

# FOOD FORUM

CZASOPISMO SPECJALISTYCZNE O ZDROWYM ODŻYWIANIU

ALERGIE I NIETOLERANCJE POKARMOWE | ZAPOBIEGANIE CHOROBYM | PSYCHODIETETYKA | CHOROBY DIETYZALNE

Gen **MTHFR**  
- zaburzenia metylacji str. 29

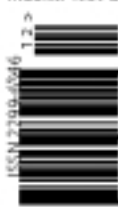
Zespół  
przeziąkliwego jelita str. 34

Składniki **hipotensyjne**  
w żywności str. 17

NOWY RAPORT WHO  
**Kontrowersje wokół  
czerwonego mięsa**

KOMENTARZE EKSPERTÓW str. 101

468003  
INDEKS: 406945



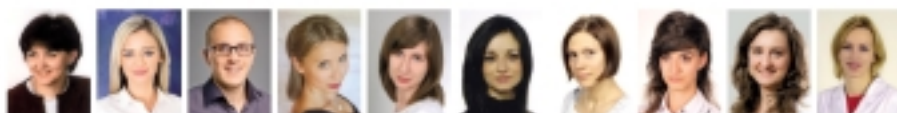
**Jestem na diecie,  
a nie chudnę**

- insulinooporność
- mikrobiota
- kortyzol
- nietolerancje pokarmowe



Zaburzenia miesiączkowania  
- zalecenia ekspertów str. 96

**Nasi żywieniowi specjaliści**



**SUPERMOCE - SUPERFOODS** str. 116



# MUTACJA GENU MTHFR

## Co ma wspólnego gen MTHFR z metylacją

Coraz częściej słyszymy słowa metylacja, homocysteina, zmetylowane witaminy z grupy B, donory grup metylacyjnych. Metylacja to słowo tak obce w polskiej nauce, że próżno go szukać w literaturze z zakresu biochemii, anatomii, fizjologii czy dietetyki klinicznej. Nawet laboratoria genetyczne, które oferują analizę tego genu, nie wiedzą, za co on tak naprawdę odpowiada. Na ich stronach czytamy o problemie z metabolizmem kwasu foliowego, homocysteiny oraz na temat trombofilii. Tymczasem prawidłowy proces metylacji to klucz do wielu chorób, w tym genetycznych, autyzmu, depresji, nowotworów oraz chorób autoimmunologicznych. Prezentujemy zatem wstęp do tego jakże ogromnego, a jednocześnie fascynującego zjawiska.



**Iwona Wierzbicka**  
dietetyk kliniczny i trener personalny

## Metylacja

W biochemii metylacja odnosi się do zamiany atomu wodoru na grupę metylową. Grupa metylowa składa się z czterech atomów, jednego atomu węgla i trzech atomów wodoru (-CH<sub>3</sub>) i jest przyłączana do określonego enzymu wykonującego określone funkcje. Podczas metylacji grupy metylowe przenoszone są z jednej cząsteczki na inną. Mówi się, że cząsteczka, która ma przyłączoną nową grupę metylową, jest zmetylowana. Dostawcy grup metylowych są donorami. Metylacji ulegają nie tylko DNA i RNA, ale również białka, neurotransmitery i fosfolipidy. Metylacja przebiega stale, zmieniając, transformując, oddzielając, dołączając miliony cząsteczek w naszym ciele. Dzięki niej odbudowujemy również nasze komórki.

### Co ma wspólnego gen MTHFR z metylacją?

Gen MTHFR koduje enzym (reduktazę metylenotetrahydrofolianową) katalizujący reakcję redukcji 5,10-metylenotetrahydrofolianu do 5-metylotetrahydrofolianu. 5-metylotetrahydrofolian jest niezbędny do reakcji przekształcenia potencjalnie toksycznego aminokwasu homocysteiny do metioniny przez syntazę metioninową.

Istnieje 20 373 par zasad składających się na gen MTHFR, wystarczy, że jedna para zostanie zmutowana (0,000098%), by zamek z kluczem do siebie nie pasowały. Najczęstsze modyfikacje występują w pozycji 677 i 1298 stąd nazwa modyfikacji, którą się bada.

