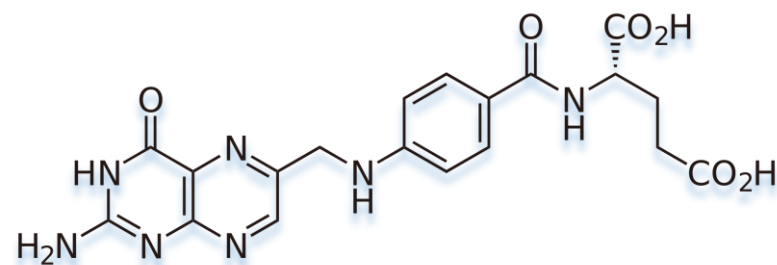


Rola kwasu foliowego w metabolizmie

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Kwas foliowy

- kwas pteroilomonoglutaminowy - należy do witaminowych kofaktorów z grupy B (B9) i uczestniczy w wielu procesach biologicznych
- Składa się z zasady pterydynowej (6-metylopteryny), kwasu aminobenzoowego (PABA) oraz kwasu glutaminowego.
- Do reszty pteroilowej, utworzonej z pterydyny i PABA przyłączonych jest 2–7 reszt glutaminowych, połączonych ze sobą w pozycji γ .
- występuje w postaci folianów, które są jego pochodnymi różniącymi się między sobą stopniem utlenienia pierścienia pterydyny oraz liczbą reszt kwasu glutaminowego.
- Najwięcej folianów pozyskiwanych jest z roślin



Kwas foliowy

THF powstaje w dwuetapowej reakcji redukcji kwasu foliowego przez NADPH-zależną reduktazę dihydrofolianową.



Reduktaza dihydrofolianowa odgrywa istotną rolę w przemianach kwasu foliowego, ponieważ dostarcza wszystkim komórkom organizmu THF.

Kwas foliowy

- trzy główne koenzymy folianowe pochodzą z tetrahydrofolianu i biorą udział w katalitycznej reakcji przenoszenia jednego węgla:
 - 10-formylo-THF działa jako donor grupy formylowej w syntezie puryn,
 - 5,10-metyleno-THF pośredniczy w transferze grupy metylenowej do monofosforanu dezoksyurydyny,
 - 5-metylo-THF uczestniczy w metylacji homocysteiny – istotny w procesach syntezy S-adenozylometioniny (SAM) najważniejszego dawcy grup metylowych w procesach metylacji

