

## Patologie da iperomocisteinemia

**Carmen Cassero\*, Anneo Violante °**

Cattedra di Analisi Cliniche, Università di Roma "La Sapienza" \* Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare, Università di Roma "La Sapienza"

### INTRODUZIONE

L'iperomocisteinemia è considerata, ormai da alcuni anni, fattore di rischio e pertanto utile marcatore per diversi stati patologici: complicanze gravidiche, alcune forme di cancro, coronaropatie, aterosclerosi e trombosi dei vasi periferici con conseguente, quando sia coinvolto l'encefalo, deficit delle funzioni cognitive specialmente nell'anziano. Per alcuni studiosi anche la malattia di Alzheimer dovrebbe essere inclusa nell'elenco.

### Metabolismo della Omocisteina

L'Omocisteina è un aminoacido solforato, che si forma nell'organismo tramite la metilazione della metionina, aminoacido essenziale derivato dalle proteine animali introdotte con la dieta. In virtù del suo radicale tiolico questo aminoacido è estremamente reattivo e partecipa a molte reazioni di ossido riduzione. ed è potenzialmente tossico per gli endoteli. Si trova al centro di due importanti vie metaboliche che ne consentono la trasformazione o la eliminazione attraverso la rimetilazione e la transulfurazione.

Nella prima reazione, attivata in condizioni di carenza di metionina assunta con la dieta, l'enzima metionina sintetasi - che necessita di acido folico e vitamina B12 come cofattori -, permette la conversione della omocisteina in metionina, mediante la acquisizione di un gruppo metilico donatogli dal 5-metiltetraidrofolato (MTHF), a sua volta rigenerato dall'enzima metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) - il cui gene codificante si trova sul cromosoma 1.

Nella seconda tappa, che si verifica in condizioni di eccesso di metionina o di richiesta di cisteina, l'omocisteina entra nel ciclo della transulfurazione e, attraverso una reazione catalizzata dalla Cistationina-sintetasi, vitamina B6 dipendente - il cui gene codificante è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 21 - si trasforma in cistationina che viene idrolizzata a cisteina che può essere, a sua volta, incorporata nel glutatione (potente antiossidante) o ulteriormente metabolizzata a solfato ed escreta con le urine (22). Quindi la concentrazione di questo aminoacido, se in eccesso, è tenuta normalmente bassa sia attraverso la sua eliminazione a livello renale, sia attraverso la rimetilazione e la transulfurazione.

Qualora questi processi non avvengano in modo adeguato, per carenze vitaminiche (di acido folico e vitamine B6 e B12) o per difetti enzimatici dovuti a mutazioni, si realizza una condizione che determina un aumento nel sangue della omocisteina.

La variabilità individuale dei valori di omocisteina è notevole, in quanto fortemente dipendenti dalle abitudini alimentari; alcuni ricercatori danno un valore di normalità della omocisteina plasmatica, determinata a digiuno, oscillante dai 5 ai 15  $\mu\text{mol/litro}$  (7,21), mentre Kang e coll. hanno suddiviso la iperomocisteinemia in tre classi: moderata: da 5 a 15  $\mu\text{mol/litro}$ ; intermedia: 30-100  $\mu\text{mol/litro}$ ; grave: con valori maggiori di 100  $\mu\text{mol/litro}$  (8).

### PRINCIPALI CAUSE DI IPEROMOCISTEINEMIA

#### Da cause genetiche

Le alterazioni genetiche consistono in difetti di rimetilazione o di transulfurazione

dovuti ad alterazione dei geni che codificano gli enzimi preposti al metabolismo della omocisteina la cui disfunzione può determinare l'accumulo ematico di questo composto.

La Metilentetraidrofolato Redattasi (MTHFR), che provvede alla rimetilazione dell'omocisteina a metionina, può subire la mutazione C677T, caratterizzata dalla sostituzione, nella catena polipeptidica, di una alanina con una valina con conseguente ridotta attività da cui iperomocisteinemia che diviene particolarmente grave se vi è carenza di acido folico (3,15).

