

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – Methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR)

Laatst gewijzigd: 23 december 2020

Begrippen in de farmacogenetica

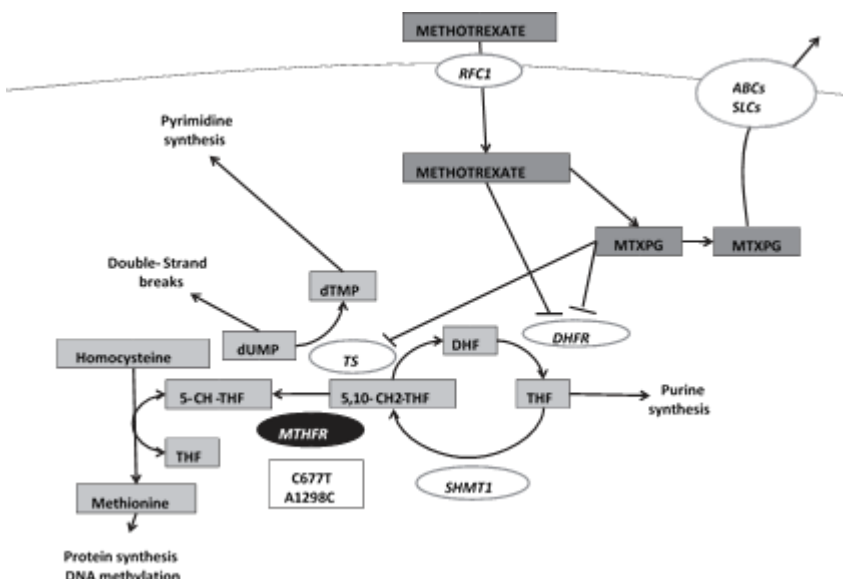
Het **genotype** is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu. Deze informatie bevindt zich in de genen, in het DNA dat bestaat uit nucleotiden. Het deel van het DNA met informatie voor één specifieke erfelijke eigenschap wordt **gen** genoemd. Het DNA is verdeeld in chromosomen die meestal in paren voorkomen. Dit betekent dat een individu van de meeste genen twee exemplaren (twee **allelen**) bezit. Elk allel is gelegen op één van de chromosomen van een chromosomenpaar.

Het **fenotype** geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Dit kan de functionaliteit van een eiwit (bijvoorbeeld het enzym of de receptor) betreffen, maar ook de verschijningsvorm van een ziekte. Het fenotype vloeit voort uit het genotype dat men bezit, de mate van expressie van het desbetreffende gen en de combinatie met omgevingsfactoren bijvoorbeeld comedicaatie, voeding en ziekte toestanden.

Van DNA dat codeert voor een eiwit kunnen variaties bestaan in de bevolking. Variaties kunnen ertoe leiden dat allelen coderen voor niet of minder actieve eiwitten. De eenvoudigste vorm van variaties zijn '**single-nucleotide polymorphisms**' (**SNP's**), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één nucleotide verschilt. Als een genvariant bij tenminste 1% van de bevolking voorkomt, spreekt men van een genetisch **polymorfisme**. **Wildtype** is de benaming voor het meest voorkomende actieve allel. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

Veranderde enzymactiviteit en klinische gevolgen

MTHFR is betrokken bij het foliumzuurmetabolisme. MTHFR zet 5,10-methyleentetrahydrofolaat om in 5-methyltetrahydrofolaat. 5,10-methyleentetrahydrofolaat is nodig voor de synthese van thymidinenucleotiden. 5-methyltetrahydrofolaat is nodig voor de omzetting van homocysteïne in methionine en daarmee voor de eiwitsynthese.



Figuur 1. Het foliumzuurmetabolisme en de invloed van methotrexaat (figuur afkomstig van Lopez-Lopez 2013).

MTXPG = gepolyglutamineerd methotrexaat, DHFR = dihydrofolaatreductase, TS = thymidilaatsynthetase, MTHFR = methyleentetrahydrofolaatreductase.

5-CH-THF = 5-methyltetrahydrofolaat, 5,10-CH₂-THF = 5,10-methyleentetrahydrofolaat, ABCs = ABC-transporters, DHF = dihydrofolaat, RFC1 = reduced folate carrier, SHMT1 = serinehydroxymethyltransferase 1, SLCs = solute carrier organic anion transporters, THF = tetrahydrofolaat.

De MTHFR-polymorfismen 677C>T en 1298A>C leiden tot een enzym met een verminderde activiteit. Voor 677C>T leidt de substitutie tot vervanging van alanine op positie 222 in het enzym door valine. Het resulterende enzym is meer thermolabiel. De enzymactiviteit is verlaagd tot 65% en 30% van de normale activiteit

in respectievelijk hetero- en homozygoten. De substitutie is geassocieerd met verhoogde plasmaconcentraties van homocysteïne.

Voor 1298A>C leidt de substitutie tot vervanging van glutaminezuur op positie 429 in het enzym door alanine. Het effect op de enzymactiviteit is kleiner dan voor het 677C>T-polymorfisme. Homozygoten van het 1298C-allel hebben 60% van de normale enzymactiviteit.

