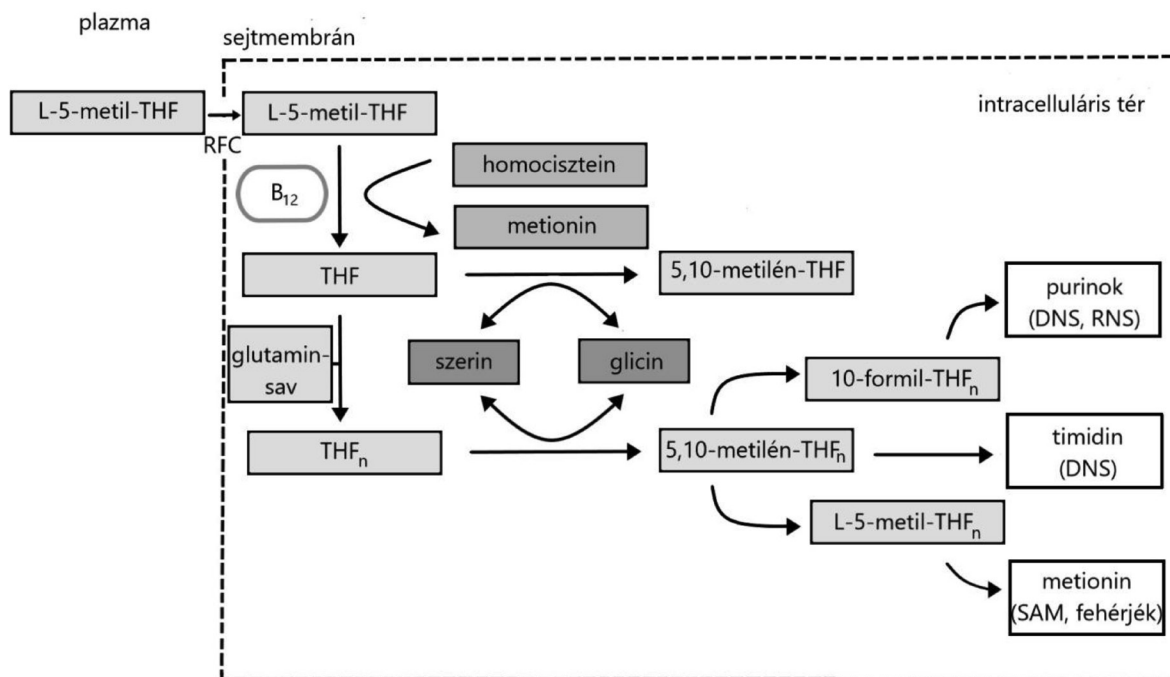
A perifériás szövetekben történő tároláshoz a poligl-
utamát forma szükséges. A raktározó szerepet elsődle-
gesen a máj tölti be, amely a szervezet teljes folátartalmá-
nak felével (6–14 mg) rendelkezik [4]. Az egy szénatomos
törödékek (metil-, metilén-, metenil-, formil- és formi-
minocsoport) szállításában szintén a poliglutamát folá-
tok vesznek részt, ezáltal lehetővé téve számos alapvető
biokémiai folyamat megvalósulását [9], amelyek alább
kerülnek ismertetésre.

1. Néhány aminosav metabolizmusában a tetrahydro-
folát (THF) játszik szerepet [9].

2. A DNS építőkövéül szolgáló purinvázis nukleoti-
dok gyűrűjének 2-es és 8-as szénatomját a 10-formil-tet-
rahydrofolát (10-formil-THF) biztosítja [10].

3. Az 5,10-metilén-tetrahydrofolát (5,10-metilén-
THF) adja egy szénatomos csoportját [9] a timidilát-
szintáz (TS) által katalizált folyamathoz, melyben dez-
oxi-uridin-monofoszfáttól (dUMP) a DNS-szintézishez
szükséges dezoxi-timidin-monofoszfát (dTMP) képző-
dik [11].

4. Az L-5-metil-THF nélkülözhetetlen a homociszte-
in metioninná történő remetilációjához [12], amely S-
adenozil-metioninná (SAM) alakulva számos metilációs
folyamat részét képezi [12]. Metilcsoportot szolgált



3. ábra

A poliglutamát folátalakok által megvalósuló biokémiai folyamatok kapcsolatrendszere

A plazmában keringő L-5-metil-tetrahydrofolát (L-5-metil-THF) leggyakrabban a redukáltfolát-transzporter (RFC) által kerül felvételre a sejtekbe, egyes helyeken azonban, mint például a vese proximális tubulusában, a placentában, a plexus choroidesban vagy bizonyos daganatokban a folát-receptor (FR) is segíti a felszívódását. A sejtbe jutott monoglutamát folátforma szükséges, hogy átessen egy poliglutamációra a biokémiai folyamatokban való részvétel és a szövetekben történő raktározás érdekében. Az L-5-metil-THF azonban nem megfelelő szubsztát a poliglutamációt végrehajtó enzim számára, így ezt megelőzően tetrahydrofoláttá (THF) alakul. A reakciósor végén képződött poliglutamát THF (THF_n) alkalmas az egy szénatomos töredékek felvételére, így 10-formil-tetrahydrofolát (10-formil-THF), 5,10-metilén-tetrahydrofolát (5,10-metilén-THF), valamint L-5-metil-THF formában az egy szénatomos csoportok továbbadása által részt vesz a purinok, metionin és timidin szintézisében. A képp forrása: *Pietrzik és mtsai* alapján, újraserkesztve [9]

5,10-metilén-THF = 5,10-metilén-tetrahydrofolát; 5,10-metilén-THF_n = poliglutamát 5,10-metilén-tetrahydrofolát; 10-formil-THF_n = poliglutamát 10-formil-tetrahydrofolát; B₁₂ = B₁₂-vitamin; L-5-metil-THF = L-5-metil-tetrahydrofolát; L-5-metil-THF_n = poliglutamát L-5-metil-tetrahydrofolát; RFC = redukáltfolát-transzporter; SAM = S-adenozil-metionin; THF = tetrahydrofolát; THF_n = poliglutamát tetrahydrofolát

többek között a DNS, az RNS, különböző hormonok, lipidek és neurotranszmitterek számára [13] (3. ábra).