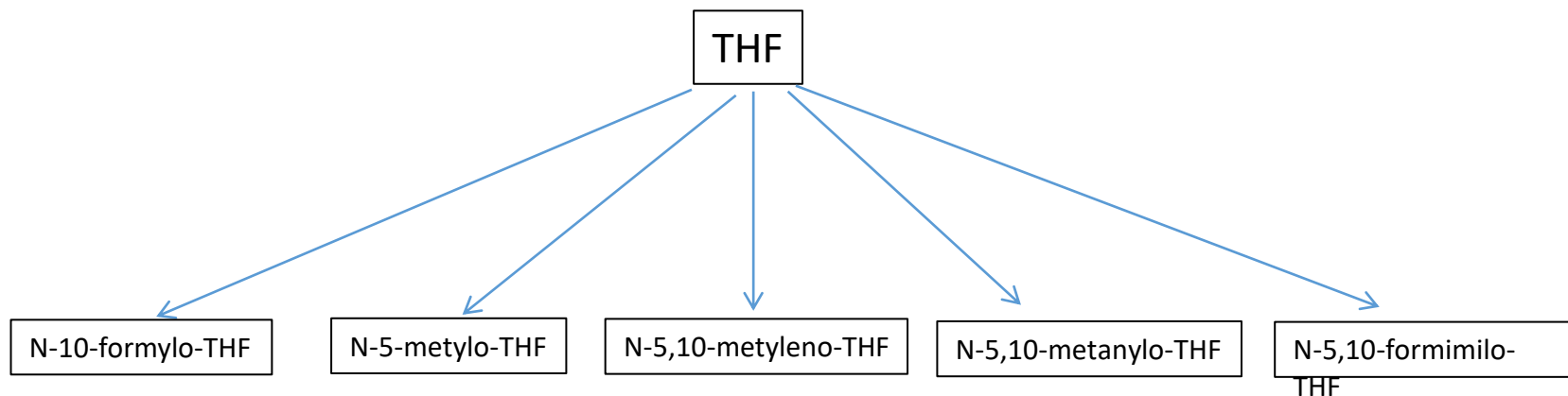
Kwas foliowy

- Brak koenzymów folianowych wpływa na wiele szlaków metabolicznych i ostatecznie zagraża syntezie neuroprzekaźników, kwasów nukleinowych, aminokwasów i biocząsteczek, które są niezbędne do tworzenia mieliny .
- różnorodne objawy kliniczne związane z zaburzeniami metabolizmu i transportem folianów mogą być przypisane do konkretnego kofaktora folianowego lub do określonej tkanki, której to dotyczy.
- Niedobór MTHFR charakteryzuje się hiperhomocysteinemią i zmiennym stopniem niedoboru folianów w mózgu.

Zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego

- Dziedziczne zaburzenia wchłaniania folianów przejawiają się ogólnoustrojowym niedoborem folianów we wczesnym okresie niemowlęcym. Leczenie kwasem folinowym można dostosować tak, aby uzyskać normalne stężenie 5-MTHF.
- Niedobór mózgowego transportu folianów jest spowodowany selektywnym defektem transportowym 5-MTHF;
- grupa szlaków folianowych i zaburzeń transportu charakteryzuje się wczesnymi zaburzeniami metabolicznymi, które mogą obejmować encefalopatie padaczkowe