Verlaagde activiteit van het enzym MTHFR leidt tot verlaagde intracellulaire tetrahydrofolaatconcentraties.

Methotrexaat wordt in het lichaam omgezet in gepolyglutamineerd methotrexaat. Gepolyglutamineerd methotrexaat remt dihydrofolaatreductase, dat deel uitmaakt van de foliumzuurcyclus (zie figuur 1). Dihydrofolaatreductase zet dihydrofolaat om in tetrahydrofolaat, dat nodig is voor de synthese van purinenucleotiden en na omzetting in 5,10-methyleentetrahydrofolaat ook voor de synthese van thymidinenucleotiden door thymidylaat-synthetase. Gepolyglutamineerd methotrexaat remt tevens thymidylaatsynthetase direct. De toxiciteit van methotrexaat kan worden verlaagd door toediening van de tetrahydrofolaatprecursors foliumzuur of folinezuur.

Omdat zowel methotrexaat als MTHFR het foliumzuurmetabolisme beïnvloeden, zouden genvarianten die leiden tot een verminderd actief MTHFR-enzym invloed kunnen hebben op effectiviteit en toxiciteit van methotrexaat.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor MTHFR het geteste individu bezit. De MTHFR-allelen hebben een naam die bestaat uit het nucleotidenummer gevolgd door de nucleotideverandering (bijvoorbeeld 677T voor het variantallel en 677C voor het wildtype allel van het polymorfisme 677C>T).

Behalve op basis van de nucleotideverandering kunnen polymorfismen en allelen ook worden weergegeven op basis van de aminozuurverandering of op basis van rs-nummers. Omdat in de literatuur alle drie systemen voorkomen, is in tabel 1 de nomenclatuur volgens deze drie systemen weergegeven.

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste MTHFR-polymorfismen

Nucleotidepolymorfisme volgens literatuur	Nucleotidepolymorfisme volgens genome aggregation database (nummering start bij startcodon)	rs-nummer	Eiwitpolymorfisme
677C>T	665C>T	rs 1801133	Ala222Val
1298A>C	1286A>C	rs 1801131	Glu429Ala

Het polymorfisme 677C>T heeft een groter effect op de enzymactiviteit dan het polymorfisme 1298A>C. Bovendien is er een matig linkage disequilibrium waargenomen tussen beide polymorfismen. Eventuele klinische effecten van 1298A>C zijn daarom mogelijk niet onafhankelijk van de effecten van het 677C>T-polymorfisme. Om beide redenen is het polymorfisme 677C>T relevanter dan het polymorfisme 1298A>C.

Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

Gegevens over de prevalentie van de genotypes en de etnische variatie in de allelfrequentie van het belangrijkste MTHFR-polymorfisme 677C>T zijn hieronder weergegeven.

In de Kaukasische populatie is ongeveer 8-12% homozygoot voor het T-allel en ongeveer 40% heterozygoot. In Nederland is dit respectievelijk ongeveer 8 en 39-42%. Voor Nederland komt dit overeen met een allelfrequentie van 27-29%.

Voor Aziaten wordt een grote spreiding in de allelfrequentie gevonden, variërend van een factor 3 lager tot hoger dan in Nederland. Bij Afrikanen en Afro-Amerikanen is de allelfrequentie duidelijk lager dan bij Nederlanders. Gevonden genotype- en allelfrequenties per bevolkingsgroep zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

bevolkingsgroep	gebied/land	prevalentie fenotype (%)			allelfrequentie (%)
		677CC	677CT	677TT	677T
Kaukasisch		48-52	40	8-12	19-40
	Nederland	50-53	39-42	8	27-29
	Europa (zonder Finland)	50	38	12	34
	Finland	70	24	6	23
Aziatisch					9-36
	Oost-Azië	61	30	9	29

	Zuid-Azië	50	22,5	2,5	15
Afrikaans					5-9
Afrikaans- Amerikaans					11
Afrikaans/Afrikaans- Amerikaans		89	9,7	1,3	11
Latijns-Amerikaans/ Amerikaans, gemengde etniciteit		32	42	26	50
Asjkenazisch joods		32	47	21	46

Literatuur

- Goyal RK. MTHFR 677 C>T genotype and adverse outcomes in treatment of childhood ALL: is the jury in? *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:316-7.
- Lopez-Lopez E et al. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2013;13:498-506.
- Morgan MD et al. MTHFR functional genetic variation and methotrexate treatment response in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2014; 15:467-75.
- Song GG et al. Association of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms with methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33:1715-24.
- Hagleitner MM et al. The role of the MTHFR 677C>T polymorphism in methotrexate-induced liver toxicity: a meta-analysis in patients with cancer. *Pharmacogenomics J* 2014;14:115-9.
- van Ede AE et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525-30.
- Fijnheer R et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 1998;25:1737-42.
- Schneider JA et al. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* 1998;62:1258-60.
- genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.