A folát lényeges szerepet játszik az aminosav- és DNS-szintézis, valamint a metilációs folyamatok lejátszódásában, ezáltal elengedhetetlen a megfelelő sejtosztódáshoz, a növekedéshez és a fejlődéshez, tehát hatással van az egészségi állapotra [1].

A foláthiány okai

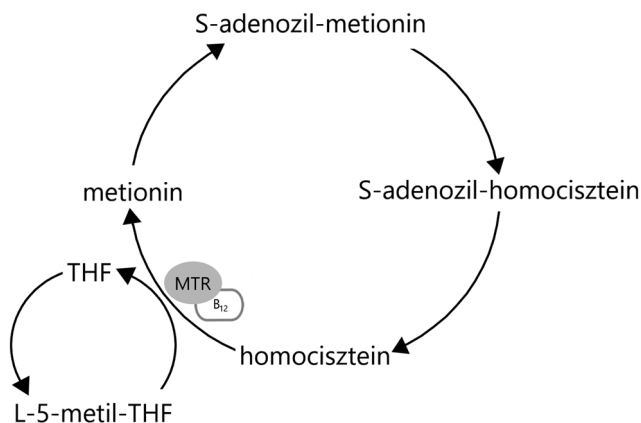
A foláthiány általános egészségügyi probléma világszerte, amely feltehetően nem hozható összefüggésbe az adott ország fejlettségével vagy földrajzi elhelyezkedésével, továbbá nem jellemző bizonyos populációkra sem [14].

A szervezet folátszintjének csökkenését okozhatják többek között a malnutritív és malabszorpciós állapotok, a rendszeres alkoholfogyasztás [15, 16], a felgyorsult sejtosztódáshoz társult betegségek [15], az öregeedés, a terhesség, valamint a fennálló társbetegségek (például malária) és hiányállapotok (például B₆- és B₁₂-vitamin-hiány) [17].

A felsorolt tényezőkhöz kívül a genetikai meghatározottság is fontos szerepet játszik a folátszint befolyáso-

lásában, amely jórészt az 5,10-metilén-tetrahydrofolát-reduktáz (MTHFR) enzimet kódoló gén C677T-polimorfizmusának tulajdonítható [4]. Az *MTHFR*-gén 677. bázishelyén előforduló citozin timinre történő cseréje az enzimben olyan aminosavváltozást idéz elő, amely hatással van a működésére. Homozigóta formában (T/T) aktivitásában 50–60%-os, heterozigóta formában (C/T) pedig 25–30%-os visszaesés következik be [18], ami a 10-formil-THF szintjének emelkedéséhez és ezzel párhuzamosan az L-5-metil-THF mennyiségének csökkenéséhez vezet [4, 19]. Egy 2001-ben ismertett magyarországi vizsgálat alapján a normálhomozigóták (C/C) 43,7%-ban, a heterozigóták (C/T) 45,2%-ban, a mutáns homozigóták (T/T) pedig 11,1%-ban voltak jelen a populációban [18].

Az *MTHFR*-gént az előbb ismertett C677T-polimorfizmuson kívül több, a genetikai változatosság szempontjából lényeges nukleotidcsere érintheti, valamint más, a folátmetabolizmusban szintén szerepet játszó enzim (például TS, dihydrofolát-reduktáz [DHFR], metionin-szintáz [MTR], metionin-szintáz-reduktáz [MTRR]) működését is képes befolyásolni a kódoló gén polimorfizmusa [20].



4. ábra

A homocisztein metabolizmusa

A homocisztein metioninná történő átalakulásához a metilcsoportot az L-5-metil-tetrahidrofolát (L-5-metil-THF) adja. A folyamatot a metionin-szintáz (MTR) enzim katalizálja B₁₂-vitamin jelenlétében. A metioninból ezt követően S-adenozil-metionin (SAM) lesz, ami metilcsoportot biztosít a DNS, RNS, hormonok, lipidek, neurotranszmitterek számára, így a demetilálódása következtében S-adenozil-homociszteinné (SAH) alakul. A SAH hidrolízise a homocisztein képződéséhez vezet, amely ezt követően remetilációval visszakerülhet az ismertett metabolikus körfolyamatba, vagy transzszulfurilálódva cisztatinná metabolizálódik. A kép forrása: *Marosi és mtsai* alapján, újraserkesztve [13]

B₁₂ = B₁₂-vitamin; DNS = dezoxiribonukleinsav; L-5-metil-THF = L-5-metil-tetrahidrofolát; MTR = metionin-szintáz; RNS = ribonukleinsav; THF = tetrahidrofolát

A foláthiány következményei

Amennyiben nem történik elegendő mértékű B₉-vitamin-bevitel, először a vérplazma, majd a vörösvértestek folátszintjében mutatkozik csökkenés. Ezt a vérplazma homociszteinszintjének emelkedése követi [4], mert az elégtelen folátmennyiség nem képes metildonort szolgáltatni metioninná történő átalakulásához a MTR által katalizált folyamatban [9] (4. ábra). A homocisztein felhalmozódását a szervezetben számos betegség megjelenéséhez társítják, ugyanis többek között a sejtosztódás, a citokinszekréció és a metilációs folyamatok károsodásához vezethet, valamint oxidatív stresszt és apoptózist idézhet elő [21]. A továbbiakban röviden ismertetünk néhány olyan kórállapotot, amelyek kialakulásában a foláthiány és/vagy a hozzá kapcsolódó metabolikus eltérések bizonyítottan szerepet játszanak.

