

УДК 575.174.015.3.616-006.04

Марковский А.В.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Читинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме: Фолиевая кислота необходима для нормального роста и пролиферации тканей. Генетические дефекты, приводящие к нарушению в системе фолатного обмена, могут повышать риск опухолевой прогрессии. Поиску ассоциации полиморфизма генов фолатного цикла с риском развития рака к настоящему времени посвящено множество работ. Цель данного обзора – обобщение и анализ ряда работ, посвященных изучению одной из групп генетических маркеров мультифакториальных заболеваний – генов фолатного обмена: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы (MTR), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR). В работе представлены данные о роли полиморфных вариантов указанных генов в генезе злокачественных новообразований различной локализации.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов фолатного цикла, злокачественные новообразования.

Markovsky A.V.

POLYMORPHISM OF FOLATE METABOLISM GENES AND MALIGNANT DISEASES

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract: Folic acid is essential for normal growth and proliferation of tissues. Maternal genetic defects, which disturb folic acid metabolism, may increase the risk of tumor progression. To date, of many works studies are published investigating the association of polymorphisms in folate-metabolizing genes with the risk of cancer development. It is a review of the literature dedicated to researches of one of genetic markers for multifactorial diseases – the folate metabolism genes. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), methionine synthase reductase (MTRR). The role of polymorphisms in these genes as a risk factor for different pathologies, such as malignant neoplasms of various localization, is described.

Key words: hyperhomocysteinemia, polymorphism genes of folate cycle, malignant neoplasms.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями является одной из самых социально значимых проблем. По данным ВОЗ ежегодно во всем мире обнаруживают 12,3 миллиона новых случаев заболевания раком, а умирает 8,2 млн. человек, что составляет около 13% всех смертей в мире [1]. Риск большинства спонтанных опухолей зависит от генетического полиморфизма, который модифицирует эффект канцерогенного фактора, усиливает или ослабляет его. В последние годы, среди причин пролиферативных заболеваний и рака большое значение придается генетическим факторам, приводящим к нарушению метаболизма фолиевой кислоты – важнейшего поставщика одноуглеродных фрагментов для жизненно важных клеточных процессов, в том числе метилирования и синтеза ДНК, что может лежать в основе канцерогенеза [2]. Поиск генов-кандидатов и биомаркеров для онкологических заболеваний является актуальной научной проблемой, имеющей большое практическое и социальное значение.

Метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинсинтаза и метионинсинтазаредуктаза являются ключевыми ферментами фолатного цикла, а снижение их активности сопровождается нарушением метаболического пути превращения гомоцистеина с развитием гипергомоцистенимии (ГГЦ) [2]. Это в свою очередь, через гипо- или гиперметилирование аллелей генов, нарушает статус метилирования ДНК, как показано в работе А. Kuchiba и соавт. у пациентов с раком молочной железы [3], и, следовательно, функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку, а также подтверждает роль ГГЦ в качестве потенциального биомаркера опухоли, так как фолаты способствуют прогрессии и росту опухоли еще на стадии предрака, а одним из наиболее характерных признаков опухолевой клетки является тотальное деметилирование ее ДНК, т.е. снижение ее структурной стабильности [4].

Ген *MTHFR*, расположенный на хромосоме 1 (1p36,3), отвечает за работу фермента *MTHFR* (белок 77 кДа с 656 аминокислотами), который катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата. Реакция является единственным источником CH₃-CH₄-фосфата, который используется метионинсинтазой в синтезе метионина из гомоцистеина. Имеется ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы, которая приводит к ГГЦ [5]. Практическое значение имеют два полиморфизма: 1) полиморфизм C677T в экзоне 4 - приводящий к замене аминокислотного остатка аланина на валин (Ala222Val) в сайте связывания фолата. У гетерозигот по данной мутации, отмечается термолабильность фермента и снижение его активности примерно до 35%, у гомозигот - до 70%; 2) полиморфизм A1298C в экзоне 7 - приводящий к замене аминокислотного остатка глутамина на аланин (Glu429Ala) в регуляторном домене фермента. Аллель 1298C незначительно снижает активность фермента, а гетерозиготность по двум аллелям 1298C и 677T сопровождается снижением активности фермента на 40-50% [6]. Комбинация гетерозиготных генотипов *MTHFR*677CT и *MTHFR*1298AC сопровождается повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при носительстве *MTHFR*677TT [7].

