

# A homocisztein és a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz, metionin-szintáz, valamint a metionin-szintáz-reduktáz génpolimorfizmusok szerepe a cardiovascularis megbetegedésekben és a magas vérnyomás kialakulásában

Marosi Krisztina<sup>1</sup> ■ Ágota Annamária<sup>1</sup>  
 Végh Veronika<sup>1</sup> ■ Joó József Gábor dr.<sup>2, 5</sup> ■ Langmár Zoltán dr.<sup>3</sup>  
 †Kriszbacher Ildikó dr.<sup>4</sup> ■ Nagy Zsolt B. dr.<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>NAGY GÉN Diagnosztikai és Kutatási Kft., Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Zirc Városi Erzsébet Kórház, Rendelőintézet, Zirc

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Pécs

<sup>5</sup>Genetikával az Egészségért Egyesület, Budapest

A szív-ér rendszeri megbetegedések világszerte a leggyakoribb halálozási okok közé tartoznak. Az utóbbi évek tudományos eredményei arra utalnak, hogy a hyperhomocystinaemia a szív-ér rendszeri betegségek egyik jelentős kockázati tényezője. A homocisztein és a folsav metabolizmusát befolyásoló gének közül a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) polimorfizmusai – az MTHFR C677T és az MTHFR A1298C – összefüggésbe hozhatóak a cardiovascularis betegségekkel. A magas vérnyomás kialakulásában az MTHFR C677T polimorfizmusa is hajlamosító tényező lehet. Nem egyértelmű ugyanakkor az összefüggés a hyperhomocystinaemia és az MTHFR említett génvariánsai között. A legújabb kutatási eredmények szerint az 5-metil-tetrahidrofolát (5-MTHF) is befolyásolja az endothelfunkciókat. Így valószínűsíthető, hogy az MTHFR polimorfizmusai a homociszteintől függetlenül is hajlamosítanak a magas vérnyomásra és a szív-ér rendszeri megbetegedések kialakulására. Ennek tükrében kiemelkedő fontosságú lehet a folsavanyagcserében részt vevő génpolimorfizmusok és a cardiovascularis kockázati tényezők közötti kapcsolat vizsgálata és a molekuláris patomechanizmusok feltárása. *Orv. Hetil.*, 2012, *153*, 445–453.

**Kulcsszavak:** cardiovascularis, homocisztein, MTHFR, MTR, MTRR

## The role of homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase polymorphisms in the development of cardiovascular diseases and hypertension

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading causes of death in the developed countries. Elevated homocysteine level is as an independent risk factor of CVDs. The C677T and A1298C variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) have been shown to influence folate and homocysteine metabolisms. However, the relationship between MTHFR polymorphisms and hyperhomocysteinemia has not been well established yet. The gene variants were also reported to be associated with CVDs. In addition, the C677T polymorphisms may play a role in the devel-

opment of hypertension. Recent research evidence has suggested that MTHFR variants might be independently linked to CVDs and hypertension, because of the involvement of the MTHFR enzyme product (5-methyl-tetrahydrofolate /5-MTHF) in the regulation of endothelial functions. Further research is required to investigate the association between gene polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and CVDs, and to identify the possible role of the relevant gene variants in the molecular pathogenesis of hyperhomocysteinemia. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 445–453.

**Keywords:** cardiovascular diseases, homocysteine, MTHFR, MTR, MTRR

(Beérkezett: 2012. január 18.; elfogadva: 2012. február 9.)

### Rövidítések

5-MTHF = 5-metil-tetrahydrofolát; 5-10 MTHF = 5-10 metilén-tetrahydrofolát; AHCY = adenzil-homociszteinhidroláz; BHMT = betain-homocisztein-metiltransferáz; BH4 = tetrahydrobiopterin; C = cisztationáz; CBS = cisztationin- $\beta$ -szintetáz; DHFR = dihidrofolát-reduktáz; eNOS = endothelialis nitrogén-oxid-szintetáz; MAT = metionin-adenziltransferáz; MT = metiltransferáz; MTR = metionin-szintáz; MTRR = metionin-szintáz-reduktáz; MTHFD = metilén-tetrahydrofolát-dehidrogenáz; MTHFR = metilén-tetrahydrofolát-reduktáz; NOS = nitrogén-oxid-szintetáz; SAH = S-adenzil-homocisztein; SAM = S-adenzil-metionin; SHMT = szerin-hidroximetiltransferáz; SNP = single nucleotide polymorphisms; tHcy = teljes homocisztein; THF = tetrahydrofolát; TYMS = timidilát-szintetáz

A szív- és érrendszeri betegségek a világ fejlett országaiban vezető halálozási oknak számítanak. A cardiovascularis megbetegedések közé súlyos kórképek tartoznak, amelyek a környezeti és örökletes tényezők együttes hatásaként alakulnak ki.

Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy az ismert kockázati tényezők (például magas koleszterinszint) mellett a vérplazma magas homociszteinkoncentrációja is szív-ér rendszeri károsodásokhoz vezethet. Az atheroscleroticus koszorúérbetegek 30%-ában, a perifériás vascularis megbetegedésben szenvedők 28%-ában, míg a cerebrovascularis betegségekben szenvedők 42%-ában mutattak ki kórosan magas homociszteinszintet a vérben [1]. A hyperhomocystinaemia hátterében külső – elsősorban táplálkozási – tényezők és a folsavanyagcseré enzimeit érintő mutációk, illetve génpolimorfizmusok állhatnak.

A szakirodalmat áttekintő közleményünk célja a hyperhomocystinaemia és a releváns genetikai markerek cardiovascularis megbetegedésekben betöltött szerepének bemutatása.

Összefoglalónkban külön figyelmet fordítunk a magas vérnyomás és a fentebb említett tényezők kapcsolatának tárgyalására is. A hipertenzió háromszorosára növeli a cardiovascularis betegségek kockázatát [2], továbbá a stroke egyik jelentős előrejelzője [3], ám pontos patofiziológiája jelenleg még nem tisztázott; az esetek

túlnyomó részében több tényező együtthatása okozza a kialakulását. A megelőzés szempontjából kiemelt jelentőségű lehet a hyperhomocystinaemia és a genetikai hajlamosító tényezők szerepének tisztázása.