Megaloblastos anaemia

A folát elengedhetetlen a DNS-szintézishez, azonban az RNS és a fehérje képződésében kisebb a jelentősége, így hiánya a sejt növekedését és osztódását szabályozó finom egyensúly felborulását okozza. Morfológiailag ez a jelenség megaloblastos sejtek képében mutatkozik meg, amelyeket a nagy térfogatú citoplazma, továbbá a szintén

megnagyobbodott, azonban éretlen, esetenként akár négyszeres kromoszómakészlettel rendelkező sejt (tetraploidia) jellemez. A gyorsan osztódó vértképző sejtek érintettsége az úgynevezett megaloblastos anaemia kialakulásához vezet, amely a DNS-szintézis folsavhiány okozta károsodásának legkönnyebben detektálható következménye [22]. A betegség a vérvértékek mellett fáradékonysággal, koncentrációs nehézséggel, fejfájással és atrophias glossitissal jár [4].

Cardiovascularis megbetegedések

Megfigyelték, hogy homociszteinnel történő kezelés hatására főleg a humán érrendszeresedéshez hasonló állapot alakul ki. Embereknél pedig a magas szérum-homocisztein-szint kapcsolatba hozható az okkluzív érbetegségek [23], tehát a stroke és a szívinfarktus kialakulásával [18]. Emellett képes befolyásolni a hippocampus ellátó mikroerek állapotát, így szerepet játszhat a vascularis dementia, az Alzheimer-kór és a Parkinson-kór megjelenésében is [1]. Menopauzán átesett nőknél kimutatható, hogy az ösztrogénhiány hatására megemelkedő homociszteinszint szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához vezethet [24], azonban ösztrogénpótlás által ez a hyperhomocystinaemia mérsékelhető [25].

Szülészeti kórképek és fejlődési rendellenességek

Várandós nők esetében a nem megfelelő folsavellátottság megnöveli a placentaleválás, a spontán vetélés és a koraszülés kialakulásának valószínűségét [17]. Emellett számos súlyos vagy akár a magzat életét veszélyeztető kongenitális anomália megjelenésére is hatással van, amelyek közé többek között a végtagokat, a vizeletelvezető rendszert vagy a szív- és érrendszert érintő megbetegedések, valamint a velőcsőzáródási rendellenességek is sorolhatók. Erre egy 4753 személy bevonásával végzett randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat világított rá, amelyre 1984-ben került sor hazánkban, Czeizel Endre vezetésével. A kutatás által bebizonyosodott, hogy a vitaminnal kezelt csoport tagjaihoz viszonyítva szignifikánsan megnőtt a fejlődési rendellenességek száma azon nők gyermekeinek esetében, akik fogantatásuk ideje körül nem részesültek folsavpótlásban. A folát fontos szerepet tölt be a sejtosztódásban, tehát feltételezhető, hogy az említett rendellenességekért a magzati fejlődés bizonyos stádiumaiban fennálló hiánya tehető felelőssé [26].

Depresszió

Az alacsony folátstatus nem csupán a depresszió kialakulásával hozható kapcsolatba, hanem az antidepresszáns terápia sikertelenségét is okozhatja. A depresszióra hajlamos személyeknél emelkedett szérumhomocisztein-szint figyelhető meg [25].

A folátbevitel ajánlott mértéke és a szervezet folátellátottságának mérési módszerei

Az emberi szervezet a bélcsatornában található baktériumoktól eltekintve nem képes a folát szintézisére, így a táplálkozás jelenti a fő beviteli forrást [4].

A természetes folát biológiai hasznosulása a mesterséges folsavhoz képest 50%, emellett a felszívódást a gyomor telítettségi állapota is képes befolyásolni. Ebből adódóan szükségsszerűvé vált egy általános, folátbevitelre vonatkozó mérőszám, az úgynevezett „étrendi folátekvivalens” (DFE) megalkotása, amelynek 1 µg-ja megfelelhet 1 µg folátnak, 0,6 µg folsavnak, valamint éhgyomorra történő fogyasztása esetén 0,5 µg folsavnak [4]. A National Institutes of Health (NIH) által ajánlott beviteli érték 0–6 hónapos kor között 65 µg, 7–12 hónapos kor között 80 µg, 1–3 évesek esetében 150 µg, 4–8 év között 200 µg, 9–13 éveseknél 300 µg, 14 év felett pedig 400 µg DFE/nap [27]. Ezek a folátmennyiségek szükségesek a korábban említett fiziológias biokémiai folyamatok megfelelő lejárásához, valamint a szervezet 20 mg körüli foláttartalmát érintő napi 1%-os veszteség pótlásához [4].