На сегодняшний день многие исследователи не имеют единой точки зрения на вопрос о влиянии полиморфизма генов фолатного цикла на развитие онкологических заболеваний. Так, например, носительство полиморфизма *MTHFR*C677T (самая частая генетическая причина гипергомоцистеинемии [8]) значительно увеличивает риск развития оральной плоскоклеточной карциномы [9], рака шейки матки [10], молочной железы [11], желудка (по данным метанализа, объединяющего 16 исследований и ~ 2700 пациентов) [12]. Но при этом снижает риск колоректального рака [13] и простаты [14] или вовсе не ассоциировалось с риском рака прямой кишки [15]. Н. Rezaei с соавт. утверждают, что только совместное влияние полиморфизма *MTHFR*C677T с вирусом папилломы человека или гепатита В приводит к развитию рака молочной железы [16] или гепатоцеллюлярной карциномы [17] соответственно. Однако, X. Jiao и соавт., в своей работе показывают протективное действие на прогрессирование последней патологии [18]. Также и другой аллельный вариант A1298C гена *MTHFR* как повышает вероятность развития, в случае рака шейки матки [19], так и снижает риск острого лимфоцитарного [20] и миелоидного [21] лейкоза, цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-3 стадии [22] и рака эндометрия [23].

Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы - одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилирования. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B₁₂ (кобаламин) [24]. Замена аденина (A) на гуанин (G) в 2756 позиции гена *MTR* может быть ассоциирована с генетической предрасположенностью к ГГЦ и развитием раковых заболеваний. Однако представленные в доступной литературе данные также противоречивы. Так аллель *MTR*2756G, по данным M.L. Silaste и соавт., был ассоциирован с повышением гомоцистеина [25], в то время как в других работах, не влиял на его концентрацию [11], а в большинстве исследований даже снижал [26], что, возможно, связано с активирующим влиянием данной замены.

Ген *MTRR* картирован на хромосоме 5 в локусе 5p15.3-p.15.2 и кодирует цитоплазматический фермент метионинсинтаза редуктазу, играющий важную роль в большом количестве биохимических реакций, в том числе обратном превращении гомоцистеина в метионин. В этом гене описаны разные типы мутаций и ряд полиморфных вариантов. Полиморфизм *MTRRA*66G проявляется в замене аденина (A) в позиции 66 на гуанин (G) и в 4 раза снижает активность фермента *MTRR* участвующего в восстановлении активности метионинсинтазы – непосредственно осуществляющей метилирование гомоцистеина. По данным метаанализа, проведенного D.H. Fang с соавт. (2913 случая и 4764 контроля), рисковый аллель *MTRR*66G связан со снижением риска острого лимфобластного лейкоза в кавказской популяции и на-против, с повышенной вероятностью развития острого миелоидного лейкоза - у азиатского населения [27], а также восприимчивостью к колоректальному раку [28].

Полиморфизмы *MTR2756GG* и *MTRRA66G* значительно повышают риск развития злокачественных новообразований, например, головы и шеи [29,43], а также молочной железы [30], в отличие от рака толстой кишки, где не наблюдалось такой ассоциации [31].