Wiadomo, że jeden chromosom pochodzi od matki, a drugi od ojca. Chromosomy tworzą parę. Zatem jeśli zmutowany gen zostanie dostarczony przez matkę i przez ojca, mamy do czynienia z homozygotą. W zależno-

ści od modyfikacji genetycznych możemy wyróżnić:

- MTHFR 677CC – gen bez mutacji (homozygota, prawidłowe allele),
- MTHFR 677CT – heterozygotyczna mutacja (jedna kopia zmutowana, od matki lub ojca, jeden allel nieprawidłowy),
- MTHFR 677TT – homozygotyczna mutacja (dwa allele zmutowane),
- MTHFR 1298AA – gen bez mutacji (homozygota),
- MTHFR 1298AC – heterozygotyczna mutacja,
- MTHFR 1298CC – homozygotyczna mutacja,
- MTHFR 677CT + MTHFR 1298AC – mutacja złożona, heterozygotyczna (dotyczy różnych części genu).

### Jaki jest cel metylacji, do czego ona służy?

- Przekształcenie kwasu foliowego do aktywnej postaci – w przeciwnym wypadku nadmiar kwasu foliowego gromadzi się w organizmie i staje się toksyczny.
- Eliminacja wysokiego poziomu homocysteiny, przekształcenie jej do metioniny, a następnie SAME (S-adenozylu L-metionina), tu niezbędne są zmetylowane postaci kwasu foliowego oraz witamina B12.
- Przekształcenie witaminy B12 z cyjanokobalamina w metylokobalaminę (aktywną).
- Transmetylacja SAME do produkcji białek, peptydów, kwasów nukleinowych i fosfolipidów.
- Synteza fosfatydylocholiny, substancji warunkującej strukturę i funkcje błon komórkowych.
- Metylacja zależna od SAME jest istotna w powstawaniu neuroprzekazników w OUN (serotoniny, noradrenaliny i dopaminy) oraz hormonu – melatoniny.

- Tworzenie SAME jest zależne od dostępności w diecie kwasu foliowego, ale również witaminy B12 i choliny. Ważne, by witaminy te były w postaci zmetylowanej.
- Synteza glutationu, naszego najważniejszego antyoksydanta.
- Oczyszczanie organizmu i usuwanie nadmiaru toksycznych substancji.
- Budowanie i rozkładanie hormonów.
- Naprawa i budowanie DNA i RNA.
- Dostarczenie materiałów do budowy DNA i RNA.
- Regulacja liczby neuroprzekazników (usuwanie nadmiaru).
- Regulacja stanów zapalnych.
- Aktywacja i inaktywacja genów.
- Eliminacja histaminy.
- Synteza kreatyniny, choliny, karnityny, koenzymu Q10, melatoniny czy białek otoczki mielinowej.

Zaburzenia metylacji (C677T) dwukrotnie zwiększają ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa.



Upośledzenie genu MTHFR może wiązać się z wieloma schorzeniami, dolegliwościami oraz wadami genetycznymi. Podejrzewa się, że sama suplementacja kwasem foliowym, który musi przejść sporo przemian biochemicznych, aby można go było wykorzystać, jest promotorem wad genetycznych. Zauważono, że odkąd w 1982 r. wprowadzono u kobiet ciężarnych suplementację kwasem foliowym,

lawinowo zaczęła wzrastać liczba dzieci z autyzmem. W 1975 r. – jedno dziecko na 5000 urodzeń, w 1985 r. – jedno na 2500, w 1995 r. – jedno na 500, a w 2009 r. – jedno na 110 (www.autism-speaks.org). Podejrzewa się, że suplementacja kwasem foliowym zwiększa przeżycie płodów, które mają wady genetyczne, a które w sytuacji niesuplementowania obumarłyby. Kwas foliowy zniósł coś takiego jak „selekcja naturalna”. Wielu naukowców podejrzewa, że za autyzmem stoją szczepionki. Zaburzenia metylacji to m.in. upośledzenie oczyszczania organizmu, a szczepionki właśnie przeladują organizm toksynami.

Zaburzenia metylacji (C677T) zwiększają dwukrotnie ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa, choć tutaj ma również znaczenie inny gen odpowiedzialny za metylację (MTRR A66G). Nieprawidłowy metabolizm kwasu foliowego może prowadzić do hipometylacji DNA i nieprawidłowej segregacji chromosomów, ryzyko zwiększa się czterokrotnie, gdy matki mają podwyższony poziom homocysteiny oraz zmutowany gen MTRR A66G (homozygota).