La patologia conseguente a questa situazione assume maggiore evidenza se alla suddetta mutazione (MTHFR, C677T) si associa la A1298C caratterizzata dalla sostituzione dell'acido glutammico con l' alanina.

#### **Da altre cause**

I valori plasmatici di omocisteina aumentano con l'età e sono più elevati nell'uomo (18). Iperomocisteinemia si manifesta in individui che fanno uso eccessivo di caffè e nei forti fumatori (18).

### **ASSOCIAZIONE CON VARIE PATOLOGIE**

#### **Patologie vascolari**

Nel 1969, McCully (12) ipotizzò che l'aumento della omocisteina plasmatica potesse costituire un fattore di rischio per patologie cardiovascolari. Successivamente numerosi riscontri hanno permesso di affermare che tale rapporto esiste, in particolare per coronaropatie, vasculopatie cerebrali e periferiche, trombosi (22).

Il meccanismo patogenetico supposto è che la omocisteina depositandosi sulla parete vascolare, provochi danno alle cellule endoteliali con conseguente ateromasia e trombosi (1,8,23).

#### **Patologie renali**

Nell'insufficienza renale cronica si ha un aumento della concentrazione plasmatica di omocisteina fino a due-quattro volte i valori normali. Non è ancora chiaro se ciò si verifica per alterato metabolismo (difetto di rimetilazione a metionina) o per ridotta escrezione (18,22).

#### **Patologie iatrogene**

Diversi farmaci possono provocare aumento dei livelli di omocisteina plasmatica: metotrexato, antiepilettici, contraccettivi orali, teofillina, fenintoina (22).

#### **Patologie della gravidanza**

La iperomocisteinemia in gravidanza è considerata un fattore di rischio per patologie materne e fetali (4,6,20).

L'eccesso di omocisteina, infatti, è ritenuto responsabile di vasculopatie placentari con formazione di trombi che possono provocare il distacco della placenta, evenienza molto pericolosa per la madre e causa di morte per il feto (5,20).

La mutazione MTHFR, C677T, che codifica un enzima non funzionale, non permettendo la trasformazione in metionina della omocisteina ne determina l'accumulo che induce la formazione di difetti del tubo neurale nell'embrione (2), o del basso peso alla nascita. Ed è inoltre ritenuto fattore favorente la poliabortività (20).

#### **Patologie della cognizione**

Diversi studi hanno messo in evidenza che alti livelli di omocisteina plasmatica sono

associati a demenza di origine vascolare, ma anche a quella degenerativa tipo Alzheimer (11).

Kruman e coll, (10) mediante esperimenti condotti su topi transgenici (geneticamente modificati in modo da possedere gli stessi geni che causano malattie della cognizione nell'uomo), nutriti con acido folico, in normale o scarsa quantità, hanno osservato, nell'ippocampo dei due gruppi, un numero di neuroni correlato alla quantità di acido folico somministrato. Nel gruppo infatti tenuto a dieta carente della vitamina, si rilevava riduzione di neuroni ed un livello elevato di omocisteina plasmatica.

L'ipotesi derivata da questo esperimento è che il danno neuronale è riferibile all'eccesso della omocisteina e che il ruolo della folina sarebbe quello di "riparatore" (10).

Queste osservazioni porterebbero a concludere che l'acido folico sarebbe un importante fattore di prevenzione della malattia di Alzheimer. (10,11,14,17,18).

### Altre patologie

Alti livelli plasmatici di omocisteina sono stati riscontrati nella psoriasi, in alcune leucemie linfatiche acute, in soggetti portatori di carcinomi mammari, dell'ovaio, utero, pancreas, colon (3,22,24).