Аналогично одиночному носительству single nucleotide polymorphism (SNP), аддитивный эффект (полиморфных вариантов *MTHFRC677T*, *MTHFRA1298C*, *MTRA2756G* и *MTRRA66G*), носит также двусторонний характер: не оказывает существенного влияния на развитие рака, например, предстательной железы [32], яичников [33] и шейки матки [34]; и при этом увеличивает риск: гепатоцеллюлярной [35] и оральной плоскоклеточной карциномы [36], рака молочной железы [37], яичников [38], эндометрия [39], шейки матки [40] и остального лимфоцитарного лейкоза [41].

Можно предположить, что такая противоречивость данных связана с тем, что повышение уровня гомоцистеина — это результат опухолевого роста, а не его причина, так как непосредственными источниками гомоцистеина в крови могут выступать именно пролиферирующие клетки, а из пищевых источников в кровь он не поступает. Однако большинство раковых клеток демонстрирует метиониновую зависимость — гибель или снижение скорости деления при замене метионина его непосредственным предшественником, гомоцистеином [42]. Причина такой ауксотрофии до конца ясна, что еще раз подчеркивает важность изучения данного вопроса.

Таким образом, в литературе описаны противоречивые выводы исследований рака, выполненных на популяциях различного этнического происхождения, что не позволяет однозначно ответить на вопрос о роли активности метаболизма фолатного обмена в изменении восприимчивости к данной патологии. Это может быть связано не только с различными характеристиками популяций, но и с наличием дополнительных модифицирующих эффект SNP факторов риска, изучение которых требует существенно больших выборок.

И все же, несмотря на противоречивые данные по различным локализациям онкопатологии, несмотря на неясно обозначенные различия в канцерогенезе и в их этиологии, имеются основания говорить о базисной тождественности их патогенеза — о нестабильности генома клеток, индуцированной метилированием ДНК, которое играет значительную роль в манифестиации клинических проявлений наследственных заболеваний и мультифакториальных нарушений.

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250.
2. Wu X., Zou T., Cao N., Ni J., Xu W., Zhou T., Wang X. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in Chinese women. Hered. Cancer Clin. Pract. 2014. (12). 1198–1206.
3. Kuchiba A. Global methylation levels in peripheral blood leukocyte DNA by LUMA and breast cancer. a case-control study in Japanese women. Br. J. Cancer. 2014. 110 (11). 2765-2771.
4. Muacević-Katanec D., Kekez T., Fumić K., Barić I., Merkler M., Jakić-Razumović J., Krznarić Z., Zadro R., Katanec D., Reiner Z. Spontaneous perforation of the small intestine, a novel manifestation of classical homocystinuria in an adult with new cystathionine beta-synthetase gene mutations. Coll Antropol. 2011. (35). 181–185.
5. Trimmer E.E. Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. Curr Pharm Des. 2013. 19 (14). 2574-93.
6. Aksoy-Sagirli P., Erdenay A., Kaytan-Saglam E., Kizir A. Association of Three Single Nucleotide Polymorphisms in MTR and MTRR Genes with Lung Cancer in a Turkish Population. Genet Test Mol Biomarkers. 2017. 21(7).428-432. doi. 10.1089/gtmb.2017.0062.
7. Albert M.A., Pare G., Morris A., Rose L., Buring J., Ridker P.M., Zee R.Y. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule-1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule-1 among various race/ethnic groups. data from the Women's Genome Health Study. Am Heart J. 2009. 157 (4). 777-83. doi. 10.1016/j.ahj.2008.12.012.