### Metionin/homocisztein és folsavanyagcseré

A homocisztein a szervezetben a metionin metabolizmusa során képződik. A metionin kéntartalmú esszenciális aminosav, a szervezet egyik legfontosabb metilforrása. Aktivált formája az S-adenzil-metionin (SAM), amely univerzális metilcsoportdonor;  $-\text{CH}_3$ -csoportot szolgáltat a DNS, az RNS, a hormonok, a lipidek és a neurotranszmitterek számára. A SAM demetilációja során S-adenzil-homocisztein keletkezik (SAH), amelynek hidrolizációja homocisztein képződéséhez vezet. A homocisztein eliminációja két úton valósul meg, remetiláció, illetve transzszulfuriláció révén. A transzszulfuriláció metionintöbblet esetén döntően a májban és a vesében megy végbe. A folyamat első lépéseként a homociszteinből cisztationin keletkezik. A reakciót a cisztationin- $\beta$ -szintetáz enzim (CBS) katalizálja a  $\text{B}_6$ -vitamin aktív formájának – a piridoxal-5-foszfátnak – a jelenlétében. A cisztationin hidrolizációját egy ugyancsak  $\text{B}_6$ -vitamin-dependens enzim, a gamma-cisztationáz végzi, amelynek eredményeképp  $\alpha$ -ketobutirát és cisztein képződik. A feleslegben lévő cisztein taurinná, illetve szerves szulfáttá oxidálódik.

A homocisztein remetilációját a metionin-szintáz (MTR) enzim végzi, amelynek aktivátora a metionin-szintáz-reduktáz enzim (MTRR). Az enzimatis reakcióhoz biológiailag aktív folsav, az 5-metil-tetrahydrofolát (5-MTHF), valamint a  $\text{B}_{12}$ -vitamin aktív formája, a metilkobalamin-kofaktor szükséges. Az 5-MTHF 5–10 metilén-tetrahydrofoláttól képződik az 5–10 metilén-tetrahydrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim által katalizált reakcióban. A májban és a vesében a remetilációhoz szükséges metilcsoportot a betain vagy a trimetilglicin biztosíthatja. A remetilációt ebben az esetben a betain-homocisztein-metiltransferáz (BHMT) végzi. A homocisztein remetiláció útján történő eliminációjához tehát biológiailag aktív folsav – az 5-MTHF –

szükséges, ezért a folsav- és a homocisztein-metionin anyagcsere között szoros összefüggés áll fenn. A folsav- és metionin/homocisztein anyagcsere lépéseit az 1. ábra szemlélteti.

## Hiperhomociszteinaemia

Ha a homocisztein eliminációja lassabb, mint produkciója a szövetekből, a vérkeringésbe jut. A homocisztein 1%-a a vérplazmában szabad redukált formában, 10–20%-a diszulfid-homocisztein és kevert diszulfid (homocisztein-cisztein) formában, míg a maradék 80–90% fehérjékhez kötődve van jelen. Gyakorlati szempontból a plazma teljes homociszteintartalma a meghatározó (tHcy). A vérplazma homociszteinszintje széles skálán változhat. Az élettani koncentrációja 5–15  $\mu\text{mol/l}$  között van (átlagosan 10–11  $\mu\text{mol/l}$ ), hyperhomocystinaemiáról 15  $\mu\text{mol/l}$  felett beszélhetünk, súlyos hyperhomocystinaemia esetén a plazma homocisztein-koncentrációja akár 100  $\mu\text{mol/l}$  felé is emelkedhet.

A magas homociszteinkoncentrációnak számos oka lehet, többek között az alacsony folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-bevitel [4], a dohányzás, a kávéfogyasztás és a mozgáshiány [5, 6]. Az életkor, valamint a nem is összefüggést mutat a plazma homociszteinkoncentrációjával [7], menopauza után gyakran lép fel hyperhomocystinaemia. Az alkoholfogyasztás is befolyásolhatja a plazmában levő homocisztein mennyiségét, a bor fogyasztása növeli, míg a sör fogyasztása csökkenti annak koncentrációját a szervezetben. (Ennek oka, hogy a sör B<sub>6</sub>- és folsavtartalma miatt preventív hatással bír [8].) Napi 800  $\mu\text{g}$  biológiailag aktív folsav bevétele 23%-kal csökkentheti a vér homociszteinszintjét [9].

A hyperhomocystinaemia legfőbb genetikai kockázati tényezőjeként az MTHFR C677T polimorfizmust jelölték meg, ám jelenleg a géntípus jelentősége a magas homociszteinszint kialakulásában még nem tisztázott.

A hyperhomocystinaemia több mechanizmuson keresztül érrendszeri károsodást idézhet elő. A homocisztein gátolja a nitrogén-oxid-szintetáz (NOS) enzimet és így a nitrogén-monoxid (NO) felszabadulását [10]. A NO értágító hatása mellett a homocisztein detoxikálásában is részt vesz élettani körülmények között. Ha a homociszteinszint túl magas, a NO nem képes teljes mértékben semlegesíteni a homociszteint, ami autooxidáció révén homocisztinné alakul. Az oxidáció során toxikus szabad gyökök keletkeznek, amelyek károsítják az endothelsejteket.

