

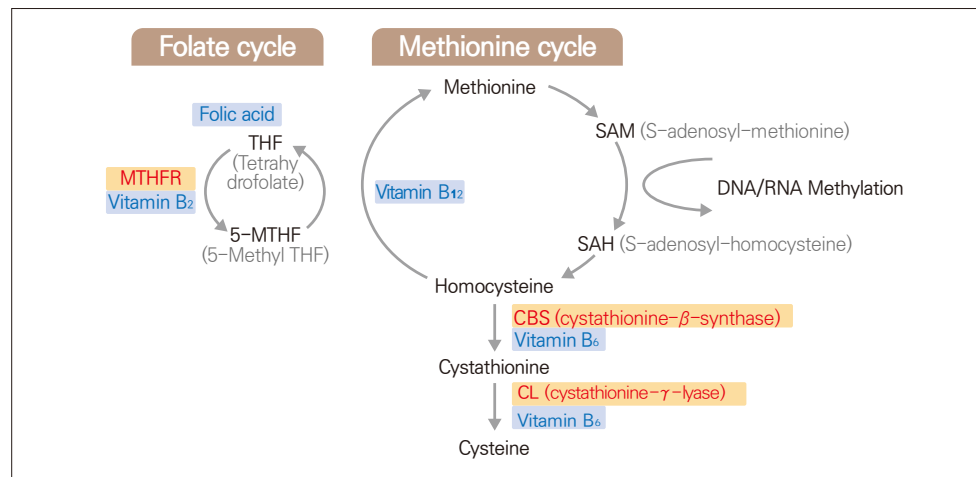
고호모시스테인혈증의 유전자 다형성 확인 MTHFR

개요

Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

Methionine은 체내 DNA 및 단백질 합성과 관련된 필수 아미노산 중 하나입니다. Methionine이 체내에서 대사 과정을 거쳐 Homocysteine으로 전환된 후에는 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 효소와 엽산 (비타민 B₉)이 관여하는 재메틸화 과정을 통해 Methionine으로 되돌아가거나 비타민 B6, B12에 의해 cysteine로 전환된 후 최종적으로는 황산염(Sulfate) 형태로 소변으로 배출됩니다.

Homocysteine의 재메틸화 과정에서는 MTHFR 효소가 관여하는 엽산대사(Folatecycle)가 필수적입니다. MTHFR은 5,10-methylene-tetrahydrofolate (THF)를 5-methyltetrahydrofolate (MTHF)로 전환함으로써 Homocysteine이 체내에 축적되지 않도록 막는 역할을 합니다. MTHFR 유전자에서 특정 변이가 있는 경우 MTHFR 효소의 활성도가 감소하여 혈중 Homocysteine 농도가 증가할 수 있습니다. 혈중 호모시스테인의 증가는 뇌혈관질환, 심혈관질환, 혈전 등의 위험인자로 알려져 있습니다.