8. Zhao J., Chen H., Liu N., Chen J., Gu Y., Chen J., Yang K. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (12): 2695-2699. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012.
9. Miri-Moghaddam E., Saravani S., Garme Y., Khosravi A., Bazi A., Motazedian J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms in oral squamous cell carcinoma in south-east Iran. *Oral. Pathol. Med.* 2016. 45 (2). 96-100. doi. 10.1111/jop.12343.
10. Chen H., Zhu J. C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase may contribute to cervical cancer risk in complete over-dominant model. *Med Hypotheses.* 2013. 80 (5). 679-83. doi. 10.1016/j.mehy.2013.01.025.
11. Lu Q., Jiang K., Li Q., Ji Y.J., Chen W.L., Xue X.H. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer risk and prognosis in a Chinese population. *Tumour Biol.* 2015. 36 (5). 3757-62. doi. 10.1007/s13277-014-3016-4.
12. Boccia S., Hung R., Ricciardi G., Gianfagna F., Ebert M.P., Fang J.Y., Gao C.M., Götze T., Graziano F., Lacasaña-Navarro M., Lin D., López-Carrillo L., Qiao Y.L., Shen H., Stolzenberg-Solomon R., Takezaki T., Weng Y.R., Zhang F.F., van Duijn C.M., Boffetta P., Taioli E. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk. a huge-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.* 2008. 167 (5). 505-16.
13. Figueiredo J.C., Levine A.J., Crott J.W., Baurley J., Haile R.W. Folate-genetics and colorectal neoplasia. what we know and need to know next. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. 57 (4). 607-27. doi. 10.1002/mnfr.201200278.
14. Wu H.C., Chang C.H., Tsai R.Y., Lin C.H., Wang R.F., Tsai C.W., Chen K.B., Yao C.H., Chiu C.F., Bau D.T., Lin C.C. Significant association of methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms with prostate cancer susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res.* 2010. 30(9). 3573-7.
15. Vossen C.Y., Hoffmeister M., Chang-Claude J.C., Rosendaal F.R., Brenner H. Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *J. Clin. Oncol.* 2011. 29 (13). 1722-7. doi. 10.1200/JCO.2010.31.8873.
16. Rezaei H., Rassi H., Mansur F.N. Investigation of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Human Papilloma Virus Genotypes in Iranian Breast Cancer. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2017. 36(3). 124-128. doi. 10.1089/mab.2017.0011.
17. Qiao K., Zhang S., Trieu C., Dai Q., Huo Z., Du Y., Lu W., Hou W. Genetic Polymorphism of MTHFR C677T Influences Susceptibility to HBV-Related Hepatocellular Carcinoma in a Chinese Population: a Case-Control Study. *Clin. Lab.* 2017. 63 (4). 787-795. doi. 10.7754/Clin.Lab.2016.161003.
18. Jiao X., Luo Y., Yang B., Jing L., Li Y., Liu C., Jing X., Wang F., Wang Y., Du Z., Gao Y. The MTHFR C677T mutation is not a risk factor recognized for HBV-related HCC in a population with a high prevalence of this genetic marker. *Infect Genet Evol.* 2017. 49. 66-72. doi. 10.1016/j.meegid.2017.01.008.
19. Yi K., Yang L., Lan Z., Xi M. The association between MTHFR polymorphisms and cervical cancer risk. a system review and metaanalysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. 294 (3). 579-88. doi. 10.1007/s00404-016-4037-6.
20. Bahari G., Hashemi M., Naderi M. Taheri M. Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in an Iranian Population. *Int. J. HematolOncol Stem Cell Res.* 2016. 10 (3). 130-7.
21. Lien S.A., Young L., Gau B.S. K Shiao S.P. Meta-prediction of MTHFR gene polymorphism-mutations, air pollution, and risks of leukemia among world populations. *Oncotarget.* 2017. 8 (3). 4387-4398. doi. 10.18632/oncotarget.13876.
22. Tong S.Y., Lee J.M., Song E.S., Lee K.B., Kim M.K., Yun Y.M., Lee J.K., Son S.K., Lee J.P., Kim J.H., Hur S.Y., Kwon Y.I. The effects of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), and methionine synthase reductase (MTRR) on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Cancer Causes Control.* 2010. 21(1). 23-30. doi. 10.1007/s10552-009-9430-z.