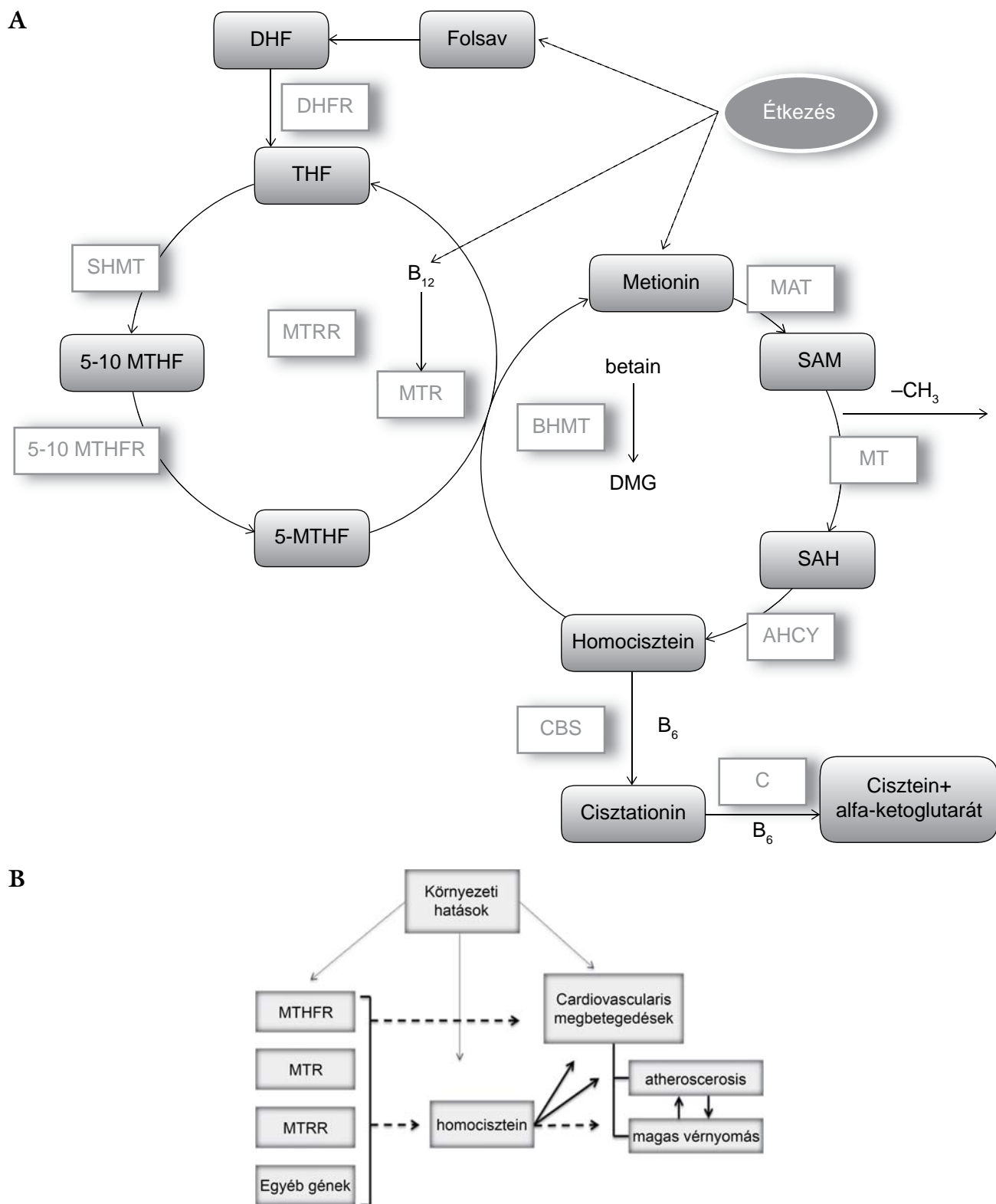
További problémát okozhat, hogy a homocisztein károsítja a természetes gyökfogó mechanizmusokat. Csökkenti a glutation-peroxidáz enzim aktivitását [11], így tehát negatívan befolyásolja a redox homeosztázist. Az oxidatív károsodáshoz a feleslegben lévő homocisztein által előidézett LDL-oxidáció is hozzájárul [12].

A homocisztein magas koncentrációja az S-adenozil-homocisztein (SAH) akkumulációjához vezet, amely a

sejtekben a metiltranszferázokat gátolja [13]. Így a homocisztein képes közvetve befolyásolni a DNS-metilációt, ami egyes gének expressziójának megváltozását eredményezheti. Fokozódhat az erek simaizomsejtjeinek proliferációja [14], valamint a kollagén szintézise [15], ami az érlumen beszűküléséhez vezethet. A hyperhomocystinaemia további kedvezőtlen hatása, hogy fokozza a trombocytadhéziót és -aggregációt, valamint a tromboxán-A<sub>2</sub> mennyiségét, így növeli a trombózis kialakulásának kockázatát [16]. Emellett gyulladási folyamatokat is elindít, fokozza az NF-kappa-B, MCP-1 és az interleukin-8 (IL-8) expresszióját a sejtekben [17]. A magas homociszteinszint tehát számos káros biológiai folyamatot indít el az érrendszerben, amelyek klinikai következményeit több tanulmányban vizsgálták az utóbbi években.

Klinikai esettanulmányok metaanalízisei arra utalnak, hogy a vérplazma megemelkedett homociszteinszintje a cardiovascularis betegségek kialakulásának független kockázati tényezője [18, 19]. Wald és mtsai [20] 16 tanulmányt (összesen 3820 fő) feldolgozó metaanalízisükben rámutattak arra, hogy a plazma homociszteinszintjének 5  $\mu\text{mol/ml}$ -rel történő növekedése 32%-kal megnöveli a szívizominfarktus kockázatát. Egy másik vizsgálat szerint a homocisztein szintjének csökkentése (folsav bevétele útján) 25%-kal mérsékli a stroke kockázatát [21]. Az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában csökkent a stroke-hoz köthető halálesetek előfordulása a fokozott folsavfogyasztás hatására [22]. Ezzel ellentétben több klinikai vizsgálatban a homocisztein szintjének csökkentésére irányuló terápia nem bizonyult hatékonynak a cardiovascularis betegségek megelőzésében [23, 24]. Az inkonzisztens szakirodalmi adatok a szív- és érrendszeri megbetegedések komplex etiológiájával magyarázhatóak. A cardiovascularis betegségek több faktorra vezethetőek vissza, így egyetlen tényező manipulálása gyakran nem mutatkozik eredményesnek.

A hipertónia és a plazma magas homociszteinszintje között sem állapítható meg egyértelmű összefüggés annak ellenére, hogy a hyperhomocystinaemia felgyorsítja az atherosclerost. A Horland Homocysteine Study során több mint 16 000 fő vizsgálatát követően lineáris korrelációt találtak a homocisztein és a vérnyomás között [25]. A Third National Health and Nutrition Examination Survey eredménye szerint pedig a magas homociszteinszint akár két-háromszorosára is megnöveli a magas vérnyomás kialakulásának kockázatát [26]. Ezzel szemben több vizsgálatban nem erősítették meg az összefüggést a homocisztein szintje és a hipertenzió között [27, 28]. A homociszteinszint és a vérnyomás összefüggésével kapcsolatos irodalmi adatok tehát ellentmondásosak, a kérdés tisztázása további kutatómunkát igényel.