Ponadto z modyfikacją genu MTHFR związane są: większe skłonności do uzależnienia od tytoniu, narkotyków i alkoholu, poronienia, bezpłodność u kobiet i mężczyzn, zatępienie płucne i zakrzepice, depresję, schizofrenia i zaburzenia afektywne dwubiegunowe, fibromialgia, zespół chronicznego zmęczenia, gromadzenie się toksyn w organizmie, możliwość zatrucia lekami typu paracetamol, metotreksat czy lekami przeciwpadaczkowymi, choroba Parkinsona i Alzheimer, demencja układu nerwowego, zespół jelita drażliwego, stan przedrzucawkowy w ciąży, wady płodów, w tym rozszczep kręgosłupa i wady serca, śmierć wewnątrzmaciczna płodu, przedwczesne odklejanie się łożyska, nowotwory, w tym białaczka, gruczolak jelita grubego, oponiak, glejak, nowotwory piersi, tarczycy, prostaty i układu po-



**Metylacji ulegają nie tylko DNA i RNA, ale również białka, neurotransmitery i fosfolipidy.**



karmowego, hiperhomocysteinemia, zawały serca, niski poziom HDL, miażdżyca, choroby autoimmunologiczne, padaczka, szybsze starzenie się organizmu, nadciśnienie tętnicze, choroby neurologiczne o nieznanym etiologii, astma.

### **Co dodatkowo może wpływać negatywnie na metylację?**

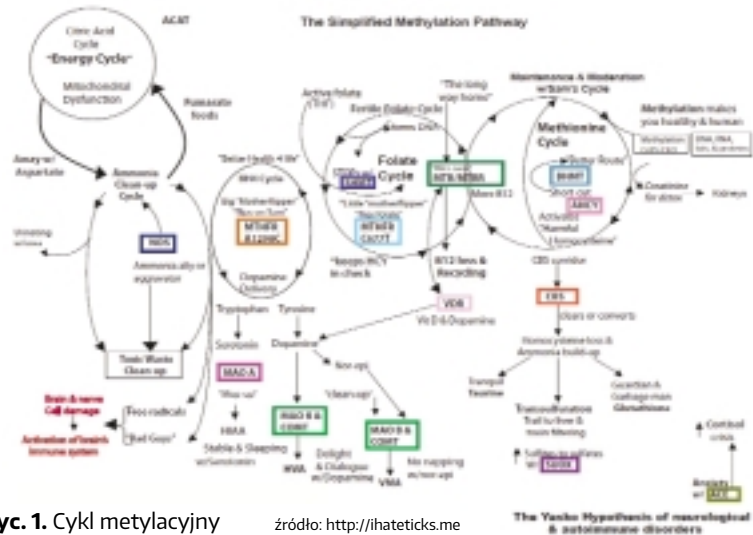
Skażenie środowiska, chemia w żywności, opakowaniach i kosmetykach, używki, takie jak alkohol, papierosy,

narkotyki, leki, niewłaściwe suplementy, nadmiar cukru w diecie (węglowodanów), stany zapalne, przetworzona żywność, dysbioza w jelitach, pleśń, pasożyty, grzyby, aflatoksyny, gluten i nabiał. Osoby ze zmutowanym genem MTHFR muszą radykalnie zmienić styl życia, na całe życie.

### **Cztery cykle składające się na metylację**

**1. Cykl metioniny** – z kluczowym składnikiem metioniną. Dostarczana jest wraz z pożywieniem (głównie mięso, jaja, ryby), następnie przekształcana do homocysteiny i z powrotem do metioniny, z której powstaje SAMe. Kluczowym biomarkerem jest homocysteina. W tym cyklu również znajduje się CBS (gen beta-syntazy cystationiny), jego modyfikacja powoduje, że w organizmie gromadzi się zbyt dużo amoniaku i suplementacja donorami grup metylowych może być dyskusyjna przynajmniej w pierwszej fazie oczyszczania organizmu. W tym cyklu znajduje się ścieżka, tzw. skrót metylacyjny wykorzystujący fosfatydyloserynę, fosfatydylocholinę,

Upośledzenie genu MTHFR może wiązać się z wieloma schorzeniami, dolegliwościami oraz wadami genetycznymi.



Ryc. 1. Cykl metylacyjny

źródło: <http://ihateticks.me>

betainę, cholinę, TMG i DMG. Bardzo ważne dla prawidłowych przebiegów są: zmetylowane witaminy B12, B9, B2, magnez (w postaci cytrynianu) oraz B6 (P-5-P), cynk, selen i mangan. Czasami niezbędna jest również witamina C.

Przy zmutowanym genie CBS należy uważać na zawartość siarki w diecie (mięso, jajka, ryby, czosnek, cebula, warzywa kapustne, białko powinno być wtedy ograniczone do 0,7 g/kg/mc), nie należy również suplementować MSM. Modyfikacja genu CBS może powodować problem z usuwaniem amoniaku, co negatywnie wpływa na BH4.