23. Xu W.H., Shrubsole M.J., Xiang Y.B., Cai Q., Zhao G.M., Ruan Z.X., Cheng J.R., Zheng W., Shu X.O. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphisms, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007. 16 (2). 281-7.
24. Galdieri L.C., Arrieta S.R., Silva C.M., Pedra C.A., D'Almeida V. Homocysteine concentrations and molecular analysis in patients with congenital heart defects. *Arch. Med. Res.* 2007. 38 (2). 212-218.
25. Silaste M.L., Rantala M., Sämpi M., Alftan G., Aro A., Kesäniemi Y.A. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J. Nutr.* 2001. 131 (10). 2643-7.
26. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V., McMaster D., Yarnell J.W., Young I.S., Peng K., Shane B., Evans A.E., Whitehead A.S. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet. Epidemiol.* 1999. 17 (4). 298-309.
27. Fang D.H., Ji Q., Fan C.H., An Q., Li J. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and leukemia risk: evidence from published studies. *Leukemia and lymphoma.* 2014. 55 (8). 1910-1914. doi. 10.3109/10428194.2013.867492
28. Wu P.P., Tang R.N., An L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility. *JOURNAL OF B.U.ON.* 2015. 20 (3). 918-922.
29. Wang P., Li S., Wang M., He J., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility. *Journal of cancer.* 2017. 8 (2). 266-277. doi. 10.7150/jca.17379.
30. Hosseini M. Role of polymorphism of methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase (MTR) A2756G and breast cancer risk. *Polish journal of pathology.* 2013. 64 (3). 191-195. doi. 10.5114/PJP.2013.38138.
31. Кононов А.В. Колоректальный рак и полиморфизм генов ключевых ферментов фолатного цикла. Вестник новосибирского государственного университета. Серия. Биология, клиническая медицина. 2010. 8 (1). 26-31.
32. Collin S.M., Metcalfe C., Refsum H., Lewis S.J., Smith G.D., Cox A., Davis M., Marsden G., Johnston C., Lane J.A., Donovan J.L., Neal D.E., Hamdy F.C., Smith A.D., Martin R.M. Associations of folate, vitamin B12, homocysteine, and folate-pathway polymorphisms with prostate-specific antigen velocity in men with localized prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010. 19 (11). 2833-8. doi. 10.1158/1055-9965.EPI-10-0582.
33. Pawlik P., Mostowska A., Lianeri M., Sajdak S., Kędzia H., Jagodzinski P.P. Folate and choline metabolism gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Mol. Biol. Rep.* 2012. 39 (5). 5553-60. doi. 10.1007/s11033-011-1359-0.
34. Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011. 44 (8-9). 596-600. doi. 10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007.
35. Peres N.P., Galbiatti-Dias A.L., Castanhole-Nunes M.M., da Silva R.F., Pavarino É.C., Goloni-Bertollo E.M., Ruiz-Cintra M.T. Polymorphisms of folate metabolism genes in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 2016. 8(29). 1234-1243.
36. Barbosa A., Dos Santos M., de Podestá J.R., Gouvêa S.A., Von Zeidler S.V., Louro I.D., Cordeiro-Silva Mde F. Polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and cystathione beta-synthase in oral cancer - a case-control study in southeastern Brazilians. *Braz J. Otorhinolaryngol.* 2016. 82 (5). 558-66. doi. 10.1016/j.bjorl.2015.10.012.
37. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017. 16 (2). 50-55.
38. Terry K.L., Tworoger S.S., Goode E.L., Gates M.A., Titus-Ernstoff L., Kelemen L.E., Sellers T.A., Hankinson S.E., Cramer D.W. MTHFR polymorphisms in relation to ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2010. 119 (2). 319-24. doi. 10.1016/j.ygyno.2010.08.007.

