

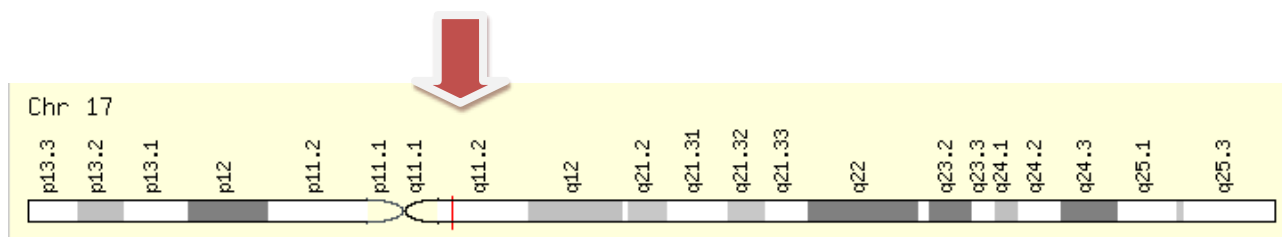
FOLATE MALABSORPTION, HEREDITARY

[Italian version](#)

Gene name: [SLC46A1 solute carrier family 46 member 1](#)

Aliases for SLC46A1 gene: PCFT, "proton-coupled folate transporter"; HCP1, "heme carrier protein 1"

Gene location: chromosome 17q11.2

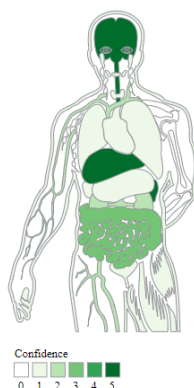
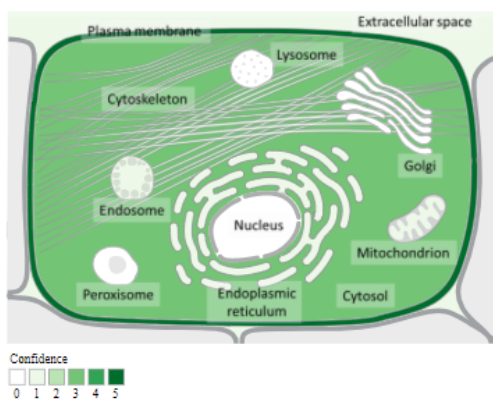


OMIM: 611672

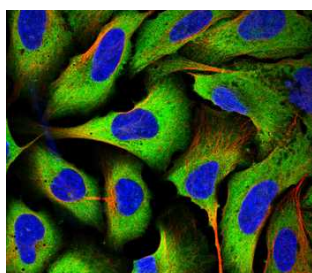
Function and expression

This gene encodes a transmembrane proton-coupled folate transporter protein that facilitates the movement of folate and antifolate substrates across cell membranes, optimally in acidic pH environments.

The protein is mainly localized at the plasma membrane and cytosol



The SLC46A1 gene is mainly expressed in the central nervous system, kidney, liver, placenta, intestine, spleen and retina. (from Tissue expression database).



The photograph refers to a cell image taken with a fluorescence microscope: green marks the parts characterized by the presence of the SLC46A1 gene product, whereas blue and red mark nuclei and microtubule localization respectively.

