



João Tereso¹, Rui Grosso¹, Lucinda Bessa¹, Ana Clara, Ribeiro¹

1. Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal;
joasmtereso@hotmail.com



Introdução

A **timidilato sintetase (TYMS)** é uma enzima encontrada em todos os organismos vivos. Está envolvida na produção de timina, um dos quatro ácidos nucleicos que compõem o DNA. Esta enzima tem também um papel importante e conhecido na **metabolização do metotrexato (MTX)**, um antimetabolito e fármaco antifolato usado no tratamento do cancro e doenças autoimunes tais como doença de Crohn, psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, entre outras [1,2].



Fontes e palavras-chave

- Pharmgkb
 - OMIM
- TYMS, metotrexato, polimorfismos



Metotrexato e o gene TYMS

A **TYMS** é codificada pelo gene **TYMS** (Figura 1) que é composto por **8 exões** e está localizado no cromossoma **18p11.32** [3,4]. O MTX, entra na célula após a ligação aos **transportadores de folato**, principalmente por **transporte passivo**, e pode ser exportado para fora da célula por transporte ativo primário. Contudo, o efluxo rápido de **MTX** das células é evitado por ação da enzima **folilpoliglutamil sintetase** que transforma o **MTX** em **poliglutamatos de MTX (MTXPGs)**, os quais são retidos no interior da célula e que vão depois **inibir a atividade** de TYMS (Figura 2) [1,2]. Esta enzima deixa assim de catalisar a metilação do dUMP em dTMP.

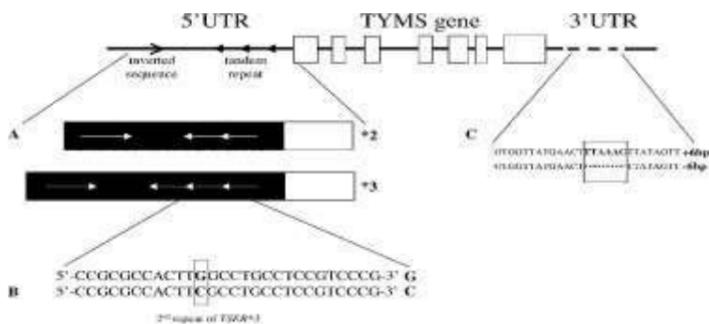


Figura 1: Polimorfismos no gene da timidilato sintetase: (A) TSER, (B) TSER*3 G>C SNP, (C) TYMSdel [5].

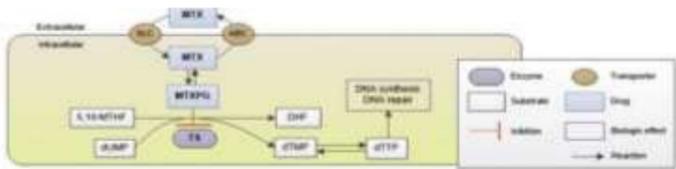


Figura 2: Parte do mecanismo de ação do MTX no qual a TYMS está envolvida [1].



Polimorfismo rs11280056

Corresponde a uma deleção de 9pb que ocorre 447pb depois do codão de terminação (STOP) da transcrição de TYMS. Esta deleção, altera a estabilidade do mRNA do TYMS [4].

Frequência Alélica:

26-29% em caucasianos

50% em africanos

Até 76% em asiáticos



Polimorfismo rs34743033

Consiste na **substituição de guanina por citosina** no 12º nucleótido da segunda repetição do alelo **TSER*3**, alterando assim, os **níveis de expressão** de TYMS [4].

Frequência Alélica:

29% em afro-americanos e chineses

46% em hispânicos

59% em caucasianos



Polimorfismo rs45445694

Resulta da **repetição** da **TSER** (Thymidylate Synthase Enhancer Region). Pode resultar em 2 (TSER*2) até 9 (TSER*9) cópias de uma sequência repetida de **28pb**. O aumento do número de repetições, aumenta a **TYMS RNA**, assim como, a **expressão proteica** [4].

TSER*3

- >80% em asiáticos
- 50-60% em outras populações mundiais

TSER*4

- <1% em caucasianos
- 2-7% em africanos

TSER*5

- 0,18% em asiáticos

TSER*9

- 1% em ganeses (Gana)



Conclusões

A análise destes polimorfismos, mostra que é necessário um ajuste da dose de MTX, em doentes que apresentem os mesmos. Desta forma, têm surgido cada vez mais estudos que revelam que os polimorfismos da TYMS podem ser importantes para ajudar a prever a resposta clínica ao MTX em doentes.



Bibliografia

- [1] Lima, A., Seabra, V., Bernardes, M., Azevedo, R., Sousa, H., & Medeiros, R. (2014). Role of key TYMS Polymorphisms on methotrexate therapeutic outcome in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE*, 9(10), 1–10
- [2] Rushworth, D., Mathews, A., Alpert, A., & Cooper, L. J. N. (2015). Dihydrofolate reductase and thymidylate synthase transgenes resistant to methotrexate interact to permit novel transgene regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 290(38), 22970–22976.
- [3] McKusick, Victor A.; Kniffin, C. L. (2010). *THYMIDYLATE SYNTHETASE; TYMS*. <https://www.omim.org/entry/188350?search=tym&highlight=tym>
- [4] Marsh, Sharon; Van Booven, Derek J.; McLeod, H. L. (n.d.). Very Important Pharmacogene: TYMS. <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166165418>
- [5] Marsh, S. (2005). *Thymidylate synthase pharmacogenetics*. *Investigational New Drugs*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Thymidylate-synthase-pharmacogenetics-Marsh/e9fe687ae20ef6460ffb166f0bd4b278dec37841>