Kwas foliowy



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

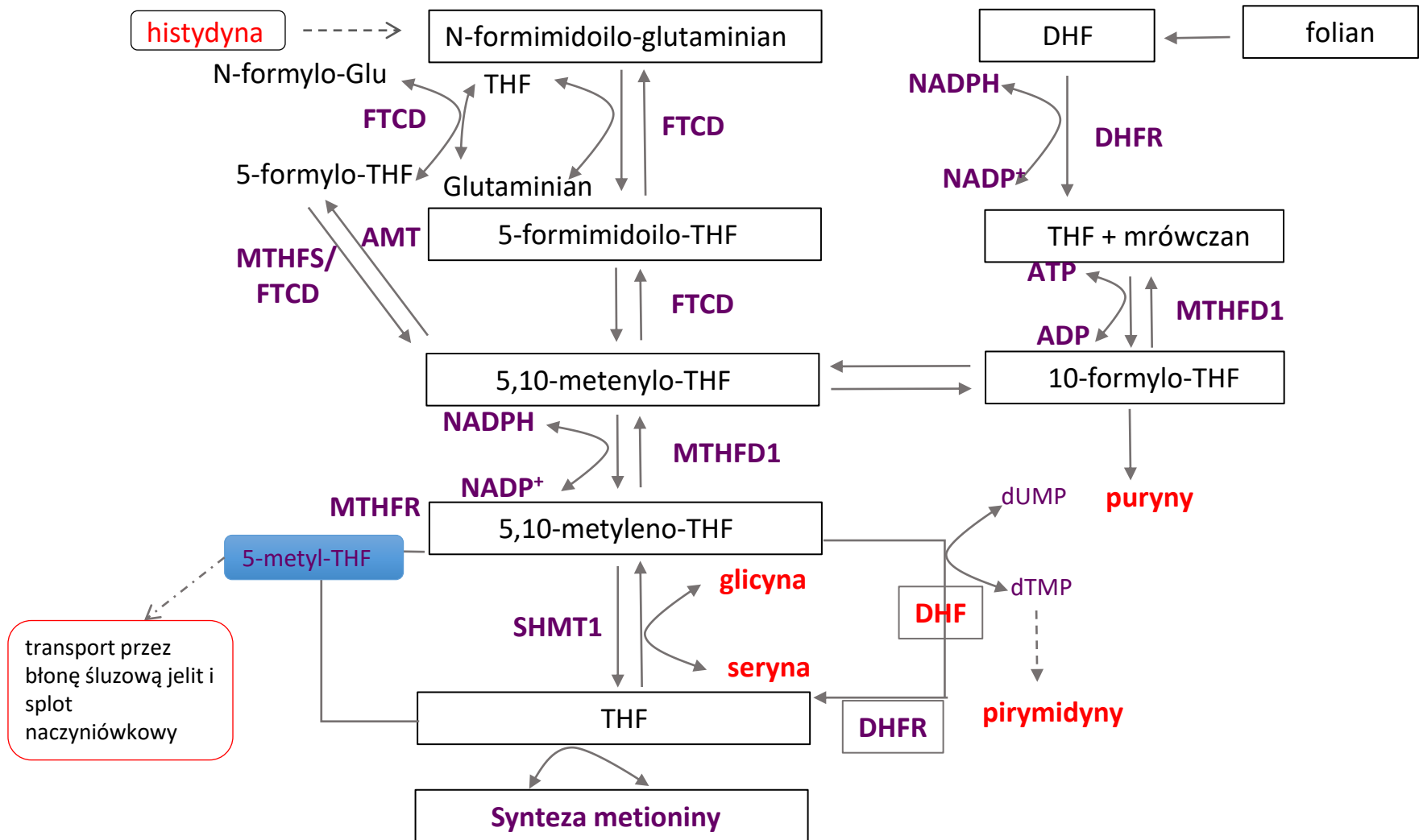


**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Metabolizm kwasu foliowego



Deficyt dihydrofolianowej reduktazy (DHFRD)

- Katalizuje NADPH-zależną reakcję przemiany dihydrofolianu do tetrahydrofolianu
- Może również uczestniczyć w reakcji przemiany kwasu foliowego do dihydrofolianu lub 7,8-dihydrobiopteryny do BH₄
- Objawy kliniczne: anemia megaloblastyczna, brak prawidłowego rozwoju, mikrocefalia



Deficyt dihydrofolianowej reduktazy

Powoduje wzrost stężenia dihydrofolianu, zmniejsza stężenie tetrahydrofolianu, co powoduje zahamowania przemiany monofosforanu deoksyurydyny (dUMP) do monofosforanu deoksytymidyny (dTMP) i hamuje powstanie 10-formylo-THF.



zahamowanie syntezy nukleotydów



Prawidłowe stężenie Hcy sugeruje, że nie wpływa bezpośrednio na stężenie 5-metylo-THF



wpływa na transport 5-metylo-THF , co oznacza, że głęboki mózgowy niedobór folianów obserwowany w DHPR wymaga zastosowania leczenia kwasem folinowym



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Deficyt reduktazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFRD)

- Najczęstszy deficyt w zaburzeniach metabolizmu folianów, dziedziczony autosomalnie recesywnie,
- Mutacja w genie *MTHFR*
- Stopień nasilenia objawów klinicznych zależy od stopnia obniżenia aktywności enzymu MTHFR
- Katalizuje NADPH-zależną reakcję redukcji 5,10-metylene-THF do 5-metylo-THF, który odpowiada za przemianę Hcy w Met.
- MTHFR jest obecny w cytoplazmie i jest regulowane stężeniem SAM
- SAM jest dawcą grupy metylowej w większości reakcji metylacji, dlatego MTHFR odgrywa kluczową rolę w metabolicznym dostarczaniu grupy metylowej i w homeostazie homocysteiny.
- Objawy kliniczne: anemia megaloblastyczna, brak prawidłowego rozwoju, mikrocefali

Deficyt dehydrogenazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFD1)

- Gen *MTHFD1* koduje białko odpowiedzialne za trzy różne aktywności enzymatyczne:
 - 5,10-metylene-THF dehydrogenazę katalizującą w reakcji NADP-zależnej reakcji przemianę 5,10-metylene-THF do 5,10-metenylo-THF
 - 5,10 –metenylo-THF cyklohydrolaza katalizuje syntezę 10-formylo-THF z 5,10-metenylo-THF
 - 10-formylo-THF syntetazę (mrówczan-THF ligazy) – katalizuje łączenia THF i mrówczanu w NAD⁺-zależnej reakcji
- Gen *MTHFD2* koduje NAD⁺ zależny mitochondrialny bifunkcyjny enzym z aktywnością:
 - metylene-THF dehydrogenazy
 - metenylo-THF cyklohydrolazy
- Gen *MTHFDL1* – koduje mitochondrialny monofunkcyjny enzym mrówczan-THF ligazę