Protein name: Proton-coupled folate transporter

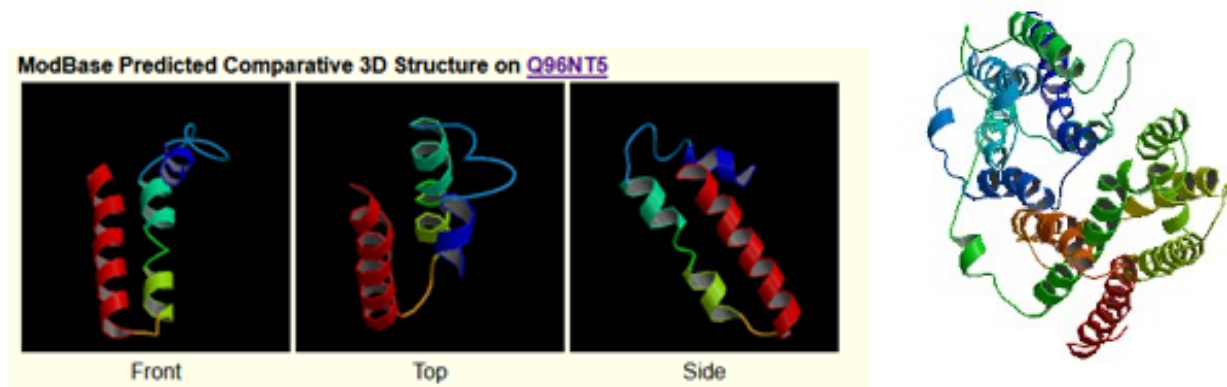
UniProtKB access: [Q96NT5](#)

Lenght: 459 aminoacids

Molecular weight: 49,771 Da

3D Structure:

No 3D models are certified for this protein. Some hypothesized models are shown in the figure: on the left an hypothetical structure of part of the protein and on the right of the entire protein .



Description and functions

The gene product has been shown to act as an intestinal proton-coupled high-affinity folate transporter and as an intestinal heme transporter which mediates heme uptake from the gut lumen into duodenal epithelial cells. The iron is then released from heme and may be transported into the bloodstream. Dietary heme iron is an important nutritional source of iron. The protein shows a higher affinity for folate than heme.

Mutations and pathologies

[Mutation: autosomal recessive](#)

Pathologies: hereditary folate malabsorption is a disorder that interferes with the body's ability to absorb certain B vitamins (called folates) from food. Folates are important for many cell functions, including the production of DNA and its chemical cousin, RNA.

Infants with hereditary folate malabsorption are born with normal amounts of folates in their body because they obtain these vitamins from their mother's blood before birth. They generally begin to show signs and symptoms of the disorder within the first few months of life because their ability to absorb folates from food is impaired.

Infants with hereditary folate malabsorption experience feeding difficulties, diarrhea, and failure to gain weight and grow at the expected rate (failure to thrive). Affected individuals usually develop a blood disorder called megaloblastic anemia. Megaloblastic anemia occurs when a person has a low number of red blood cells ([anemia](#)), and the remaining red blood cells are larger than normal ([megaloblastic](#)). The symptoms of this blood disorder may include decreased appetite, lack of energy, headaches, pale skin, and tingling or numbness in the hands and feet. People with hereditary folate

malabsorption may also have a deficiency of white blood cells (leukopenia), leading to increased susceptibility to infections. In addition, they may have a reduction in the amount of platelets (thrombocytopenia), which can result in easy bruising and abnormal bleeding.

Some infants with hereditary folate malabsorption exhibit neurological problems such as developmental delay and seizures. Over time, untreated individuals may develop intellectual disability and difficulty coordinating movements (ataxia).

[OMIM: 229050](#)

Incidence and therapies

Incidence: the real prevalence of hereditary folate malabsorption is unknown although an incidence $< 1/1000000$ is reported. Approximately 15 affected families have been reported worldwide. Researchers believe that some infants with this disorder may not get diagnosed or treated, particularly in areas where advanced medical care is not available. (Malacards, Orphanet)

Therapies:

Treatment of manifestations: parenteral (intramuscular) or high-dose oral 5-formyltetrahydrofolate (5-formylTHF, folinic acid, Leucovorin) or the active isomer of 5-formylTHF (Isovorin or Fusilev) can obviate the signs and symptoms of HFM. Dosing is aimed at achieving CSF folate trough concentrations as close as possible to the normal range for the age of the affected individual (infants and children have higher CSF folate levels than adults).

Prevention of primary manifestations: early treatment readily corrects the systemic folate deficiency and can achieve sufficient CSF folate levels to prevent the neurologic consequences of HFM.