**1. ábra** A metionin/homocisztein és a folsavmetabolizmus (A), valamint a folsav/homocisztein/metionin anyagcserében részt vevő MTHFR, MTR, MTRR és a homocisztein kapcsolata a szív-ér rendszeri megbetegedésekkel (B)

(A) DHF = dihidrofolát; DHFR = dihidrofolát-reduktáz; THF = tetrahidrofolát; SHMT = szerin-hidroximetiltransferáz; 5-10 MTHF = 5-10 metilén-tetrahydrofolát; 5-10 MTHFR = 5-10 metilén-tetrahydrofolát-reduktáz; 5-MTHF = 5-metil-tetrahydrofolát; MTR = metionin-szintáz; MTRR = metionin-szintáz-reduktáz; BHMT = betain-homocisztein-metiltransferáz; MAT = metionin-adenoziltransferáz; SAM = S-adenozil-metionin; MT = metiltransferáz; SAH = S-adenozil-homocisztein; AHCY = adenozil-homocisztein-hidroláz; CBS = cisztionin-β-szintetáz; C = cisztionáz

(B) A homocisztein a cardiovascularis betegségek, többek között az atherosclerosis kockázati faktora. Szerepe a magas vérnyomás kialakulásában még nem tisztázott. A folsav és a metionin anyagcsereenzimek génjeinek polimorfizmusai befolyásolhatják a plazma homociszteinszintjét, ezáltal, illetve ettől függetlenül is hajlamosíthatnak cardiovascularis megbetegedésekre

1. táblázat | Néhány szakirodalmi példa, amelyben az MTHFR-, MTR- és MTRR-polimorfizmusok és a cardiovascularis betegségek közötti korrelációt vizsgálták [41]

| Tanulmány                              | Polimorfizmus | Cardiovascularis betegség   | Korreláció<br>I = igen N = nem |
|--|---------------|-----------------------------|--------------------------------|
| <i>Jacques és mtsai (1996) [74]</i>    | MTHFR C677T   | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Girelli és mtsai (1998) [75]</i>    |               | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Brattström és mtsai (1998) [39]</i> |               | Cardiovascularis betegségek | N                              |
| <i>Inbal és mtsai (1999) [38]</i>      |               | Myocardialis infarctus      | I                              |
| <i>Salomon és mtsai (1999) [76]</i>    |               | Trombózis                   | I                              |
| <i>Cattaneo és mtsai (1999) [37]</i>   |               | Mélyvénás trombózis         | I                              |
| <i>Wald és mtsai (2002) [20]</i>       |               | Ischaemiás szívbetegség     | I                              |
| <i>Pezzini és mtsai (2005) [77]</i>    |               | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Franco és mtsai (1999) [78]</i>     |               | Vénás trombózis             | N                              |
| <i>Szczeklik és mtsai (2001) [55]</i>  | MTHFR A1298C  | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Zetterberg és mtsai (2002) [79]</i> |               | Trombózis                   | N                              |
| <i>Laraqui és mtsai (2007) [80]</i>    |               | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Hyndman és mtsai (2000) [65]</i>    | MTR A2576C    | Cardiovascularis betegségek | I                              |
| <i>Chen és mtsai (2001) [81]</i>       |               | Myocardialis infarctus      | N                              |
| <i>Chen és mtsai (2011) [82]</i>       |               | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Gaughan és mtsai (2001) [67]</i>    | MTRR A66G     | Koszorúér-betegség          | I                              |
| <i>Scazzone és mtsai (2009) [70]</i>   |               | Trombózis                   | N                              |
| <i>Chen és mtsai (2011) [82]</i>       |               | Koszorúér-betegség          | N                              |

## Cardiovascularis megbetegedésekre hajlamosító génpolimorfizmusok

Az 1990-es évektől kezdve sok tanulmányban vizsgálták a hyperhomocystinaemia genetikai hátterét; azóta több olyan, a folsav- és metionin-anyagcserét irányító gént azonosítottak, amelyek polimorfizmusai hajlamosítanak a hyperhomocystinaemiára és a szív-ér rendszeri betegségek kialakulására. A kandidáns gének közül az 5–10 metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim génpolimorfizmusai a leginkább kutatottak. Az MTHFR enzim génje a 1. kromoszóma 36.3 régiójában található [29]. A gén 2,2 kb hosszúságú, 11 exont tartalmaz. Az MTHFR leggyakoribb polimorfizmusa a gént alkotó DNS 677. bázishelyét érinti. A citozin helyére timin épülhet be, amelynek következtében az MTHFR enzimben az alanin helyére valin kerül (C677T) [30]. A TT-homozigóta-változat aktivitása 50–60%-kal alacsonyabb 37 °C-on, mint a vad típusé, heterozigotáknál (C/T) 20–30%-os aktivitáscsökkenést írtak le [31]. Az SNP következtében megváltozik a kofaktorok (FAD és B2) kötődése [32] is, ami a katalitikus aktivitás változásával jár. *Czeizel és mtsai [33]* 2001-ben mérték fel a variáns magyarországi gyakoriságát. A 677 TT-homozigóta állapot a vizsgált populáció (N = 400) 11,1%-ában, míg a heterozigóta géntípus 45,2%-ában fordult elő.

Az MTHFR enzim génpolimorfizmusa és a hyperhomocystinaemia közötti kapcsolatot számos tanulmányban vizsgálták, különösképp a cardiovascularis betegségekkel összefüggésben. *Brattström és mtsai [34]*

metaanalízise rámutatott arra, hogy a TT genotípusúaknál 25%-kal magasabb a homocisztein szintje, a CC genotípussal rendelkezőkkel összehasonlítva. Az MTHFR C677T polimorfizmusa továbbá asszociálható a szív- és érrendszeri megbetegedésekkel, mint például a koszorúér-betegséggel [35, 36], trombózissal [37], illetve a myocardialis infarctussal [38].