〈그림 1〉 Methionine 대사회로⁴⁾

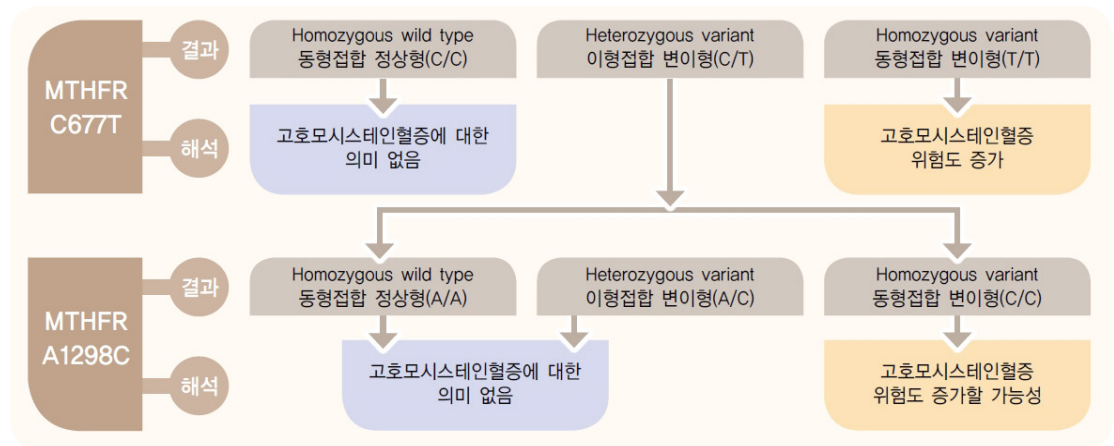
임상적 의의

MTHFR 효소는 1번 염색체 p36.22부위에 위치한 MTHFR 유전자에 의해 생성됩니다. 유전자의 특정 위치에 변이가 있는 것을 유전자 다형성이라고 하며, 특히 단일 염기 변이일 경우 SNP (Single nucleotide polymorphism)라고 하는데 개인의 MTHFR 유전자에 이러한 다형성 변이가 있을 경우 열에 약한 MTHFR 효소가 만들어져서 DNA 메틸화 활성도가 감소하고 이는 DNA의 손상 및 발암성 변이 외에도 고호모시스테인혈증(Hyperhomocysteinemia)을 유발하는 원인이 됩니다. MTHFR 유전자 다형성은 C677T, A1298C, G1793, T1317C 등이 알려져 있지만, 가장 흔하게 MTHFR 효소의 활성도를 떨어뜨리는 데 영향을 미치는 것은 C677T와 A1298C입니다.

진단 및 검사

MTHFR C677T은 MTHFR 유전자 뉴클레오타이드 677번째 부위에서 시토신(Cytosine)이 티민(Thymine)으로 치환됨으로써(C>T) MTHFR 효소의 아미노산 서열에서 Alanine이 Valine으로 바뀝니다. Homozygous wild type (동형접합 정상형, C/C type)에 비해 Heterozygous variant (이형접합 변이형, C/T type)는 효소 활성도가 35% 감소하고, Homozygous variant (동형접합 변이형, T/T type)일 때 효소 활성도가 70% 감소합니다. MTHFR A1298C는 MTHFR 유전자 뉴클레오타이드 1298번째 부위에서 아데닌(Adenine)이 시토신(Cytosine)으로 치환 되어(A>C) 아미노산 Glutamate가 Alanine으로 바뀝니다. Homozygous variant (동형접합 변이형, C/C type)는 Homozygous wild type (동형접합 정상형, A/A)에 비해 효소 활성이 감소하며, C677T에 비해 효소 활성 감소에 미치는 영향은 약한 것으로 알려져 있습니다.

MTHFR 유전자 다형성 검사는 실시간 중합효소 연쇄반응을 이용하여 MTHFR 돌연변이(C677T, A1298C) 유무를 확인합니다. MTHFR A1298C 변이는 단독으로는 의미를 가지기 어렵고, C677T 결과에 따라 의미를 해석합니다.



〈그림 2〉 MTHFR 검사 결과 해석⁷⁾

검사 정보

이원 코드	검사명	검체	검사일정	검사방법	참고치	보험정보
A6528	MTHFR C677T, A1298C	WB(EDTA) / 냉장	수 / 2일	PCR Hybridization	결과지참조	나580L{1} C580106KZ
A0339	Homocysteine	Serum / 냉장	매일야간 / 1일	CIA	5.08~15.39μmol/L	514 D 514701HZ
A6596	Prothrombin G20210A	WB(EDTA) / 냉장	화 / 2일	PCR Hybridization	결과지참조	나580L{1} C580104KZ
D1633	Folic acid (Folate)	Serum / 냉장	월-금 / 1일	CIA	3.89~26.8ng/mL	누490나 D490214HZ

참고문헌

- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324:1149-1155.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. 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.
- Eichinger S, Strumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost 1998;80:566-569.
- Chambers JC, Ueland PM, Wright M, Doré CJ, Refsum H, Kooner JS. Investigation of relationship between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and vascular endothelial function in healthy human subjects. Circ Res 2001 Jul 20;89(2):187-192.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995; 10: 111-113.
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab 1998;64: 169-172.
- Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genetics in Medicine 2013;15(2):153-156.