A napi szükséglet felső határát 1 mg mennyiségnél határozták meg, ugyanis az ezt meghaladó folátfogyasztás a B₁₂-vitamin-hiány okozta tünetek elfedését okozhatja [27]. A tartósan fennálló magas szérumfolsavszinthez emellett a természetes ölüsejtek csökkent citotoxicitása, a diabéteses nephropathia progressziójának növekedése, az antifolát gyógyszerekre kialakuló rezisztencia, valamint a DNS-metiláció zavara is köthető [1]. Tápláléki-egészítők fogyasztása esetén az egyszeri folsavbevitel meghaladhatja a 200 µg-ot is, ami az UMFA megjelenését idézheti elő a keringésben. Jelenleg nem bizonyított ennek káros egészségügyi hatása [5].

A szervezet folátszintjének hosszú távú követésére a legpontosabb módszer a vörösvértest folátkoncentrációjának mérése, hiszen ez az alakos elem 120 napon keresztül változatlanul megőrzi a fejlődése során felvett vitaminnemennyiséget [28].

A vérplazma folátszintje általánosan használt paraméter a folátellátottság meghatározására, azonban a folsavbevitel [4], valamint a keringő folátmennyiség csökkenését okozó behatások, például az alkoholfogyasztás függvényében is folyamatosan változhat [29]. Az erre vonatkozó referenciartomány eltérő a különböző korcsoportokban: felnőtteknél 4,5–45,3 nmol/liter, gyermekeknél 11,3–47,6 nmol/liter, újszülötteknél 31,7–115,5 nmol/liter között helyezkedik el [30].

A vérplazma homociszteinszintje a folátellátottság egy további értékes indikátora, hiszen ahogyan már korábban is említésre került, növekedést mutat elégtelen B₉-vitamin-fogyasztás esetén [12]. A homocisztein mennyiségét emellett azonban a MTR működéséhez szükséges B₁₂-vitamin aktív formája, a metilkobalamin-kofaktor

[13], valamint a B₆-vitamin, az életkor, a nem, a krónikus megbetegedések – mint a veseelégtelenség –, továbbá örökletes tényezők is befolyásolhatják [4, 17].

A folsavpótlás nemzetközi szintű megoldása és jelentősége

Az első feltételezést, miszerint a foláthiány és a velőcsőzáródási rendellenességek kapcsolatban állnak egymással, egy brit nőgyógyászprofesszor, Bryan Hibbard fogalmazta meg 1964-ben. Bebizonyosodott ugyanis, hogy ez a kórallapot magasabb arányban fordul elő a megfelelő folsavellátottságban részesülőkkel szemben azoknak az anyáknak az utódainál, akik terhességük ideje alatt foláthiánnyal küzdenek [3].

A fogantatás ideje körül megvalósuló folsavpótlás gondolatával először Czeizel Endre és Dudás István kezdett foglalkozni 1992-ben [3]. Az európaiak által fogyasztott átlagos folsavmennyiség ekkoriban 250 µg volt, tehát nem érte el a velőcsőzáródási rendellenességek megelőzését célzó 400 µg-os szintet [31, 32]. Annak érdekében, hogy a lakosság szabályozott keretek között, egyenlő mértékben részesülhessen a vitaminból, szükségessé vált a kukorica- és búzaliszt folsavval történő dúsítása [1, 33]. Az intézkedés először az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában került bevezetésre 1998-ban, amihez a későbbiekben több mint 60 ország csatlakozott [32]. A vitamin pótlásának fontosságával kapcsolatban a hangsúly az újszülöttek védelme mellett az időskori degeneratív megbetegedések, daganatok, szívbetegségek, stroke és megaloblastos anaemia megelőzésén volt [34].

Európában az intézkedés nem terjedt el, ami főként a vitamin tumorprogresszióban betöltött feltételezett szerepétől való félelemnek volt tulajdonítható [1, 5]. Habár, ahogyan a későbbiekben is ismertetni fogjuk, a folsav a karcinogenezis szempontjából kétélű kardnak tekinthető, pótlásával az Egyesült Államokban többek között a vastagbélrák és a gyermekkori neuroblastoma incidenciáját is sikerült csökkenteni [1, 35].

A spina bifida és az anencephalia előfordulása az Egyesült Államokban az intézkedést követően 20–50%-kal csökkent, ami hozzávetőlegesen évi 1000 megelőzött esetnek volt megfeleltethető. Továbbá a dúsítást követően évente 31 000-rel csökkent a stroke-ból, és 17 000-rel a szívinfarktusból eredeztethető halálesetek száma, ami azt bizonyította, hogy a folsavpótlás hatása ezen a téren ötvenszer nagyobb jelentőségű volt, mint a velőcsőzáródási rendellenességek tekintetében [2].

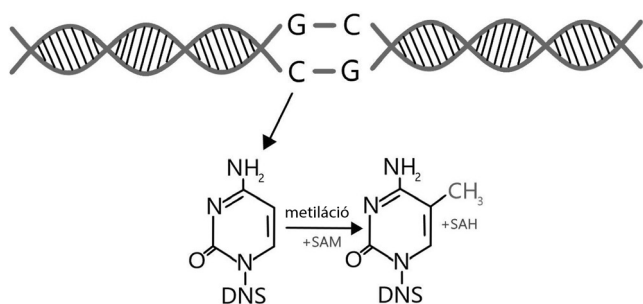
1998-ban egy időre Magyarországon is megkezdtek a lakosság folsavval történő ellátását, amelyet liszt helyett élesztőhöz adtak a mennyiség pontosabb követhetősége érdekében [1, 33]. Emellett a kenyér B₁₂- és B₆-vitamin-tartalmát is pótolták, hogy megelőzhessék a vészes vészeségység és a magas homociszteinszint kialakulását. Így 200 g kenyér a fogyasztó számára 200 µg B₉-, 1 µg B₁₂- és 1080 µg B₆-vitamin-bevitelt biztosított [36].