Ugyanakkor esettanulmányokat összefoglaló metaanalízisben ellentétes megállapításra is jutottak, nem mutattak ki kapcsolatot az érrendszeri betegségek és a TT genotípus között [39], ám fontos megjegyezni, hogy a géntípus gyakorisága populációnként eltérő lehet, így a heterogenitás befolyásolhatja a vizsgált tényezők közötti asszociációt. Például a T-allél frekvenciája afrikai populációkban 6,6–9,1%, míg Amerikában 18,9–44,9% között változik [40].

A szakirodalmi adatok közül a jelentősebbeket az 1. táblázat mutatja be [41].

*Poduri és mtsai [42]* vizsgálataiban kapcsolatot találtak az MTHFR C677T-polimorfizmus és a magas vérnyomás között. Több vizsgálati eredmény is beszámolt arról, hogy a TT genotípus frekvenciája magasabb a hipertenziós csoportokban [43, 44, 45]. A Global BPgene Consortium 34 433 főre kiterjedő tanulmányában több mint  $2,5 \times 10^6$  pontmutációt (single nucleotide polymorphisms – SNP) vizsgáltak, amelynek eredményeként nyolc, a magas vérnyomással összefüggő locus azonosítottak, amelyek közül az egyik az MTHFR génen belül található [46]. Ezzel ellentétben, néhány vizsgálatban semmilyen kapcsolatot sem találtak a vizsgált poli-

morfizmus és a magas vérnyomás között [47, 48]. Az ellentmondásos eredmények feltehetőleg azzal magyarázhatóak, hogy más faktorok befolyásolhatják, elfedhetik a polimorfizmus és a hipertenzió közötti korrelációt. Például több tanulmány talált összefüggést a polimorfizmus és a magas vérnyomás között a testtömegindex (body mass index – BMI) szabályozását követően [49]. Így tehát feltételezhető, hogy az MTHFR C677T-polimorfizmus fokozza a magas vérnyomás kockázatát. Ám ez a hatás valószínűleg független a homociszteintől. Ennek egyik magyarázata, hogy normális homociszteinkoncentráció mellett is kapcsolat mutatható ki a TT genotípus és a magas vérnyomás között. Másrészt a homociszteinszint redukálása nem jár a konzisztens vérnyomás csökkenésével [50].

A gén második leggyakoribb polimorfizmusát 1998-ban írták le [51]. A gén hét exonjában az 1298-as adenin helyére citozin épülhet be. Az A1298C-polimorfizmus bizonyítottan csökkent MTHFR-aktivitást eredményez [52], ám az aktivitáscsökkenés kevésbé hangsúlyos összehasonlítva a C677T-es változattal. Az enzimaktivitás megváltozása ellenére nem állítható egyértelműen, hogy az A1298C-polimorfizmus hyperhomocystinaemiával járna. Több vizsgálatban sem találtak asszociációt a polimorfizmus és a plazma homociszteinszintje között [53, 54]. *Szczeklik és mtsai* [55] szerint A1298C-polimorfizmus hajlamosít a cardiovascularis megbetegedésekre, de nem mutattak ki kapcsolatot a hyperhomocystinaemiával. Hazánkban *Szolnoki és mtsai* [56] a C677T- és az A1298C-polimorfizmus együttes hatását vizsgálták ischaemiás stroke-ban. Eredményeik alapján két polimorfizmus együttes előfordulása hozzájárult az ischaemiás stroke kialakulásához. A két génváltozat interakciójának szerepe a cardiovascularis betegségekben és a magas vérnyomás kialakulásában jelenleg még tisztázatlan, további vizsgálatokat igényel.

Az MTHFR enzim gén kevésbé gyakori polimorfizmusai közül a T1068C, T1178+31C és T1317C variánsainak feltételezhetően nincs klinikai jelentősége [57].

Az irodalmi adatok alapján tehát nem egyértelmű, hogy az MTHFR-polimorfizmusok a homocisztein metabolizmusának megváltoztatása miatt hajlamosítanak-e a cardiovascularis megbetegedésekre, vagy más biokémiai mechanizmus szolgálhat magyarázatul az MTHFR és a szív-ér rendszeri betegségek kapcsolatára. *Antoniades és mtsai* [57] kimutatták, hogy az MTHFR C766T genotípus és az 5-MTHF folsavmetabolit között sokkal erősebb összefüggés mutatkozik, mint a polimorfizmus és a homocisztein szintje között.

Az 5-MTHF javítja az endothelfunkciókat, mivel megakadályozza az endothelialis nitrogén-oxid-szintetáz (eNOS) kofaktorának, a tetrahidrobiopterinnek (BH4) az oxidatív degradációját [58], javítja a NO elérhetőségét és redukálja a szuperoxid képződését a humán artériákban és vénákban [59]. Az MTHFR enzim gén 677 TT genotípusa alacsonyabb vascularis 5-MTHF-szintet eredményez [59]. A T-allélt hordozó

egyéneknél ezért a folsavanyagcsere támogatása, a folsavfogyasztás fontos tényező lehet a szív-ér rendszeri betegségek prevenciójában. Azt is fontos megjegyezni, hogy folsavfogyasztás a homocisztein szintjétől függetlenül csökkentheti a cardiovascularis betegségek kockázatát [60].

Kevés tanulmányban vizsgálták eddig a metionin-szintáz (MTR) és metionin-szintáz-reduktáz (MTRR) enzim gének polimorfizmusainak szerepét a cardiovascularis betegségek kialakulásában. A homocisztein remetilációjáért felelős MTR enzimet kódoló gén 2576-os nukleotidjánál az adenin helyére guanin épülhet be [61]. Az MTR A2576G-polimorfizmus több betegségben hajlamosító tényező lehet [62, 63], de szerepe a hyperhomocystinaemiában jelenleg még tisztázatlan. *Harmon és mtsai* [64] 627 személyen végzett vizsgálata során megállapították, hogy az A2576G génvariáns csak kismértékben járul hozzá a homociszteinszint emelkedéséhez. *Hyndman és mtsai* [65] nem mutattak ki összefüggést a homocisztein szintje és a polimorfizmus között, viszont megállapították, hogy a heterozigóták kisebb valószínűséggel betegednek meg az érrendszert érintő betegségekben, mint a GG homozigóták. *Laraqui és mtsai* vizsgálatában az MTR GG homozigóta genotípus a koszorúér-megbetegedéssel asszociált [66]. Így a polimorfizmusnak az MTHFR-hez hasonlóan szerepe lehet a szív- és érrendszeri betegségekben, de szerepe a hyperhomocystinaemiában feltehetőleg kevésbé jelentős.