Deficyt dehydrogenazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFD1)

- Gen *MTHFD1* – kontroluje syntezę 10-formylo-THF w cytoplazmie
- Mutacja w genie *MTHFD1* hamuje syntezę puryn
- Zahamowanie syntezy nukleotydów powoduje ciężki niedobór odporności
- Wzrost stężenia THF wpływa negatywnie na przemianę Hcy w metioninę

Deficyt formiminotransferazy (FTCD)

- FTCD (= formimidoiltransferaza glutaminianowa) katalizuje syntezę 5,10-metylenylo-THF na drodze rozpadu histydyny.
- w dwuetapowej reakcji pośredniczy pojedyncze białko zawierające dwie subdomeny:
 - Transferaza, która uczestniczy w transferze reszty formiminowych z glutaminianu do THF
 - Cyklodeaminaza formimino-THF, która odpowiada za syntezę 5,10-metylenylo-THF i amoniak
- Uczestniczy w reakcjach przenoszenia reszty formylowej glutaminianu na THF oraz może funkcjonalnie zastąpić syntetazę 5,10-metylenylo-THF

Deficyt formiminotransferazy (FTCD)

- Zróżnicowany fenotyp kliniczny, od postaci łagodnej do ciężkiej, ale genetycznie potwierdzony został tylko łagodny fenotyp kliniczny;
- Charakterystyka kliniczna i biochemiczna:
 - opóźnienie rozwoju i mowy
 - hipotonia
 - trudności w oddychaniu
 - nieprawidłowe EEG
 - znaczne wydalenie formiminoglutaminianu (FIGLU) w moczu, które może również zależeć od stężenia histydyny, nie jest dobrym markerem dla FTCD,
 - stężenie FIGLU można być podwyższone również w innych zaburzeniach THF oraz w deficycie metylokobalaminy.



Wrodzone zaburzenie wchłaniania kwasu foliowego (HFM)

- Dziedziczne zaburzenia wchłaniania kwasu foliowego spowodowane patogenną mutacją związaną z przenośnikiem folianu sprzężonego z protonem (PCFT-SLC46A1), który „współtransportuje” folian wraz z protonem
- PCFT – działa najlepiej w środowisku kwaśnym
- Objawy kliniczne pojawiają się w już okresie wczesno niemowlęcym, związane są z hamowaniem syntezy nukleotydów, co wpływa na komórki krwi i błony śluzowe
- Objawy neurologiczne pojawiają się w okresie wczesno lub późno dziecięcym,
- nic nie wskazuje na prenatalny niedobór folianów, a opóźniony początek objawów sugeruje, że zawartość folianów w organizmie zaczyna spadać w okresie poporodowym
- HFM odpowiada poważnemu niedoborowi folianów wynikającego najczęściej z choroby jelitowej związanej z zespołem złego wchłaniania folianów i wpływa na wszystkie szlaki metaboliczne zależne od folianów



Wrodzone zaburzenie wchłaniania kwasu foliowego

Charakterystyka biochemiczna:

- Bardzo niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy, często poniżej granicy oznaczalności
- Brak wzrostu stężenia po doustnym przyjmowaniu kwasu foliowego
- Niewielki wzrost stężenia folianu można zaobserwować po doustnym podaniu 5-formylo-THF
- Niskie stężenie 5-MTHF w PMR, $< 5\text{nmol/L}$
- Zredukowane stężenie folianu sprzyja anemii makrocytarnej, leukopenii i trombocytopenii.
- Niskie stężenia immunoglobulin (IgG, IgM, IgA)
- Niskie stężenie metioniny, podwyższone stężenie Hcy, co potwierdza niedobór folianu.
- Podwyższone stężenie FIGLU, kwasu orotowego i sarkozyny w moczu