39. Wang X.J., Xu L.H., Chen Y.M., Luo L., Tu Q.F., Mei J. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015. 54(5). 546-50. doi. 10.1016/j.tjog.2015.08.005.
40. Hajiesmaeil M., Tafvizi F., Sarmadi S. The effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on susceptibility to human papilloma virus infection and cervical cancer. *Infect Genet Evol.* 2016. 46. 1-6. doi. 10.1016/j.meegid.2016.10.012.
41. Zou R., He X., Wu Y. TS Gene Polymorphisms Correlate with Susceptibility to Acute Lymphocytic Leukemia in Children. *Med Sci Monit.* 2017. 23. 3095-3104.
42. Cavuoto P., Fenech M.F. A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer Treat Rev.* 2012. 38 (6). 726-36. doi. 10.1016/j.ctrv.2012.01.004.
43. Galbiatti A.L., Ruiz M.T., Maniglia J.V., Raposo L.S., Pavarino-Bertelli E.C., Goloni-Bertollo E.M. Head and neck cancer: genetic polymorphisms and folate metabolism. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2012. 78 (1). 132-139. doi. 10.1590/S1808-86942012000100021.

References:

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). M.: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017: 250. in Russian.
2. Wu X., Zou T., Cao N., Ni J., Xu W., Zhou T., Wang X. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in Chinese women. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2014. (12). 1198–1206.
3. Kuchiba A. Global methylation levels in peripheral blood leukocyte DNA by LUMA and breast cancer: a case-control study in Japanese women. *Br. J. Cancer.* 2014. 110 (11). 2765-2771.
4. Muacević-Katanec D., Kekez T., Fumić K., Barić I., Merkler M., Jakić-Razumović J., Krznarić Z., Zadro R., Katanec D., Reiner Z. Spontaneous perforation of the small intestine, a novel manifestation of classical homocystinuria in an adult with new cystathione beta-synthetase gene mutations. *Coll Antropol.* 2011. (35). 181–185.
5. Trimmer E.E. Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. *Curr Pharm Des.* 2013. 19 (14). 2574-93.
6. Aksoy-Sagirli P., Erdenay A., Kaytan-Saglam E., Kizir A. Association of Three Single Nucleotide Polymorphisms in MTR and MTRR Genes with Lung Cancer in a Turkish Population. *Genet Test Mol. Biomarkers.* 2017. 21(7).428-432. doi. 10.1089/gtmb.2017.0062.
7. Albert M.A., Pare G., Morris A., Rose L., Buring J., Ridker P.M., Zee R.Y. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule-1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule-1 among various race/ethnic groups: data from the Women's Genome Health Study. *Am Heart J.* 2009. 157 (4). 777-83. doi. 10.1016/j.ahj.2008.12.012.
8. Zhao J., Chen H., Liu N., Chen J., Gu Y., Chen J., Yang K. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (12): 2695-2699. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012.
9. Miri-Moghaddam E., Saravani S., Garme Y., Khosravi A., Bazi A., Motazedian J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms in oral squamous cell carcinoma in south-east Iran. *J. Oral. Pathol. Med.* 2016. 45 (2). 96-100. doi. 10.1111/jop.12343.
10. Chen H., Zhu J. C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase may contribute to cervical cancer risk in complete over-dominant model. *Med Hypotheses.* 2013. 80 (5). 679-83. doi. 10.1016/j.mehy.2013.01.025.
11. Lu Q., Jiang K., Li Q., Ji Y.J., Chen W.L., Xue X.H. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer risk and prognosis in a Chinese population. *Tumour Biol.* 2015. 36 (5). 3757-62. doi. 10.1007/s13277-014-3016-4.
12. Boccia S., Hung R., Ricciardi G., Gianfagna F., Ebert M.P., Fang J.Y., Gao C.M., Götze T., Graziano F., Lacasaña-Navarro M., Lin D., López-Carrillo L., Qiao Y.L., Shen H., Stolzenberg-