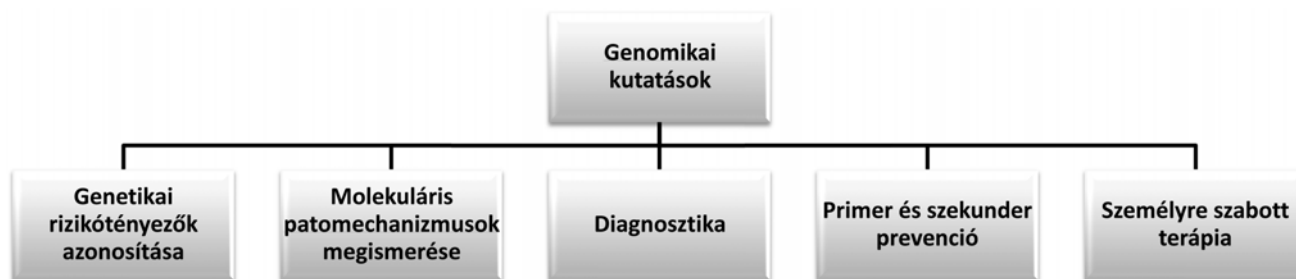
Az MTR enzim aktív formájának fenntartásáért az MTRR enzim felelős. A gén 66. bázishelyén az adenin-guanin szubstitúció 4%-kal megemelheti a coronaria-betegség kialakulásának valószínűségét egy 601 főt vizsgáló ír tanulmány szerint [67]. Az említett génváltozat szerepe a hyperhomocystinaemiában szintén kérdéses. Dél-amerikai [68] és észak-amerikai [69] populáción végzett vizsgálat alapján az MTR A66G polimorfizmus megnöveli a hyperhomocystinaemia kockázatát, ám európai népességben nem mutattak ki hasonló eredményt a kutatók [70].

Ez idáig még nem tanulmányozták sem az MTR, sem az MTRR génpolimorfizmusok és a magas vérnyomás közötti összefüggést.

A fentebb említett gének mellett többek között a cistationin- $\beta$ -szintetáz (CBS), a betain-homocisztein-metiltranszferáz (BHMT), szerin-hidroximetiltranszferáz (SHMT), timidilát-szintetáz (TYMS), metilén-tetrahidrofolát-dehidrogenáz (MTHFD) gének polimorfizmusai is befolyásolhatják a homocisztein metabolizmusát [71, 72, 73]. A felsorolt gének polimorfizmusainak klinikai relevanciáját jelenleg is vizsgálják.

## Géndiagnosztikai vonatkozások

Az elmúlt 15 évben a molekuláris genetikai módszerek fejlődésével párhuzamosan több nemzetközi cég fejlesztett ki diagnosztikai célra cardiovascularis hajlamot szűrő tesztek. A egyik legelterjedtebb diagnosztikai teszt



2. ábra | A genomikai kutatások klinikai vonatkozásai. A genomikai kutatások eredményei hozzájárulnak a betegségek molekuláris mechanizmusának megismeréséhez, a specifikus diagnosztikai és prevenciós eszközök kifejlesztéséhez és lehetővé teszik az egyénre szabott kezelési módszerek kidolgozását

az MTHFR-génpolimorfizmus kimutatására specifikus. Az MTR- és MTRR-génpolimorfizmusok kimutatása ma még nem általánosan használt, bár diagnosztikai tesztek kereskedelmi forgalomban elérhetőek. A genetikai vizsgálatokhoz kis mennyiségű biológiai minta elegendő, ami lehet szájnyálkahártya-minta vagy egy cső alvadásgátolt vér. A páciens MTHFR-génpolimorfizmusát PCR, PCR-RFLP, PCR-hibridizáció vagy real-time PCR módszerek alkalmazásával határozzák meg. A genetikai vizsgálat elvégzéséhez a páciensnek egy tájékoztató és beleegyező nyilatkozatot szükséges kitöltenie.

A géndiagnosztika és a genetikai kutatások klinikai szerepét a 2. ábra szemlélteti.

## Következtetések

A cardiovascularis megbetegedések multifaktoriálisak, etiológiájukat számos környezeti és genetikai tényező, illetve azok interakciója befolyásolhatja. A folsav- és metionin-anyagcserét érintő faktorok megváltoztathatják a funkcionális folsavmetabolitok és a homocisztein koncentrációját a vérplazmában. Ennek eredményeképpen olyan biokémiai kaszkádok aktiválódhatnak, amelyek megnövelik a szív-ér rendszeri betegségek, mint például az atherosclerosis és a magas vérnyomás fellépésének valószínűségét.

A hyperhomocystinaemiát a cardiovascularis betegségek független kockázati faktoraként tartják számon, ám szerepe a magas vérnyomás betegség kialakulásában még nem tisztázott. A homocisztein mennyiségét szerzett és örökletes tényezők határozzák meg. A genetikai faktorok közül az MTHFR gén polimorfizmusai állnak a kutatások középpontjában, de feltehetőleg más gének is kockázati tényezői lehetnek a magas homociszteinszintnek. Jelenleg még nem ismert, hogy a kandidáns gének milyen mértékben járulnak hozzá a hyperhomocystinaemia kialakulásához.

Az MTHFR-, MTR- és MTRR-polimorfizmusok klinikai relevanciája jelentős lehet az irodalmi adatok alapján, ám az egyes génvariációk következtében fellépő molekuláris változások megismerése még folyamatban van. Az említett polimorfizmusok együttes jelenlétének hatása, illetve a környezet-gén interakciók is további vizsgálatok tárgyát képezik.

További kutatómunkát igényel az egyes génpolimorfizmusok szerepének tisztázása a magas vérnyomás kialakulásában. A hipertenzióra hajlamosító genetikai tényezők megismerésével lehetőség nyílna a szív-ér rendszert érintő betegségek egyik fontos kockázati tényezőjének korai prognózisára és megelőzésére.

Összefoglalva: A folsav- és a homocisztein-anyagcserével összefüggő tényezők szélesebb körű ismerete segítséget nyújthat a prevencióban és a specifikusabb terápiás módszerek kidolgozásában.