Surveillance: to assess adequacy of treatment, surveillance should include: periodic complete blood counts; measurements of serum and CSF folate concentrations; measurements of serum and CSF homocysteine concentrations; and monitoring of the affected individual's neurologic status. Agents/circumstances to avoid: If possible, folic acid should not be used for the treatment of HFM because it binds very tightly to the folate receptor. This may impair transport of physiologic folates across the choroid plexus.

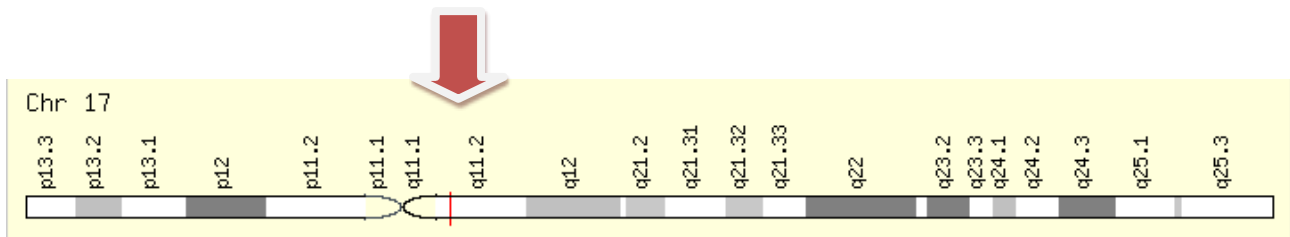
Pregnancy management: affected women should increase their folate intake above the maintenance dose prior to attempting to conceive; infants with HFM do not appear to be at an increased risk for neural malformations typically associated with maternal folate deficiency during pregnancy

MALASSORBIMENTO EREDITARIO DI FOLATO (HFM)

Nome del gene: [SLC46A1 \(solute carrier family 46 member 1\)](#)

Sinonimi del gene: trasportatore di folato e protoni accoppiati o PCFT, "proton-coupled folate transporter"

Localizzazione gene: cromosoma 17, braccio lungo posizione 11.2 (17q11.2)

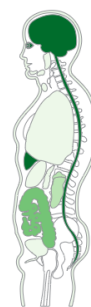
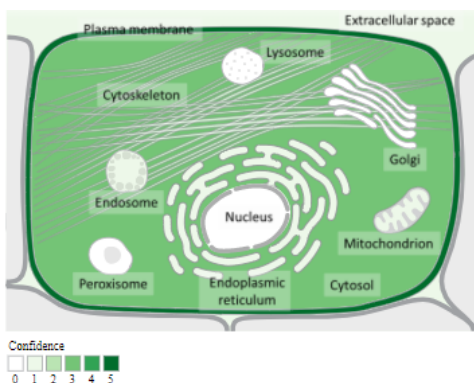


Il gene è lungo 12.555 basi azotate e, grazie allo splicing alternativo, da origine a 9 trascritti diversi.

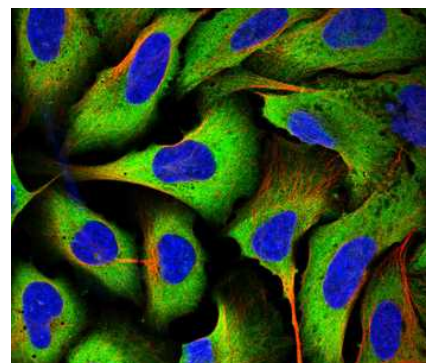
ACCESSO OMIM: 611672

Espressione e localizzazione a livello cellulare:

La proteina è localizzata a livello della membrana plasmatica e nel citosol; il gene viene principalmente espresso a livello del sistema nervoso centrale, reni, fegato, placenta, intestino, milza e retina.



La fotografia si riferisce ad un'immagine di microscopia a immunofluorescenza: in verde viene localizzato il prodotto del gene SLC46A1, mentre le parti blu e rosse identificano rispettivamente la posizione dei nuclei e dei microtubuli del citoscheletro.