**2. Cykl kwasu foliowego**, gdzie następuje „wprowadzenie” kwasu foliowego do cyklu poprzez dietę i ewentualną suplementację (np. u kobiet w ciąży). W tym cyklu kwas foliowy dzięki enzymowi MTHFR przekształca się kilkakrotnie do właściwej postaci. Następuje przyspieszenie lub wyhamowanie wchłaniania kwasu foliowego. Niestety nie zawsze suplementacja zmetylowaną postacią kwasu foliowego 5-MTHF jest możliwa, czasami występują skutki uboczne.

**3. Cykl BH4** (tetrahydrobiopteryna), który obok cyklu metioniny najbardziej wpływa na funkcjonowanie neuroprzekaźników. BH4 jest kofaktorem w procesach niezbędnych do produkcji neurotransmiterów:

- konwersja fenyloalaniny do tyrozyny przez hydroksylazy fenyloalaniny,
- konwersja tyrozyny i witaminy B6 do L-DOPA przez hydroksylazy tyrozyny,
- konwersja tryptofanu i witaminy B6 do 5-HTP przez hydroksylazę tryptofanu,
- BH4 jest również kofaktorem w konwersji argininy do cytruliny i tlenu azotu.

5-HTP jest prekursorem melatoniny i serotoniny. Naprawa cyklu BH4 (przy modyfikacji genu MTHFR A1298C) to zwykle suplementacja: L-DOPA (lewodopa – aminokwas, z którego organizm wytwarza dopaminę), 5-htp (5-hydroksytryptofan – zwiększa produkcję serotoniny), B4 – cholina i kwasu foliowego (5-MTHF).

**4. Cykl mocznikowy**, nazywany także cyklem ornitynowym. Jest to cykl metaboliczny trzech aminokwasów: ornityny, cytruliny i argininy. Tutaj z amoniaku, dwutlenku węgla i asparagianu powstaje mocznik. W ten sposób organizm pozbywa się pozostałości w postaci aminokwasów, po produkcji neuroprzekaźników.

### Jak wygląda profil genetyczny metylacji?

Jak widać, profil genów odpowiedzialnych za metylację jest dość

### Możliwe skutki uboczne suplementowania 5-MTHF

Przy zaburzeniach genu MTHFR C677T mówi się, że suplementacja zmetylowaną postacią kwasu foliowego jest kluczowa dla prawidłowego cyklu zmiany homocysteiny w metioninę i dalej SAME.

Jednak u niektórych osób ten suplement robi więcej złego niż dobrego. Należy wtedy pozostać jedynie przy TMG.

#### Możliwe są trzy reakcje:

- zdecydowana poprawa samopoczucia,
- huśtawki nastrojów od euforii do depresji,
- złe samopoczucie już przy małych dawkach.

Jeśli odczuwasz któryś z poniższych symptomów, odstaw suplementację 5-MTHF:

- drażliwość,
- bezsenność,
- ból mięśni,
- bóle stawów,
- trądzik,
- wysypka,
- poważny niepokój,
- kołatanie serca,
- nudności,
- bóle głowy,
- migreny.

rozbudowany, można go wykonać w USA, np. w 23andme. W Polsce dostępne są jedynie badania polimorfizmu genów: MTHFR C677T oraz A1298C. Do kompletnej oceny profilu metylacyjnego warto wykonać badanie kwasów organicznych i aminokwasów w moczu, poziom homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B12, chociaż one mogą wiele nie wykazać. Badaniami dodatkowymi są badanie kału: flora jelitowa, markery stanu zapalnego oraz zonulina – biomarker szczelności bariery jelitowej, analiza nietolerancji pokarmowych IgA, IgG, aminogram oraz neuro panel: Cr (chrom), Cu (miedź), Mg (magnez), Se (selen), Zn (cynk), Mn (mangan), Mo (molibden), arginina, cysteina, glicyna, metionina, fenyloalanina, tryptofan.

Badana to jedno, ale znalezienie osoby, która potrafi to zinterpretować i połączyć ze sobą oraz właściwie dobrać dietę i suplementy, to drugie i chyba najtrudniejsze. ■

## Bibliografia:

1. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? Am J Med Genet. 2002 Jan 15;107(2):151-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807890>.
2. Risk of Down syndrome conferred by MTHFR C677T polymorphism: Ethnic variations. Indian J Hum Genet. 2007 May-Aug; 13(2): 76–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168164/>.
3. The MTRR 66A>G polymorphism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome in Caucasian women: a case-control study and a meta-analysis. Coppedè F, et al. Mol Biol Rep. 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/24965145/>.
4. <http://www.healthline.com/health-blogs/fruit-womb/down-syndrome-and-folate-metabolism>