McLean e coll. hanno formulato l'ipotesi, tramite uno studio epidemiologico condotto su 2000 soggetti anziani, che la associazione con un livello elevato di omocisteina sia rischio di fratture osteoporotiche (13).

### CONCLUSIONI

Sulla base delle attuali conoscenze sembra che la somministrazione di acido folico sia l'unico rimedio per ridurre i livelli di omocisteina plasmatica e quindi i danni che l'accumulo di questo composto può produrre (16,19,22). La somministrazione di ac. folico (0,5--5 mg/die) è consigliata unitamente a vit.B6 e B12 (7,18,19,22).

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. ASHFIELD-WATT P.A., MEAT S.J. e coll. - Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. What is the link? *Biomed Pharmacother*, 2001; 55: 425-33
2. BRAUER P.R., TIERNEY B.J. - Consequences of elevated homocysteine during embryonic development and possible modes of action, *Curr Pharmac Design*, 2004; 10: 2719-32
3. CARMEL R., GREEN R. e coll.- Update on cobalamin, folate and homocysteine, *Hematology: Am Soc Hematol Educ*, 2003; 63-81
4. ESKES T.K. - Homocysteine and human reproduction? *Cli Exp, Obstet Gynecol*, 2000; 27: 157-67
5. ESKES T.K. - Clotting disorders and placental abruption. Homocysteine a new risk factor, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001; 95: 206-12
6. HAGUE V.M. - Homocysteine and pregnancy, *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2003; 17: 459-69
7. JACOBSEN D.W. - Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease, *Clin Chem*, 1998; 44: 1833-43
8. KANG S.S. e coll. - Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, *Ann Rev Nutr*, 1992; 12: 279-98
9. KIM Y.L. - Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects; *Nutr Rev*, 1999; 57: 314-21
10. KRUMAN I.I., KUMARAVALLI T.S. e coll.- Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer disease, *J Neurosci*, 2002; 22: 1752-62
11. LOSCALZO J. - Homocysteine and dementias: *New Engl J Med* 2002; 346: 466-468
12. MCCULLY K.S. - Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis, *Am J Pathol*, 1969; 56: 111-28
13. MCLEAN R.R., JACQUES P.F. e coll. - Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons, *New Engl J Med*, 2004; 350: 2042-49.
14. MOLLOY A.M., SCOTT J.M. - Folate and prevention of disease; *Public Health Nutr*, 2001; 4: 601-09
15. ROSENBERG N., MURATA M. e coll. - The frequent 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase

- C677T polymorphism, associated with a common haplotype in whites Japanese and Africans, *Am J Hum Genet*, 2002; 70: 758-62
16. ROSENQUIST TH, FINNELL RH - Genes, folate and homocysteine in embryonic development, *Proc Nutr Soc*, 2001; 60: 53-61
  17. SESHANDRI S., BEISER A. e coll. - Plasma homocysteine as a risk factor for Dementia and Alzheimer disease, *New Engl J Med*, 2002; 346: 476-83
  18. SINISCALCHI A. - Iperomocisteinemia nelle malattie neurologiche, *Recenti Progressi in Medicina*, 2004; 95: 371-75
  19. STANGERO., HERRMANN W. e coll. - Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases, *Z Kardiol*, 2004; 93: 439-53
  20. SZTENC S. - Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications, *GineKol Pol* 2004; 75: 317-25
  21. UELAND P.M., RAFSUM H. e coll. - Total homocysteine in plasma or serum methods and clinical applications, *Clin Chem*, 1993; 39: 1764-79
  22. WELCH G.N., LOSCALZO J. - Homocysteine and atherothrombosis. *New Engl J Med*, 1998; 338: 1042-50
  23. ZAK A., ZEMAN M. - Consequences of moderate hyperhomocysteinemia in the internal medicine, *Cas Lek Cesk*, 2004; 143: 367-74
  24. ZHU B.T. - Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer, *Int J Oncol*, 2003; 22: 499-508