Hazánkban a dúsítás nem volt kötelező, ugyanis a vásárlók számára adott volt a választási lehetőség a különféle pékárukból. A kezdeményezés kezdetben sikeresnek bizonyult, később azonban nem kapott hivatalos támogatást [33].

A folát kapcsolata a karcinogenezissel

Az epigenetikai folyamatok közül emlősökben az egyik leginkább kutatott terület a DNS-metiláció [37], amely a leggyakrabban a CpG-helyeken valósul meg, tehát olyan citozinokat érint, amelyeket guanin követ a bázis-sorrendben. Ennek során a DNS-metil-transzferáz (DNMT) enzim a pirimidingyűrű 5. szénatomján található hidrogénatomot metilcsoportra cseréli ki [38, 39] (5. ábra).

A metiláció szerepet játszik a kromoszóma integritásának fenntartásában, a rekombinációs folyamatok szabályozásában, és feltehetően a „parazita” DNS-szekvenciák (például retrovirális elemek) elleni védekezésben is [39]. Hatására tömör kromatinstruktúra jöhet létre, valamint gátlódhat a transzkripció faktorok promóterhez történő kötődése [38, 40]. Az ilyenfajta transzkripció inaktiváció a sejtosztódást, -differenciációt és apoptózist szabályozó tumorszuppresszor géneket is érintheti, ami daganatok kialakulásához vezethet [41, 42]. Emellett a CpG-szigetek metilált citozinja jelentős mutációs helynek tekinthető, ugyanis enzimatis vagy spontán bekövetkező dezamináció hatására timinné alakulhat [41, 43], ami a csírvonal-pontmutációk több mint egyharmadát és számos rosszindulatú daganathoz vezető szomatikus mutációért tehető felelőssé [44]. A DNS hipometilációja ezzel szemben genomális instabilitáshoz és az onkogének megnövekedett expressziójához vezet, ami növekedést serkentő jelek hiányában is folyamatos sejtosztódást okozhat [41].



5. ábra

DNS-metiláció a CpG-helyeken

A DNS-metiláció folyamata során olyan citozinok pirimidingyűrűjének 5. szénatomja metilálódik, amelyeket guanin követ a bázis-sorrendben (CpG-helyek). Ebben a DNS-metil-transzferáz (DNMT) enzim által katalizált folyamatban a metilcsoportot az S-adenozil-metionin (SAM) szolgáltatja, miközben S-adenozil-homociszteinné (SAH) alakul [13, 39]. A kép forrása: *Wilman és mtsai* alapján, újraserkesztve [56]

CpG = citozin-foszfát-guanin; DNS = dezoxiribonukleinsav; SAH = S-adenozil-homocisztein; SAM = S-adenozil-metionin

Az öregedés és az öregedéssel összefüggő kórképek, például egyes daganatos megbetegedések esetében általánosan megfigyelt jelenség a genomális hipometiláció és a promóterekre specifikus hipermetiláció kialakulása [39]. Steve Horvath 353 CpG-dinukleotid alapján alkotott meg egy epigenetikai órát, amely alapján bebizonyosodott, hogy a DNS-metilációs életkor a daganatban átlagosan 36 évvel tolódik el az egészséges szövethez képest [45]. Ezek az epigenetikai módosulások a karcinogenezisnek nem csupán következményei, hanem kiváltó okai is lehetnek, ugyanis egészséges sejtekben már a daganatos átalakulást megelőzően is megfigyelhetők [41], valamint a progresszió csaknem minden lépésében jelen vannak [40].

A nutriepigenomika kiemelten foglalkozik a táplálkozás DNS-metilációra kifejtett hatásával [46]. Állatkísérletek eredményei bizonyítják, hogy a metildonor molekulákban szegény étrend növeli bizonyos daganatok előfordulásának valószínűségét azáltal, hogy hipometilációt idéz elő a tumor megjelenése előtt [41, 47]. A folyamat emellett genetikai változásokhoz, többek között az uracil DNS-be történő hibás beépüléséhez vezethet, ami pontmutációk, valamint kromoszómatörések bekövetkezését is elősegítheti [16]. A folsavpótlás azonban a daganat megelőzésének eredményes módja lehet [46, 48]. Ezt bizonyítja az a kutatási eredmény is, amely 20–40%-os csökkenésről számol be a colorectalis-adenoma vagy -carcinoma kialakulási kockázata esetén azoknál a személyeknél, akik megfelelő mennyiségű folsavat fogyasztanak, vagy magas plazmafolsavszinttel rendelkeznek [46].

A pótlás idejének megválasztása rendkívül nagy jelentőséggel bír, míg ugyanis egészséges szövetekben a daganatos átalakulást megelőzően jótékony hatású, addig a már fennálló rákelőző állapot progresszióját elősegíti [49]. Ez feltehetően a folátnak a DNS-metilációban és a nukleotidszintézisben betöltött együttes szerepével magyarázható [50]. A vastagbél daganatait véve további példaként, megfigyelhető, hogy az ép hámsejtekben a foláthiány globális DNS-hipometiláció előidézésével genomális instabilitáshoz vezet. Ellenben a daganatos sejtekben, ahol az osztódás felgyorsult ütemben történik, a DNS-szintézis zavara, valamint a tumorszuppresszor gének promóterének hipometilálása a tumor növekedésének lassulását eredményezi [48]. A vitamin pótlása ugyanezek az útvonalakon az egészséges és a tumoros sejtekben is a felsoroltakkal ellentétes folyamatokat indít el [1].