SNP	Gene	Variation	Result	Call
RS4860	COMT	V158M	-/-	GG
RS4833	COMT	H62H	-/-	CC
RS769224	COMT	61	-/-	GG
RS731296	VDR	Taq	TT	TT
RS2229570	VDR	Fok	FI	Hetereo
RS6323	MAO A	R297R	+/+	TT
RS3741049	ACAT	1-02	+/-	Hetereo
RS1801133	MTHFR	C677T	+/-	Hetereo
RS2069470	MTHFR	3	-/-	CC
RS1801131	MTHFR	A1298C	-/-	AA
RS1805087	MTR	A2756G	-/-	AA
RS1801394	MTRR	A66G	+/-	Hetereo
RS10080	MTRR	H595Y	-/-	CC
RS162096	MTRR	K350A	-/-	AA
RS2267780	MTRR	R415I	-/-	CC
RS2303080	MTRR	S257T	-/-	TT
RS1802059	MTRR	11	+/+	AA
RS585800	BHMT	1	+/-	Hetereo
RS567754	BHMT	2	+/-	Hetereo
RS617219	BHMT	4	+/-	Hetereo
RS651852	BHMT	8	+/-	Hetereo
RS819147	AHCY	1	-/-	AA
RS819134	AHCY	2	-/-	TT
RS819171	AHCY	19	-/-	AA
RS234706	CBS	C699T	-/-	CC
RS1801181	CBS	A360A	+/-	Hetereo
RS2290758	CBS	N212N	-/-	CC
RS773115	SUOX	S370S	-/-	No Support Needed
RS1979277	SHMT	C1420T	+/-	Hetereo
RS1770983	NOS	O298E	-/-	GG

Tab. 1. Panel metylacyjny

źródło: <http://www.zespoldowna.info>

5. <http://www.zespoldowna.info/>
6. <http://mthfr.net>
7. <http://www.dramyasko.com/>
8. <http://www.vacfacts.info/mthfr-genetics-autism-and-disease.html>
9. <http://geneticgenie.org/all-mutations/>
10. <http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/>
11. The methylation miracle. Paul Frankel, Ph.D with Nancy Pauline Bruning.
12. Krzystanek M., Pałasz A., Krzystanek E., Krupka-Matuszczyk I.,

Wiaderkiewicz R., Skowronek R., *S-adenozyl L-metionina w schorzeniach OUN*, Psychiatria Polska 2011, tom XLV, numer 6 strony 923–931. [http://www.psychiatria-polska.pl/uploads/images/PP\\_6\\_2011/Krzystanek139\\_Psychiatria\\_Polska\\_6\\_2011.pdf](http://www.psychiatria-polska.pl/uploads/images/PP_6_2011/Krzystanek139_Psychiatria_Polska_6_2011.pdf).

13. <https://www.autismspeaks.org/>.
14. [http://www.snpedia.com/index.php/Yasko\\_Methylation#\\_ACE\\_Gene](http://www.snpedia.com/index.php/Yasko_Methylation#_ACE_Gene).
15. <http://www.snpedia.com/index.php/Tetrahydrobiopterin>.

ZAMÓW PRENUMERATĘ  
od teraz masz dwie wersje do wyboru!

NOWOŚĆ!



## WERSJA PREMIUM

Zyskujesz:

- roczną prenumeratę czasopisma obejmującą 6 kolejnych numerów
- bezpłatną wysyłkę
- dostęp do wszystkich archiwalnych wydań z ostatnich 2 lat w wersji online

**TYLKO 199 ZŁ!**

Jak zamówić prenumeratę?

- ☎ 61 66 55 831
- 🌐 [prenumerata.food-forum.pl](http://prenumerata.food-forum.pl)
- ✉ [prenumerata@food-forum.pl](mailto:prenumerata@food-forum.pl)

**DLA PIERWSZYCH 50 OSÓB,  
KTÓRE ZAMÓWIĄ WERSJĘ PREMIUM**  
dzbaneq filtrujący Aquaphor Ideal  
w prezencie za jedyne 1 zł\*

Aby otrzymać prenumeratę z prezentem,  
zamówienie złoż przez stronę:  
[prenumerata.food-forum.pl](http://prenumerata.food-forum.pl)



\* W szczególnych przypadkach redakcja zastrzega sobie prawo do wysyłki innego prezentu o podobnej wartości

## WERSJA PODSTAWOWA

Zyskujesz:

- roczną prenumeratę czasopisma obejmującą 6 kolejnych numerów
- bezpłatną wysyłkę

**TYLKO 113 ZŁ!**