## Irodalom

- [1] Clarke, R., Daly, L., Robinson, K., et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1149–1455.
- [2] Wang, W., Lee, E. T., Fabsitz, R. R., et al.: A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 2006, 47, 403–409.
- [3] Ando, K., Fujita, T.: Control of morning blood pressure: the best preventive strategy against stroke. *Hypertens. Res.*, 2006, 29, 555–556.
- [4] Selhub, J., Jacques, P. F., Wilson, P. W., et al.: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993, 270, 2693–2698.
- [5] Refsum, H., Ueland, P. M., Nygård, O., et al.: Homocysteine and cardiovascular disease. *Review. Annu. Rev. Med.*, 1998, 49, 31–62.
- [6] Nygård, O., Refsum, H., Ueland, P. M., et al.: Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67, 263–270.
- [7] Ueland, P. M., Nygård, O., Vollset, S. E., et al.: The Hordaland Homocysteine Studies. *Lipids*, 2001, 36 (Suppl.), S33–S39.
- [8] Van der Gaag, M. S., Ubbink, J. B., Sillanaukee, P., et al.: Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet*, 2000, 355, 1522.
- [9] Ubbink, J. B., Vermaak, W. J., van der Merwe, A., et al.: Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J. Nutr.*, 1994, 124, 1927–1933.
- [10] Kanani, P. M., Sinkey, C. A., Browning, R. L., et al.: Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation*, 1999, 100, 1161–1168.
- [11] Upchurch, G. R., Jr., Welch, G. N., Fabian, A. J., et al.: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 17012–17017.
- [12] Sainani, G. S., Sainani, R.: Homocysteine and its role in the pathogenesis of atherosclerotic vascular disease. *J. Assoc. Physicians India*, 2002, 50 (Suppl.), 16–23.

- [13] Perna, A. F., Ingrosso, D., De Santo, N. G.: Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids*, 2003, 25, 409–417.
- [14] Tsai, J. C., Perrella, M. A., Yoshizumi, M., et al.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 6369–6373.
- [15] Majors, A. K., Sengupta, S., Jacobsen, D. W., et al.: Upregulation of smooth muscle cell collagen production by homocysteine-insight into the pathogenesis of homocystinuria. *Mol. Genet. Metab.*, 2002, 76, 92–99.
- [16] Durand, P., Lussier-Cacan, S., Blache, D.: Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J.*, 1997, 11, 1157–1168.
- [17] Poddar, R., Sivasubramanian, N., DiBello, P. M., et al.: Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation*, 2001, 103, 2717–2723.
- [18] Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., et al.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274, 1049–1057.
- [19] *Homocysteine Studies Collaboration*: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288, 2015–2022.
- [20] Wald, D. S., Law, M., Morris, J. K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, 325, 1202.
- [21] Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369, 1876–1882.
- [22] Yang, Q., Botto, L. D., Erickson, J. D., et al.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006, 113, 1335–1343.
- [23] Bona, K. H., Njolstad, I., Ueland, P. M., et al.: *NORVIT Trial Investigators*: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1578–1588.
- [24] Lonn, E., Yusuf, S., Arnold, M. J., et al.: *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators*: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1567–1577.
- [25] Nygård, O., Vollset, S. E., Refsum, H., et al.: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 1995, 274, 1526–1533.
- [26] Lim, U., Cassano, P. A.: Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 156, 1105–1113.
- [27] Sundström, J., Sullivan, L., D'Agostino, R. B., et al.: Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 2003, 42, 1100–1105.
- [28] Jacques, P. F., Bostom, A. G., Wilson, P. W., et al.: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 613–621.
- [29] Goyette, P., Pai, A., Milos, R., et al.: Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm. Genome*, 1998, 9, 652–656.
- [30] Kang, S. S., Zhou, J., Wong, P. W., et al.: Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am. J. Hum. Genet.*, 1988, 43, 414–421.
- [31] Kang, S. S., Wong, P. W., Susmano, A., et al.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, 48, 536–545.
- [32] Guenther, B. D., Sheppard, C. A., Tran, P., et al.: The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat. Struct. Biol.*, 1999, 6, 359–365.
- [33] Czeizel, 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]
- [34] Brattström, L., Wilcken, D. E., Obrvik, J., et al.: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*, 1998, 98, 2520–2526.
- [35] Li, Y. Y.: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population: a meta-analysis. *Metabolism*, 2011. [Epub ahead of print.]
- [36] Güvelli, D., Martinelli, N., Pizzolo, F., et al.: The interaction between MTHFR 677 C→T genotype and folate status is a determinant of coronary atherosclerosis risk. *J. Nutr.*, 2003, 133, 1281–1285.
- [37] Cattaneo, M., Chantarangkul, V., Taioli, E., et al.: The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb. Res.*, 1999, 93, 1–8.
- [38] Inbal, A., Freimark, D., Modan, B., et al.: Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood*, 1999, 93, 2186–2190.
- [39] Brattström, L., Wilcken, D. E., Obrvik, J., et al.: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*, 1998, 98, 2520–2526.
- [40] Schneider, J. A., Rees, D. C., Liu, Y. T., et al.: Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 1258–1260.
- [41] Trabetti, E.: Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *Review. J. Appl. Genet.*, 2008, 49, 267–822.
- [42] Poduri, A., Kumari, S., Jain, S., et al.: A case-control study of the association between the MTHFR gene and essential hypertension in Asian Indians. *J. Hum. Hypertens.*, 2009, 23, 140–142.
- [43] Heux, S., Morin, F., Lea, R. A., et al.: The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens. Res.*, 2004, 27, 663–667.
- [44] Jiang, S., Hsu, Y. H., Niu, T., et al.: A common haplotype on methylenetetrahydrofolate reductase gene modifies the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on blood pressure in essential hypertension patients – a family-based association study. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2005, 27, 509–521.
- [45] Qian, X., Lu, Z., Tan, M., et al.: A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007, 15, 1239–1245.
- [46] Newton-Cheh, C., Johnson, T., Gateva, V., et al.: Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat. Genet.*, 2009, 41, 666–676.
- [47] Guillén, M., Corella, D., Portolés, O., et al.: Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C >T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *Eur. J. Epidemiol.*, 2001, 17, 255–261.
- [48] Benes, P., Kanková, K., Muzík, J., et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, type II diabetes mellitus, coronary artery disease, and essential hypertension in the Czech population. *Mol. Genet. Metab.*, 2001, 73, 188–195.
- [49] Fridman, O., Porcile, R., Vanasco, V., et al.: Study on homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) in a population of Buenos Aires City. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2008, 30, 574–584.
- [50] Wilson, C. P., McNulty, H., Scott, J. M., et al.: Postgraduate symposium: The MTHFR C677T polymorphism, B-vitamins and blood pressure. *Proc. Nutr. Soc.*, 2010, 69, 156–165.