Az alkalmazott folsavmennyiség megválasztása szintén fontos, amelyről az eddig közölt eredmények nem egységesek [49]. Mérsékelt fokú pótlása csökkenti a bélrendszeri daganatok előfordulását, nagy mennyiségben történő alkalmazása azonban nem feltétlenül kedvező. Ezáltal egy olyan parabolikus függvény rajzolható fel, amely az alacsony és magas folsavbeviteli értékek mellett emelkedett incidenciát mutat [32]. A különböző szérumbólát-szintek még a referenciatartományon belül is befolyásolják a daganatok előfordulását. Azoknál a személyeknél,

1. táblázat | A referenciatartományba eső szérumpfólatszint hatása a vastagbélrák kialakulására

| Szérumpfólatszint (nmol/l) | Esélyhányados | 95%-os konfidencia-intervallum |
|----------------------------|---------------|--------------------------------|
| ≤12,23 | 1,00 | – |
| 12,24–19,25 | 0,66 | 0,38–1,17 |
| 19,26–31,03 | 0,60 | 0,34–1,06 |
| ≥31,04 | 0,46 | 0,25–0,85 |
| p-érték | 0,01 | |

akiknél ez az érték az egészséges tartomány felső határán van (≥31,04 nmol/l), a vastagbélrák kialakulásának veszélye megközelítőleg feleakkora, mint az alacsonyabb értékkel rendelkezők esetében (≤12,23 nmol/l) [51] (1. táblázat).

A folátmetabolizmus gyógyszeres befolyásolása

Egy amerikai patológus, Sidney Farber a folsav tumorregressziót előidéző hatását bizonyító állatkísérletekre támaszkodva előrehaladott rákos betegeknél kezdte alkalmazni a folsavterápiát [52, 53]. A várakozásokkal ellentétben azonban azt tapasztalta, hogy leukaemiások esetében jelentősen felerősödött a daganatos folyamat, így felállította a „gyorsító jelenség” elméletét. Ennek kö-

vetkeztében olyan folsavantagonista, vagy más néven antifolát kemoterápiás gyógyszerek kifejlesztésére került sor, amelyek állatmodelleken alkalmazva a leukaemiás sejtek metabolizmusának meghibásodását eredményezték [53].

Aminopterin (4-aminofolsav; $C_{19}H_{20}N_8O_5$)

Elsőként egy acut leukaemiában szenvedő fiúgyermek részesülhetett az antifolátterápiában, amelynek hatására négy hónap elteltével már kitűnő egészségi állapotnak örvendett. A kezelést további 16 leukaemiás gyermekben végrehajtva, 10 esetében hasonló remissziót értek el [53].

Az alkalmazott gyógyszer, az aminopterin 1948-ban került bemutatásra a *New England Journal of Medicine* (NEJM) folyóiratban [54]. A DHFR enzim gátlása révén egyaránt megakadályozta a DNS-szintézis és a DNS-metiláció megfelelő módon történő lejátszódását [54], így a csontvelő egészséges működésének visszaállításával az addig kezelhetetlennek hitt gyermekkori acut lymphoblastos leukaemia első hatékony terápiás lehetőségévé vált [53].

Metotrexát

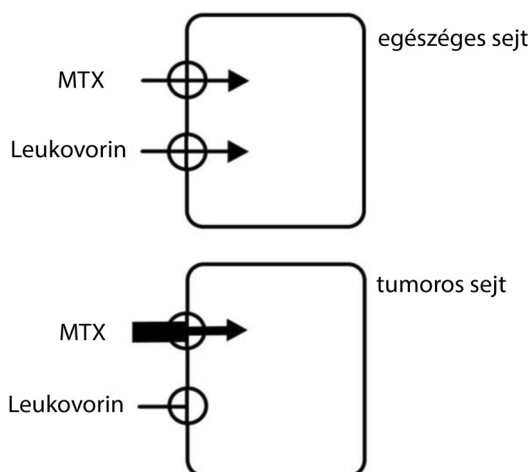
(4-amino-10-metilfolsav; $C_{20}H_{22}N_8O_5$)

Jelenleg az aminopterin helyett a hasonló funkcióval, azonban kedvezőbb terápiás indexszel rendelkező metotrexát (MTX) használatos [54, 55]. Amennyiben magas MTX-dózis mellett kis mennyiségű leukovorint (5-formil-THF; $C_{20}H_{23}N_7O_7$) alkalmaznak, szelektív tumorelles hatás érhető el. Ez azon a jelenségen alapul, amely szerint a daganatos sejtek az egészségesekkel szemben – transzportrendszerük károsodásának következtében – csak a nagy koncentrációban előforduló gyógyszerek felvételére képesek. Ezáltal a leukovorin csak az ép sejtekben képes érvényesíteni a DHFR-enzim-gátlás okozta következményekkel szembeni védőszerpét [55, 56] (6. ábra).

