

**Kontakt:**

Tel +49 241 80 80178  
+49 241 80 84002  
Fax +49 241 80 82580  
[humangenetik@ukaachen.de](mailto:humangenetik@ukaachen.de)

## Analyse des Polymorphismus C677T im Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Gen

Der *MTHFR*-Polymorphismus C677T (p.Ala222Val) wird in vielen Laboratorien weltweit im großem Umfang untersucht, obwohl ihm nach gegenwärtiger Datenlage weder eine eindeutig nachgewiesene Rolle als genereller Risikofaktor für eine Entstehung venöser Thrombosen noch für arterielle Gefäßverschlüsse zukommt. Weiterhin konnte ein pharmokogenetischer Einfluss bezüglich des Abbaus von Methotrexats bisher nicht eindeutig belegt werden. Daher haben wir eine Untersuchung des *MTHFR*-Polymorphismus C677T (p.Ala222Val) aus unserem Leistungskatalog herausgenommen und werden unsererseits nur in wenigen Ausnahmefällen eine entsprechende Analyse veranlassen. Das möchten wir wie folgt begründen:

Das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) spielt eine Rolle beim Abbau des Homocysteins, welches ein Produkt des Methioninstoffwechsels darstellt. Der *MTHFR*-Polymorphismus C677T führt zu einer erhöhten Thermolabilität und Aktivitätsabnahme des Enzyms, die jedoch bei ausreichendem Folsäurespiegel nicht wirksam wird. Der *MTHFR*-Polymorphismus C677T stellt einen in der Normalbevölkerung sehr häufigen Polymorphismus dar, für den etwa 40-45 % aller Personen heterozygote und etwa 10-15 % aller Personen homozygote Träger sind.

Entscheidend für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist die Höhe des Homocysteinspiegels, der durch genetische Varianten im *MTHFR*-Gen nur geringgradig beeinflusst wird. Am häufigsten ist eine Homocysteinämie auf erworbene Ursachen zurückzuführen. Hierbei spielen in erster Linie die Mangelversorgung mit Vitaminen des B-Komplexes (Folat, Vitamin B12 und Vitamin B6) sowie altersabhängig physiologische Einschränkungen der renalen Ausscheidung eine Rolle (Dtsch Ärztebl 2004;101:A3101-A3105).

Genetische Studien zum *MTHFR*-Polymorphismus C677T konnten bisher insgesamt keine eindeutige oder eine allenfalls geringgradige Risikoerhöhung für die Entstehung von venösen Thrombosen (J Thromb Haemost 2005;3:292-9, Health Technol Assess 10,1-110,2006) bzw. Schlaganfällen und Herzinfarkten (Neurology 2002;59:529-36, Am Heart J 2003;146:948-57, BMJ 2005;331:1053, Circulation 2010;121:1838-47, Crit Rev Clin Lab Sci 2010;47:72-123, Stroke 2010;42:913-8) ohne gleichzeitige Homocysteinerhöhung im Blut (Circulation 2005;111:e289-e293) nachweisen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass bei ausreichender Folsäureversorgung ein thrombosesteigernder Effekt des *MTHFR*-Polymorphismus C677T nicht zum Tragen kommt.

Eine weitere mögliche Rolle des *MTHFR*-Polymorphismus C677T wird bei Therapie mit dem Wirkstoff Methotrexat diskutiert. Da Methotrexat den Folsäurestoffwechsel hemmt, wird angenommen, dass durch den zusätzlichen hemmenden Einfluss durch den *MTHFR*-Polymorphismus C677T auf den Folsäurestoffwechsel die Toxizität des Methotrexats verstärkt wird. Während sich zunächst Hinweise auf eine vermehrte Toxizität bei homozygoten Trägern des T-Allels ergaben (J Rheumatol 2009;36:539-45), konnte eine neuere Metaanalyse keinen derartigen Effekt nachweisen (Clin Drug Invest 2010;30:101-8). Nach aktueller Datenlage kommt dem *MTHFR*-Polymorphismus C677T für die Methotrexat-Therapie demnach keine klinisch relevante Bedeutung zu.

Zusammenfassend kann daher für die Einschätzung des Thromboserisikos kein Routinescreening des *MTHFR*-Polymorphismus C677T empfohlen werden (Medgen 2008;20:223-229). Erst, wenn ein erhöhter Homocysteinspiegel im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung nicht auf eine Substitution mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 anspricht, ist eine spezifische Diagnostik des Folsäure- und Vitamin-B-Stoffwechsels einschließlich des *MTHFR*-Polymorphismus indiziert (Dtsch Ärztebl 2004;101:A3101-A3105).



Die Akkreditierung gilt für den in der Urkundenanlage D-ML-13154-02-00 festgelegten Umfang.