

ФИО

Пол: Жен
Возраст: 55 лет
ИНЗ: 999999999
Дата взятия образца: 14.11.2018 09:28
Дата поступления образца: 14.11.2018 14:30
Врач: 19.11.2018 09:36
Дата печати результата: 23.04.2021 16:59

Исследование	Результат	Комментарий
МТНFR (677 C>T)	C/C	Вариант полиморфизма, предрасполагающий к нарушению фолатного цикла, не обнаружен.
МТНFR (1298 A>C)	A/A	Вариант полиморфизма, предрасполагающий к нарушению фолатного цикла, не обнаружен.
МTR (2756 A>G)	A/A	Вариант полиморфизма, предрасполагающий к нарушению фолатного цикла, не обнаружен.
МТRR (66 A>G)	G/G	Обнаружен вариант полиморфизма, предрасполагающий к нарушению фолатного цикла, в гомозиготной форме.

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта <http://www.invitro.ru/c> описанием исследования.

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

М.П. / Подпись врача

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНЗ 999999999

ФИО, 1963 г.р., обследовалась в ООО «НЕЗАВИСИМАЯ ЛАБОРАТОРИЯ «ИНВИТРО» с целью выявления генетических факторов повышенного риска развития побочных реакций при приёме метотрексата. Определение наличия полиморфизмов в генах ферментов реакций фолатного цикла (гены MTHFR, MTRR , MTR) (профиль №148 ГП).

В заключении используются следующие термины :

Гомозиготное состояние (носительство)– состояние, при котором оба гена в паре (все гены у человека парные) являются либо нормальными, либо мутантными

Гетерозиготное состояние (носительство) – состояние, когда один ген из пары нормальный, а второй – несет в себе мутацию

Метотрексат - цитостатический, противоопухолевый препарат, являющийся ингибитором синтеза фолиевой кислоты.

Пациентам с ревматоидным артритом, проходящим курс лечения метотрексатом, рекомендуется повысить потребление фолата или принимать добавки фолиевой кислоты по 1000 микрограммов в день.

Фолиевая кислота имеет важное значение для быстро делящихся клеток и тканей. Раковые клетки делятся быстро, и лекарства, которые мешают метаболизму фолатов, используются для лечения рака. Метотрексат (и аналоги триметоприм, пириметамин) часто используется для лечения рака, потому что ограничивает активность индуцируемых фолатами ферментов. Применение препаратов фолиевой кислоты в этом случае нежелательно, так как возможно снижение эффективности лечения метотрексатом. . Лейковорин (Кальция фолинат (Calcium folinate)) препарат, снижающий токсические эффекты метотрексата, при этом эффективность метотрексата не снижается.

Препараты группы метотрексата широко используются в не больших дозах для лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, бронхиальная астма, саркоидоз, первичный билиарный цирроз печени, а также воспалительных заболеваний кишечника. В этом случае возможно возникновение дефицита фолатов. Применение пищи богатой фолатами или препаратов фолиевой кислоты снижает дефицит и устраняет вероятность возникновения побочных эффектов, не снижая эффективности метотрексата.

Помимо дефицита фолиевой кислоты в организме, обусловленным недостаточным поступлением её с пищей, либо приемом перпаратов – ингибиторов фолиевой кислоты (такие как метотрексат и ли вальпроевая кислота), могут возникать побочные эффекты, обусловленные наличием неблагоприятных полиморфизмов в генах ферментов реакций фолатного цикла.

Результаты генетического тестирования:

MTHFR (677 C>T)	C/C
MTHFR (1298 A>C)	A/A
MTR (2756 A>G)	A/A
MTRR (66 A>G)	G/G

Ген MTHFR кодирует аминокислотную последовательность фермента **метилентетрагидрофолатредуктазы (МТТФР)**, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты.

Дефицит МТГФР приводит к снижению метилирования ДНК, что приводит к активизации многих клеточных генов, в том числе - онкогенов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина - промежуточного продукта синтеза метионина.

Снижение в пище содержания витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей мутации, но и у людей без мутации гена MTHFR.

В случае сниженной активности МТГФР также усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды.

Полиморфизм с.665С>Т в этом гене связан с заменой в соответствующей позиции нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т).

У лиц, гомозиготных по данному варианту (генотип Т/Т), фермент МТГФР проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65%. Вариант Т связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и колоректальной аденомой. **У носителей этого варианта высок риск развития побочных эффектов при приёме некоторых лекарственных препаратов, используемых в раковой химиотерапии, например, метотрексата.**

Неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма сильно зависит от внешних факторов - низкого содержания в пище фолатов, курения, приёма алкоголя.

Назначение фолиевой кислоты может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма.

У пациента **не выявлена мутация в данном полиморфизме** (вариант С/С).

Полиморфизм с.1286А>С вышеуказанного гена связан с точечной заменой нуклеотида аденина (А) на цитозин (С). У лиц, гомозиготных и гетерозиготных по данному варианту полиморфизма отмечается некоторое снижение активности МТГФР. Это снижение обычно не сопровождается изменением уровня гомоцистеина в плазме крови по сравнению с носителями нормального варианта полиморфизма, однако сочетание мутантного аллеля с.1286С с аллелем с.665Т приводит к снижению уровня фолиевой кислоты и соответствует по своему эффекту гомозиготному состоянию по с.665С>Т.

У пациента **не выявлена мутация в данном полиморфизме** (вариант А/А).

Ген MTRR кодирует аминокислотную последовательность фермента **метионинсинтазыредуктазы (МСР)**, играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций.

Полиморфизм с.66А>G связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента МСР. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается. Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом витамина В12.

Полиморфизм с.66A>G гена MTRR усиливает гипергомоцистеинемию, вызываемую полиморфизмом с.665C>T в гене MTHFR.

У пациента **не выявлена мутация в данном** (вариант A/A).

Ген MTR кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы (МС) - одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилиации. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B12 (кобаламин).

Полиморфизм с.2756A>G связан с аминокислотной заменой (аспарагиновой кислоты на глицин) в молекуле фермента МС. В результате этой замены функциональная активность фермента изменяется.

У пациента **выявлена мутация в данном полиморфизме в гомозиготном состоянии** (вариант G/G)

РЕЗЮМЕ

Таким образом, наличие одной мутации в гомозиготном состоянии в исследованных полиморфизмах умеренно повышает риск возникновения побочных эффектов при применении метотрексата, обусловленных нарушением обмена фолатов у пациента.

Рекомендации

1. В зависимости от того, с какой целью планируется применять метотрексат, для уменьшения побочных эффектов может быть рекомендовано применение препаратов типа *Лейковорин* (при лечении онкозаболеваний) или *Фолацин* в комплексе с продуктами богатыми фолиевой кислотой (зелёный салат, петрушка, капуста, свекла, горох, фасоль, огурцы, морковь, тыква, злаки, бананы, апельсины, абрикосы, говядина, свинина, баранина, печень животных, курица и яйца, сыр, творог, молоко, тунец и лосось) – при лечении аутоиммунных заболеваний.
2. Определение уровня гомоцистеина в крови (во время лечения – 1 раз в месяц, без приема метотрексата – 2 раза в год).

Врач-генетик, к.м.н.

(ФИО)