- [51] *Van der Put, N. M., Gabreëls, F., Stevens, E. M., et al.*: A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 1044–1051.
- [52] *Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., et al.*: A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol. Genet. Metab.*, 1998, 64, 169–172.
- [53] *Friso, S., Girelli, D., Trabetti, E., et al.*: A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism. *Clin. Exp. Med.*, 2002, 2, 7–12.
- [54] *Zetterberg, H., Coppola, A., D'Angelo, A., et al.*: No association between the MTHFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease. *Thromb. Res.*, 2002, 108, 127–131.
- [55] *Szczeklik, A., Sanak, M., Jankowski, M., et al.*: Mutation A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase: risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *Am. J. Med. Genet.*, 2001, 101, 36–39.
- [56] *Szolnoki, Z., Somogyvári, F., Szabó, M., et al.*: Interactions between the MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in ischaemic stroke. [A metiléntetrahidrofolsav-reduktáz gén C677T-és A1298C-mutációinak interakciója ischaemiás stroke-ban.] *Clin. Neurosci./Ideggy. Szle, 2006, 59, 107–112.* [Hungarian]
- [57] *Antoniades, C., Shirodaria, C., Warrick, N., et al.*: 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*, 2006, 114, 1193–1201.
- [58] *Baragetti, I., Raselli, S., Stucchi, A., et al.*: Improvement of endothelial function in uraemic patients on peritoneal dialysis: a possible role for 5-MTHF administration. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 3292–3297.
- [59] *Antoniades, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., et al.*: Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of a transient phenotype. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, 1226.
- [60] *Verhaar, M. C., Stroes, E., Rabelink, T. J.*: Folate and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 6–13.
- [61] *Leclerc, D., Campeau, E., Goyette, P., et al.*: Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, 1867–1874.
- [62] *Brandalize, A. P., Bandinelli, E., Dos Santos, P. A., et al.*: Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism as risk factors for Down syndrome offspring in Southern Brazil. *Dis. Markers*, 2010, 29, 95–101.
- [63] *Galbiatti, A. L., Ruiz, M. T., Biselli-Chicote, P. M., et al.*: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase gene polymorphism (MTR) and risk of head and neck cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010, 43, 445–450.
- [64] *Harmon, D. L., Shields, D. C., Woodside, J. V., et al.*: Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet. Epidemiol.*, 1999, 17, 298–309.
- [65] *Hyndman, M. E., Bridge, P. J., Warnica, J. W., et al.*: Effect of heterozygosity for the methionine synthase 2756 A→G mutation on the risk for recurrent cardiovascular events. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 1144–1146, A9.
- [66] *Laraqui, A., Allami, A., Carrié, A., et al.*: Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiol.*, 2006, 61, 51–61.
- [67] *Gaughan, D. J., Kluijtmans, L. A., Barbaux, S., et al.*: The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis*, 2001, 157, 451–456.
- [68] *Barbosa, P. R., Stabler, S. P., Machado, A. L., et al.*: Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008, 62, 1010–1021.
- [69] *Vinukonda, G., Shaik Mobammad, N., Md Nurul Jain, J., et al.*: Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 405, 127–131.
- [70] *Scazzone, C., Acuto, S., Guglielmini, E., et al.*: Methionine Synthase Reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related with plasma homocysteine concentration and risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.*, 2009. [Epub ahead of print.]
- [71] *Lievers, K. J., Kluijtmans, L. A., Heil, S. G., et al.*: A 31 bp VNTR in the cystathionine beta-synthase (CBS) gene is associated with reduced CBS activity and elevated post-load homocysteine levels. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, 9, 583–589.
- [72] *Heil, S. G., Lievers, K. J., Boers, G. H., et al.*: Betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT): genomic sequencing and relevance to hyperhomocysteinemia and vascular disease in humans. *Mol. Genet. Metab.*, 2000, 71, 511–519.
- [73] *Wang, L., Ke, Q., Chen, W., et al.*: Polymorphisms of MTHFD1, plasma homocysteine levels, and risk of gastric cancer in a high-risk Chinese population. *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13, 2526–2532.
- [74] *Jacques, P. F., Bostom, A. G., Williams, R. R., et al.*: Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996, 93, 7–9.
- [75] *Girelli, D., Friso, S., Trabetti, E., et al.*: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction. *Blood*, 1998, 91, 4158–4163.
- [76] *Salomon, O., Steinberg, D. M., Zivelin, A., et al.*: Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 511–518.
- [77] *Pezzini, A., Grassi, M., Del Zotto, E., et al.*: Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 2005, 36, 533–539.
- [78] *Franco, R. F., Morelli, V., Lourenço, D., et al.*: A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *Br. J. Haematol.*, 1999, 105, 556–559.
- [79] *Zetterberg, H., Rymo, L., Coppola, A., et al.*: Reply to 'MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and mutated sequences occurring in cis'. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002, 10, 579–582.
- [80] *Laraqui, A., Allami, A., Carrié, A., et al.*: Relation between plasma homocysteine, gene polymorphisms 278 E. Trabetti of homocysteine metabolism-related enzymes, and angiographically proven coronary artery disease. *Eur. J. Int. Med.*, 2007, 18, 474–483.
- [81] *Chen, J., Stampfer, M. J., Ma, J., et al.*: Influence of a methionine synthase (D919G) polymorphism on plasma homocysteine and folate levels and relation to risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2001, 154, 667–672.
- [82] *Chen, L., Liu, L., Hong, K., et al.*: Three genetic polymorphisms of homocysteine-metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: A meta-analysis based on 23 case-control studies. *DNA Cell Biol.*, 2011. [Epub ahead of print.]

(Marosi Krisztina,  
e-mail: cristina.marosi@gmail.com)