- Solomon R., Takezaki T., Weng Y.R., Zhang F.F., van Duijn C.M., Boffetta P., Taioli E. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a huge-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.* 2008. 167 (5). 505-16.
13. Figueiredo J.C., Levine A.J., Crott J.W., Baurley J., Haile R.W. Folate-genetics and colorectal neoplasia: what we know and need to know next. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. 57 (4). 607-27. doi. 10.1002/mnfr.201200278.
14. Wu H.C., Chang C.H., Tsai R.Y., Lin C.H., Wang R.F., Tsai C.W., Chen K.B., Yao C.H., Chiu C.F., Bau D.T., Lin C.C. Significant association of methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms with prostate cancer susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res.* 2010. 30(9). 3573-7.
15. Vossen C.Y., Hoffmeister M., Chang-Claude J.C., Rosendaal F.R., Brenner H. Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *J. Clin. Oncol.* 2011. 29 (13). 1722-7. doi. 10.1200/JCO.2010.31.8873.
16. Rezaei H., Rassi H., Mansur F.N. Investigation of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Human Papilloma Virus Genotypes in Iranian Breast Cancer. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2017. 36(3). 124-128. doi. 10.1089/mab.2017.0011.
17. Qiao K., Zhang S., Trieu C., Dai Q., Huo Z., Du Y., Lu W., Hou W. Genetic Polymorphism of MTHFR C677T Influences Susceptibility to HBV-Related Hepatocellular Carcinoma in a Chinese Population. a Case-Control Study. *Clin. Lab.* 2017. 63 (4). 787-795. doi. 10.7754/Clin.Lab.2016.161003.
18. Jiao X., Luo Y., Yang B., Jing L., Li Y., Liu C., Jing X., Wang F., Wang Y., Du Z., Gao Y. The MTHFR C677T mutation is not a risk factor recognized for HBV-related HCC in a population with a high prevalence of this genetic marker. *Infect Genet Evol.* 2017. 49. 66-72. doi. 10.1016/j.meegid.2017.01.008.
19. Yi K., Yang L., Lan Z., Xi M. The association between MTHFR polymorphisms and cervical cancer risk. a system review and metaanalysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. 294 (3). 579-88. doi. 10.1007/s00404-016-4037-6.
20. Bahari G., Hashemi M., Naderi M. Taheri M. Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in an Iranian Population. *Int. J. HematolOncol Stem Cell Res.* 2016. 10 (3). 130-7.
21. Lien S.A., Young L., Gau B.S. K Shiao S.P. Meta-prediction of MTHFR gene polymorphism-mutations, air pollution, and risks of leukemia among world populations. *Oncotarget.* 2017. 8 (3). 4387-4398. doi. 10.18632/oncotarget.13876.
22. Tong S.Y., Lee J.M., Song E.S., Lee K.B., Kim M.K., Yun Y.M., Lee J.K., Son S.K., Lee J.P., Kim J.H., Hur S.Y., Kwon Y.I. The effects of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), and methionine synthase reductase (MTRR) on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Cancer Causes Control.* 2010. 21(1). 23-30. doi. 10.1007/s10552-009-9430-z.
23. Xu W.H., Shrubssole M.J., Xiang Y.B., Cai Q., Zhao G.M., Ruan Z.X., Cheng J.R., Zheng W., Shu X.O. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphisms, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2007. 16 (2). 281-7.
24. Galdieri L.C., Arrieta S.R., Silva C.M., Pedra C.A., D'Almeida V. Homocysteine concentrations and molecular analysis in patients with congenital heart defects. *Arch. Med. Res.* 2007. 38 (2). 212-218.
25. Silaste M.L., Rantala M., Sämpi M., Alftan G., Aro A., Kesäniemi Y.A. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J. Nutr.* 2001. 131 (10). 2643-7.
26. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V., McMaster D., Yarnell J.W., Young I.S., Peng K., Shane B., Evans A.E., Whitehead A.S. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet. Epidemiol.* 1999. 17 (4). 298-309.