Trimetoprim

(2,4-diamino-5-[3,4,5-trimetoxibenzil] pirimidin; $C_{14}H_{18}N_4O_3$)

A fentebb ismertetett gyógyszerekhez hasonlóan a trimetoprim is a DHFR gátlásában játszik szerepet. Tíz-ezerszer erősebb az affinitása a bakteriális enzimhez, mint az emberéhez, így antibiotikumként használatos [57]. Gyakran alkalmazzák együtt a szulfonamidok közé sorolható szulfametoxazollal, amely a dihidrofolsav képződését a dihidropteroát-szintáz enzim gátlása által akadályozza meg [57, 58]. A kezelés szelektivitását jelentősen fokozza a tény, miszerint a baktériumok az emberi szervezettel szemben csak az önmaguk által szintetizált folátot képesek hasznosítani [58].



6. ábra | A szelektív tumorelles hatás

A szelektív tumorelles hatás az ép és a malignus sejtek transzportrendszere közötti különbségen alapul. Az egészséges sejtek ugyanis képesek az alacsony koncentrációban jelen lévő metotrexát (MTX) és a leukovorin felvételére, míg a daganatos sejtekbe ezek a gyógyszerek csak nagy mennyiség esetén juthatnak be passzív diffúzióval. Ennek következtében a nagy dózisu MTX mellett alkalmazott alacsony dózisu leukovorinkezelés lehetővé teszi, hogy csak a daganatban történjen meg a dihidrofolát-reduktáz (DHFR) enzim gátlása. A kép forrása: *Wilmanns és mtsai* alapján, újraszerkesztve [56]

DHFR = dihidrofolát-reduktáz; MTX = metotrexát

5-Fluorouracil (5-fluorouracil; $C_4H_3FN_2O_2$)

Bár az eddig bemutatott kezelőszerekkel ellentétben az 5-fluorouracil (5-FU) nem sorolható az antifolátok közé, mégis kapcsolatban áll a folátmetabolizmussal azáltal, hogy 5,10-metilén-THF jelenlétében gátolja a TS működését [59]. Szerkezete annyiban tér el az uracilétól, hogy egyik hidrogénatomja helyett fluort tartalmaz, azonban a sejtbé történő transzportja és átalakulása a nukleotidával megegyező módon történik. Fluorodezoxi-uridin-monofoszfát (FdUMP) formában kötődik az enzimhez, és megakadályozza a dUMP dTMP-tá történő átalakulását. Ezáltal képes megváltoztatni a nukleotidok normális arányát a DNS-szintézis és -javítás folyamatának elégtelenségéhez vezetve [60]. A gyógyszer TS enzimhez történő kapcsolódásának hatékonysága a 5,10-metilén-THF intracelluláris szintjének emelésével fokozható, ami leukovorin alkalmazásával érhető el [60, 61].

Következtetés és kitekintés

Ahogy közleményünkben összefoglaltuk, a folát pótlása jelentős szerepet játszik számos kórállapot megelőzésében. Szükséges mennyiségét várandós anyák számára WHO-ajánlások határozzák meg, emellett a daganatterápiában protokoll szerint használt kiegészítő kezelés.

A folát jelenléte elengedhetetlen több alapvető biokémiai folyamat lejátszódásához, ezáltal napjainkban a tudományos érdeklődés középpontjába került, és jelentősen megváltoztatta bizonyos, főként az időskorra jellemző megbetegedések patomechanizmusával kapcsolatos feltevéseinket. Az egyes klinikai és preklíniai vizsgálatok sikerei előrevetítik gyógyszerként, illetve táplálék-kiegészítőként történő eredményes bevezetését olyan kórképeknél is, amelyek esetében korábban még nem volt általánosan alkalmazott.

Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NVKP_16-1-2016-0004) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Zs. S.: A szakirodalom kutatása, válogatása, feldolgozása, a kézirat megírása. M. B., K. A., V. G., Sz. K. A., B. B. K., N. Zs. B.: A szakirodalom kutatása, feldolgozása. I. P., T. Zs.: A kézirat kritikus átolvasása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kim YI. Current status of folic acid supplementation on colorectal cancer prevention. *Curr Pharmacol Rep.* 2016; 2: 21–33.
- [2] Oakley GP Jr, Weber MB, Bell KN, et al. Scientific evidence supporting folic acid fortification of flour in Australia and New Zealand. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 838–841.
- [3] Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol.* 2001; 113: 579–589.
- [4] Institute of Medicine. (ed.) Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. National Academies Press, Washington, DC, 1998.
- [5] Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011; 3: 370–384.
- [6] Castellanos-Sinco HB, Ramos-Peñafiel CO, Santoyo-Sánchez A, et al. Megaloblastic anaemia: folic acid and vitamin B₁₂ metabolism. *Rev Med Del Hosp Gen Mex.* 2015; 78: 135–143.
- [7] Melse-Boonstra A, de Bree A, Verhoef P, et al. Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20–65 years. *J Nutr.* 2002; 132: 1307–1312.
- [8] Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28: 3–13.
- [9] Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49: 535–548.
- [10] Baggott JE, Tamura T. Folate-dependent purine nucleotide biosynthesis in humans. *Adv Nutr.* 2015; 6: 564–571.
- [11] Hardy LW, Finer-Moore JS, Montfort WR, et al. Atomic structure of thymidylate synthase: target for rational drug design. *Science* 1987; 235: 448–455.
- [12] Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999; 129: 779–782.
- [13] Marosi K, Ágota A, Végh V, et al. The role of homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase polymorphisms in the development of cardiovascular diseases and hypertension. [A homocisztein és a metiléntetrahydrofolát-reduktáz, metionin-szintáz, valamint a metionin-szintáz-reduktáz génpolimorfizmusok szerepe a cardiovascularis megbetegedésekben és a magas vérnyomás kialakulásában.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 445–453. [Hungarian]
- [14] McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B₁₂ deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull.* 2008; 29 (2_Suppl 1): S38–S51.
- [15] Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B₁₂ and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33: 34–41.
- [16] Fenech M. The role of folic acid and vitamin B₁₂ in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 2001; 475: 57–67.
- [17] World Health Organization (WHO). Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Geneva, updated 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162114/1/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf?ua=1&ua=1 [accessed: March 14, 2019].
- [18] Czizel E, Tímár L, Botto L. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism (C677T) in the Hungarian population. [A metiléntetrahydrofolát-reduktáz (MTHFR) gén polimorfizmusának (C677T) magyarországi gyakorisága.] *Orv Hetil.* 2001; 142: 1227–1229. [Hungarian]
- [19] Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 75–81.
- [20] Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene* 2014; 533: 11–20.
- [21] Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 225–238.
- [22] Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Schafer AI. (eds.) *Goldman's Cecil Medicine.* Elsevier W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 2012; pp. 1075–1083.
- [23] Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000; 71: 121–138.