Deficyt transportera kwasu foliowego w ośrodkowym układzie nerwowym („*cerebral folate transport deficiency*” - CFTD)

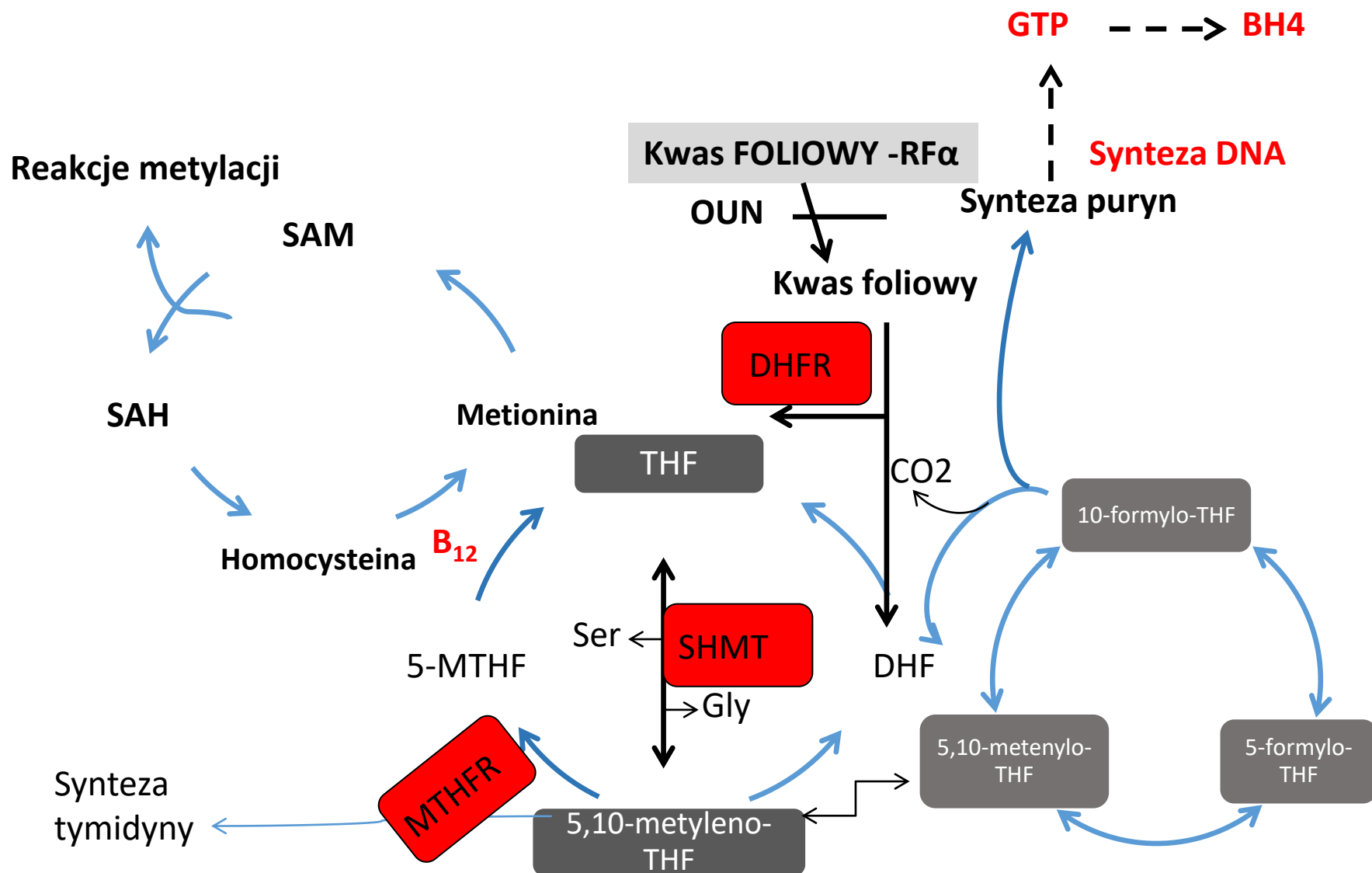
- Patogenna mutacja w genie *FOLR1*, który koduje membranowe białko FR α (receptor folianu)
- Podobne właściwości ma FR β , nazywany „receptorem płodowym”
- FR β w pierwszych miesiącach życia przejmuje funkcje FR α dzięki czemu objawy kliniczne pojawiają się dopiero w późniejszym okresie;