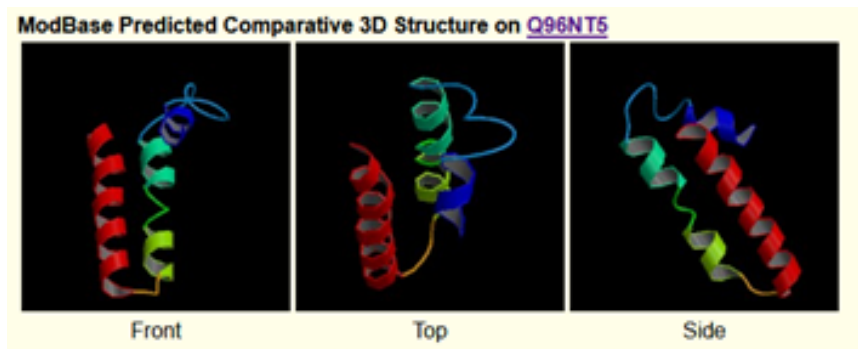
Nome proteina: Trasportatore di folato e protoni accoppiati o Proton-coupled folate transporter

UNIPROT: [Q96NT5](#)

Lunghezza: 459 amminoacidi

Peso molecolare: 49.771 Da

Struttura 3D: non sono presenti modelli 3D certificati per questa proteina; a sinistra alcune strutture parziali ipotetiche e a destra un possibile modello 3D dell'intera proteina.



Descrizione e funzione

Questo gene codifica per una proteina intestinale transmembrana che permette il trasporto di folati (conosciuti anche con il nome di vitamine B) attraverso la membrana plasmatica in ambienti acidi. La stessa proteina interviene nell'assorbimento del gruppo eme da parte delle cellule epiteliali del duodeno. Il ferro viene rilasciato dal gruppo eme e riversato nel flusso sanguigno. L'eme di provenienza alimentare è una importante sorgente nutrizionale di ferro. Il ferro ha una affinità maggiore per il folato rispetto all'eme.

Mutazione: autosomica recessiva.

[Il malassorbimento ereditario di folato](#) è una patologia che interferisce con l'assorbimento di vitamina B dal cibo. I folati sono importanti per molte funzioni cellulari, tra cui la sintesi di DNA e RNA.

I neonati affetti da malassorbimento ereditario di folati nascono con normali livelli interni di folato poichè ottengono queste vitamine dal sangue materno prima della nascita. I sintomi della malattia si manifestano generalmente dopo pochi mesi dalla nascita: compaiono difficoltà nell'alimentarsi, diarrea, crescita e aumento di peso al di sotto della media. Gli individui affetti mostrano poi anemia megaloblastica: i loro globuli rossi sono inferiori di numero e più grandi del normale, I sintomi di questo tipo di anemia possono includere mancanza di appetito e di energia, mal di testa, pallore, formicolio e intorpidimento di mani e piedi.

Si può inoltre manifestare leucopenia (diminuzione dei globuli bianchi) con conseguente maggior suscettibilità alle infezioni, e trombocitopenia (riduzione delle piastrine) con conseguente facilità alle ecchimosi e al sanguinamento.

Nella prima infanzia il malassorbimento ereditario di folati può dare problemi neurologici come ritardo nello sviluppo e convulsioni. Se non curata, la malattia nel tempo può sviluppare disabilità intellettuale e atassia (difficoltà nella coordinazione dei movimenti)

[Accesso OMIM: 229050](#)

Incidenza

La vera incidenza del malassorbimento ereditario di folati è sconosciuta anche se sembra sia inferiore a 1/1000000. Tuttavia si pensa che molti neonati affetti non siano stati diagnosticati, specialmente in zone dove il servizio sanitario non è ben organizzato (fonte Malacards, Orphanet).

Terapie

La somministrazione intramuscolare di derivati dell'acido folico (come il formiltetraidrofolato) possono ridurre i sintomi della malattia.

Se il trattamento è precoce si possono raggiungere livelli di concentrazione di folato sufficienti a prevenire i danni neurologici. Il paziente dovrà comunque effettuare controlli periodici come l'ematocrito e il dosaggio del livello di folato nel plasma oltre a esami neurologici. Le donne affette che desiderano figli, devono assumere dosi maggiori di folato prima del concepimento.