27. Fang D.H., Ji Q., Fan C.H., An Q., Li J. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and leukemia risk: evidence from published studies. *Leukemia and lymphoma*. 2014. 55 (8). 1910-1914. doi. 10.3109/10428194.2013.867492
28. Wu P.P., Tang R.N., An L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility. *JOURNAL OF B.U.ON.* 2015. 20 (3). 918-922.
29. Wang P., Li S., Wang M., He J., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility. *Journal of cancer*. 2017. 8 (2). 266-277. doi. 10.7150/jca.17379.
30. Hosseini M. Role of polymorphism of methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase (MTR) A2756G and breast cancer risk. *Polish journal of pathology*. 2013. 64 (3). 191-195. doi. 10.5114/PJP.2013.38138.
31. Kononov A.V. Colorectal cancer and polymorphisms of key enzymes genes of folate cycle. *Vestnik novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2010. 8 (1). 26-31. in Russian.
32. Collin S.M., Metcalfe C., Refsum H., Lewis S.J., Smith G.D., Cox A., Davis M., Marsden G., Johnston C., Lane J.A., Donovan J.L., Neal D.E., Hamdy F.C., Smith A.D., Martin R.M. Associations of folate, vitamin B12, homocysteine, and folate-pathway polymorphisms with prostate-specific antigen velocity in men with localized prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010. 19 (11). 2833-8. doi. 10.1158/1055-9965.EPI-10-0582.
33. Pawlik P., Mostowska A., Lianeri M., Sajdak S., Kędzia H., Jagodzinski P.P. Folate and choline metabolism gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Mol. Biol. Rep.* 2012. 39 (5). 5553-60. doi. 10.1007/s11033-011-1359-0.
34. Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011. 44 (8-9). 596-600. doi. 10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007.
35. Peres N.P., Galbiatti-Dias A.L., Castanhole-Nunes M.M., da Silva R.F., Pavarino É.C., Goloni-Bertollo E.M., Ruiz-Cintra M.T. Polymorphisms of folate metabolism genes in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 2016. 8(29). 1234-1243.
36. Barbosa A., Dos Santos M., de Podestá J.R., Gouvêa S.A., Von Zeidler S.V., Louro I.D., Cordeiro-Silva Mde F. Polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and cystathione beta-synthase in oral cancer - a case-control study in southeastern Brazilians. *Braz J. Otorhinolaryngol.* 2016. 82 (5). 558-66. doi. 10.1016/j.bjorl.2015.10.012.
37. Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum disorders markers of folate metabolism in patient's proliferative disease and breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2017. 16 (2). 50–55. in Russian.
38. Terry K.L., Tworoger S.S., Goode E.L., Gates M.A., Titus-Ernstoff L., Kelemen L.E., Sellers T.A., Hankinson S.E., Cramer D.W. MTHFR polymorphisms in relation to ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2010. 119 (2). 319-24. doi. 10.1016/j.ygyno.2010.08.007.
39. Wang X.J., Xu L.H., Chen Y.M., Luo L., Tu Q.F., Mei J. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015. 54(5). 546-50. doi. 10.1016/j.tjog.2015.08.005.
40. Hajiesmaeil M., Tafvizi F., Sarmadi S. The effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on susceptibility to human papilloma virus infection and cervical cancer. *Infect Genet Evol*. 2016. 46. 1-6. doi. 10.1016/j.meegid.2016.10.012.
41. Zou R., He X., Wu Y. TS Gene Polymorphisms Correlate with Susceptibility to Acute Lymphocytic Leukemia in Children. *Med Sci Monit*. 2017. 23. 3095-3104.
42. Cavuoto P., Fenech M.F. A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer Treat Rev*. 2012. 38 (6). 726-36. doi. 10.1016/j.ctrv.2012.01.004.
43. Galbiatti A.L., Ruiz M.T., Maniglia J.V., Raposo L.S., Pavarino-Bertelli E.C., Goloni-Bertollo E.M. Head and neck cancer: genetic polymorphisms and folate metabolism. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2012. 78 (1). 132-139. doi. 10.1590/S1808-86942012000100021.