Charakterystyka kliniczna i biochemiczna:

- Opóźnienie rozwoju przed 3 rokiem życia
- Niskie stężenie 5-MTHF w PMR < 5 nmol/L
- Nieznaczne obniżenie metabolitów kwaśnych w PMR
- Prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie Hcy



Szlaki metaboliczne kwasu foliowego na różnym stopniu utlenienia



Niedobór kwasu foliowego w ośrodkowym układzie nerwowym

(Cerebral folate deficiency, CFD)

Pierwotny

Deficyt białka receptorowego FR α
(mutacja w genie FOLR1)

Defekt transportu kwasu foliowego do OUN

Bardzo niskie stężenie 5-MTHF i kwasu foliowego w PMR

Obecność przeciwciał przeciwko FR α lub
Obecność antagonistów kwasu foliowego, które
nieodwracalnie łączą się z miejscem aktywnym FR α
Bardzo niskie stężenie 5-MTHF w PMR

Wtórny

Rett syndrome
Deficyt dehydrogenazy 3-
fosfoglicerynianu
Kearns-Sayre syndrome

Deficyt DHPR
Deficyt AADC

Obniżone stężenie 5-MTHF i
prawidłowe stężenie kwasu
foliowego w PMR

Kwas foliowy i folinowy

- Znaczne obniżenie stężenia 5-MTHF w PMR oraz znaczne obniżenie stężenia kwasu foliowego w PMR wskazuje na zaburzenie transportu kwasu foliowego do OUN

W tym przypadku podanie kwasu folinowego zwiększa stężenie zarówno 5-MTHF jak i kwasu foliowego w PMR

- Obniżone stężenie 5-MTHF i prawidłowe stężenie kwasu foliowego w PMR może wskazywać na deficyt MTHFR lub wtórne zaburzenie metabolizmu kwasu foliowego

W tym przypadku podanie kwasu folinowego nie zwiększa stężenia zarówno 5-MTHF jak i kwasu foliowego w PMR

Narzędzia diagnostyczne wykorzystywane w diagnostyce zaburzeń metabolizmu folianu i transportu

Defekt	Folian (S)	5-MTHF (CSF)	Morfologia krwi	Hcy (P)	Obrazowanie
FCDT	normal	low	normal	normal	No abnormalities reported
DHFR	normal	low	Anemia makrocytarna	normal	Hipomielinizacja, nieprawidłowe ciało modelowate, zanik mózgu
MTHFR	normal	low-normal	normal	increased	Demielinizacja okołokomorowa
MTHFD1	normal	?	anemia	increased	Obustronne, małe hipokampy, zmiany sygnału T2 w płatach
PCFT	low	low	Anemia makrocytarna	increased	Zwapnienie w korze lub zwojach podstawy mózgu
CFT	normal	low	normal	normal	Hipomielinizacja, zanik mózgu

Kwas foliowy - podsumowanie

Aktywność biologiczna kwasu foliowego i jego pochodnych jest ściśle związana z metabolizmem aminokwasów i kwasów nukleinowych.

Jest on niezbędny do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu, zwłaszcza układu krwiotwórczego i nerwowego.

Szczególną rolę w tych przemianach pełni w komórkach najbardziej aktywna postać kwasu foliowego – THF, którego głównym zadaniem jest przenoszenie aktywnych grup jednowęglowych: grupy metylowej ($-\text{CH}_3$), metylenowej ($-\text{CH}_2-$), metenylowej ($-\text{CH}_2=$), formylowej ($-\text{CH}=\text{O}$) i formiminowej ($=\text{CH}=\text{NH}$).

Grupy te są dołączone do atomów azotu N-5 lub N-10 THF i mogą przekształcać się z jednej postaci w drugą.