- [24] Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 801–805.
- [25] Somekawa Y, Kobayashi K, Tomura S, et al. Effects of hormone replacement therapy and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism on plasma folate and homocysteine levels in postmenopausal Japanese women. *Fertil Steril.* 2002; 77: 481–486.
- [26] Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306: 1645–1648.
- [27] Lohner S, Fekete K, Berti C, et al. Effect of folate supplementation on folate status and health outcomes in infants, children and adolescents: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr.* 2012; 63: 1014–1020.
- [28] Wu A, Chanarin I, Slavin G, et al. Folate deficiency in the alcoholic – its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol.* 1975; 29: 469–478.
- [29] Eichner ER, Hillman RS. Effect of alcohol on serum folate level. *J Clin Invest.* 1973; 52: 584–591.
- [30] Medscape. Folate (folic acid) reference range. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2085523-overview> [accessed: November 20, 2018].
- [31] Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1233–1238.
- [32] Jägerstad M. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 1007–1012.
- [33] Czeizel AE, Kökény M. Bread is fortified with folic acid in Hungary. *BMJ* 2002; 325: 391.
- [34] Wynn M, Wynn A. Fortification of grain products with folate: should Britain follow the American example? *Nutr Health* 1998; 12: 147–161.
- [35] French AE, Grant R, Weitzman S, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74: 288–294.
- [36] Czeizel AE, Merhala Z. Bread fortification with folic acid, vitamin B₁₂, and vitamin B₆ in Hungary. *Lancet* 1998; 352: 1225.
- [37] Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet.* 2010; 70: 27–56.
- [38] Tulassay Zs. (ed.) The prevention and treatment of colorectal carcinoma. [A vastagbélrák megelőzése és kezelése.] Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2004. [Hungarian]
- [39] Szigeti KA, Galamb O, Kalmár A, et al. Role and alterations of DNA methylation during the aging and cancer. [A DNS-metiláció szerepe és megváltozása az öregedés és a daganatos betegségek kialakulása során.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 3–15. [Hungarian]
- [40] Ashktorab H, Brim H. DNA methylation and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014; 10: 425–430.
- [41] Pufulete M, Emery PW, Sanders TAB. Folate, DNA methylation and colo-rectal cancer. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 437–445.
- [42] Patai ÁV, Válcz G, Hollósi P, et al. Comprehensive DNA methylation analysis reveals a common ten-gene methylation signature in colorectal adenomas and carcinomas. *PLoS ONE* 2015; 10: e0133836.
- [43] Molnár B, Galamb O, Péterfia B, et al. Gene promoter and exon DNA methylation changes in colon cancer development – mRNA expression and tumor mutation alterations. *BMC Cancer* 2018; 18: 695.
- [44] Fryxell KJ, Moon WJ. CpG mutation rates in the human genome are highly dependent on local GC content. *Mol Biol Evol.* 2005; 22: 650–658.
- [45] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013; 14: 3156.
- [46] Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 511–519.
- [47] Pufulete M, Al-Ghnam R, Khushal A, et al. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gut* 2005; 54: 648–653.
- [48] Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 267–292.
- [49] Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 189–193.
- [50] Farias N, Ho N, Butler S, et al. The effects of folic acid on global DNA methylation and colonosphere formation in colon cancer cell lines. *J Nutr Biochem.* 2015; 26: 818–826.
- [51] Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1917–1922.
- [52] Leuchtenberger C, Lewisohn R, Laszlo D, et al. “Folic acid” a tumor growth inhibitor. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1944; 55: 204–205.
- [53] Spain PD, Kadan-Lottick N. Observations of unprecedented remissions following novel treatment for acute leukemia in children in 1948. *J R Soc Med.* 2012; 105: 177–181.
- [54] Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The antifolates. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26: 629–648.
- [55] Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016; 21: 1471–1482.
- [56] Wilmanns W, Sauer H, Schalhorn A. Biochemical control of high-dose methotrexate/leucovorin rescue therapy. *Recent Results Cancer Res.* 1980; 74: 42–49.
- [57] Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, et al. Trimethoprim: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use in urinary tract infections. *Drugs* 1982; 23: 405–430.
- [58] Sköld O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resist Updat.* 2000; 3: 155–160.
- [59] Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1653–1664.
- [60] Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330–338.
- [61] Arbuck SG. Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63(6 Suppl): 1036–1044.

(Zsigrai Sára dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: zsigrai.sara@gmail.com)