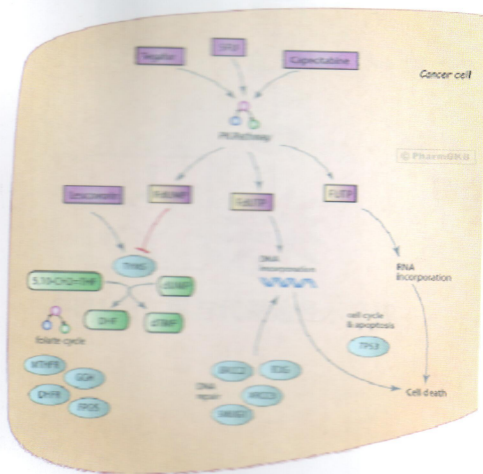


MTHFR 基因——相关化疗药物：5-FU 类、甲氨蝶呤

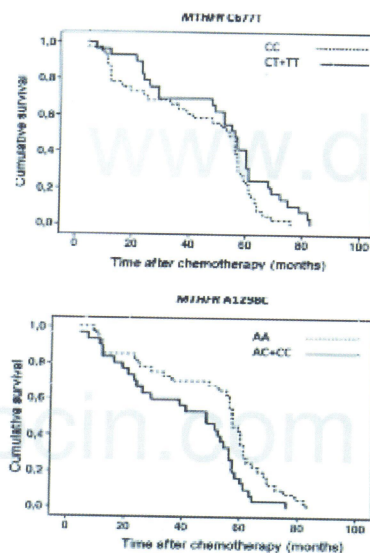
亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolatereductase, MTHFR)是叶酸代谢中的关键酶之一。它催化不可逆反应 5, 10-亚甲基四氢叶酸(5, 10-MTHF)转化为 5-甲基四氢叶酸。

5-氟尿嘧啶(5-FU)是临床上广泛使用的肿瘤化疗药物之一,主要用于实体瘤的治疗,包括结直肠癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌等。当 5-FU 进入人体后,在胸苷激酶的催化下转化为 5-氟-2-脱氧尿苷酸,后者可通过两种作用机制发挥抗癌作用,其一是直接掺入 RNA 或 DNA;其二是以 TS 为作用靶点,5-氟-2-脱氧尿苷酸与 5, 10-MTHF 和 TS 形成一种稳定的共价络合物,使胸苷酸合成反应受阻,从而干扰 DNA 的合成和修复。MTHFR 基因具有多态性,C677T 和 A1298C 是该酶活性改变的两个相关单链构象多态性。研究证实随着 677 位点 C/C、C/T、T/T 基因型的改变其酶活呈递减趋势,而 1298 位点则随着 A/A、A/C、C/C 基因型的改变其酶活呈递增趋势。MTHFR 酶活性的降低会直接影响 5, 10-MTHF 向 5-甲基四氢叶酸的转化,导致体内 5, 10-MTHF 浓度升高,高浓度的 5, 10-MTHF 会进一步增加 5-FU 的生物利用度,从而提高 5-FU 的抗癌作用。因此,MTHFR C677T 突变型患者对 5-FU 敏感性较高,而 A1298C 突变型患者对 5-FU 敏感性较低。

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是抗叶酸类抗肿瘤药,它竞争性与二氢叶酸还原酶结合,阻止二氢叶酸转化为活性四氢叶酸,引起细胞内叶酸缺乏,进而干扰DNA合成,抑制细胞增殖。多项研究证明MTHFR C677T多态性与MTX不良反应具有相关性,MTHFR 677 位点突变型发生毒副反应的危险性显著高于野生型。



5-FU 的作用机制和转化途径示意图



如图: 一项对大肠癌患者进行的研究结果显示: MTHFR 基因多态性与 5-FU 敏感性相关。MTHFRC677T 突变型和 A1298C 野生型患者对 5-FU 敏感性高。

参考文献

1. Fabbri E, Rustignoli L, Muscare A, Puddu GM, et al. World J Gastroenterol. 2012; 14;18(26):3472-6.
2. Sailasree R.J, et al. Oral Pathol Med. 2010 Oct 4. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00943.x.
3. Neves Filho EH, et al. Virchows Arch. 2010 Oct 19.
4. Rohini Sharma et al. Clin Cancer Res. 2008 Feb1;14(3):817-25.
5. Etienne-Grimaldi MC, et al. Br J Clin Pharmacol 2010;69:58-66.