



*Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários*

## Timidilato Sintase e Câncer Colorretal

Samel Aguiar Jr

Departamento de Cirurgia Pélvica, Hospital do Câncer A.C. Camargo

Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 330-8.

A cirurgia é a base do tratamento curativo no câncer colorretal; a quimioterapia adjuvante com fluopirimidina está indicada para o estágio III (linfonodos positivos). Nos tumores colorretais estágio II de alto risco a indicação de quimioterapia adjuvante não é estabelecida como terapia padrão.

A utilização do 5-FU (5-fluorouracil) proporcionou aumento na sobrevida global e livre de doença nos pacientes estágio III. No entanto, a sobrevida em cinco anos nos estádios II e III varia entre 60% a 70%. A recorrência ocorre provavelmente devido a doença microscópica residual resistente a quimioterapia. É necessário, portanto, identificar características intratumorais que possam prever a resposta a quimioterapia.

A Timidilato Sintase (TS) tem sido utilizada como marcador para determinar a resposta tumoral ao tratamento com o 5-FU. Estudos demonstraram que o aumento da expressão da Timidilato Sintase (TS) em câncer colorretal metastático confere resistência ao 5-FU. Nos tumores colorretais localizados os resultados são conflitantes em relação ao papel da TS na resposta a quimioterapia adjuvante.

### Mecanismo de ação do 5-FU

O 5-FU é um análogo da uracila com um átomo de fluorina na posição C-5. No intracelular é convertido em vários metabólitos: fluorodioxuridina monofosfato (FdUMP), fluorodioxuridina trifosfato (FdUTP) e fluorouridina trifosfato (FUTP). Esses são metabólitos ativos que interferem na síntese de RNA e na ação da TS. O catabolismo do 5-FU é determinado pela dihidropirimidina desidrogenase (DPD) que converte o 5-FU em dihidrofluorouracil (DHFU).

Timidilato Sintase e  
Câncer Colorretal  
pg 1-3

Programação das  
Reuniões  
pg 3



## GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

### Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43  
Aclimação São Paulo - SP  
CEP 01503-001

### E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

### Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

### Editor

Erika Maria M Santos

### Diretoria

#### Presidente

Benedito Mauro Rossi

#### Vice-Presidente

Gilles Landman

#### Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

#### Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

#### Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

#### Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

### Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

### Conselho Fiscal

#### Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

#### Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

Mais de 80% do 5-FU administrado é catabolizado no fígado onde a DPD é expressa de forma abundante.

## Inibição pela Timidilato Sintase

A TS catalisa a metilação da deoxiuridina monofosfato (dUMP) em deoxitimidina monofosfato (dTMP) com a utilização de um folato como doador metil. Esta reação fornece timidilato que é necessário para a replicação e reparo do DNA. O FdUMP interage com a TS, formando um complexo estável que bloqueia o substrato dUMP e inibe a síntese de dTMP.

A depleção da dTMP resulta em depleção da deoxitimidina trifosfato (dTTP) que leva a alterações em outros deoxinucleotídeos. As alterações nos deoxinucleotídeos interrompem a síntese e o reparo do DNA causando dano letal ao DNA. Além disso, a inibição de TS resulta em acúmulo do dUMP, com aumento do dUTP. O dUTP e o FdUTP (metabólito do 5-FU) podem ser incorporados erroneamente ao DNA. Essa incorporação errônea impede o reparo da uracila através da excisão de nucleotídeo. Essas alterações levam a morte celular. O dano ao DNA causado pela incorporação errônea de dUTP é dependente dos níveis da pirofosfatase dUTPase, que limita o acúmulo intracelular de dUTP. O timidilato pode ser obtido a partir da timidina através da ação da timidina quinase, reduzindo os efeitos da deficiência de TS. Esse mecanismo parece ser um mecanismo de resistência ao 5-FU.

## Timidilato sintase e resposta ao 5-FU

A amplificação do gene *TS* foi observada em linhagens celulares resistentes ao 5-FU e a fluorodeoxiuridina (FUDR). Estudos que avaliaram a expressão da TS através da imunohistoquímica mostraram melhor resposta ao 5-FU em pacientes com baixa expressão de TS no tumor.

A genotipagem da região promotora do gene *TS* identificou pacientes que são beneficiados com a utilização do 5-FU. A região promotora do *TS* é polimórfica e apresenta dois (TSER\*2) ou três (TSER\*3) repetições de 28 pares de bases. Alguns estudos demonstraram que pacientes TSER\*3/TSER\*3 homozigotos - respondem menor a quimioterapia com 5-FU do que pacientes TSER\*2/TSER\*2 homozigotos e TSER\*2/TSER\*3 heterozigotos. Estudos *in vitro* demonstraram que os promotores com a seqüência TSER\*3 geram mRNA em quantidade três vezes superior a seqüência TSER\*2. Portanto, a ausência de resposta ao 5-FU em pacientes TSER\*3/TSER\*3 pode ser causada pelos altos níveis de TS.

O tratamento com 5-FU reduz a expressão de TS em linhagens celulares e tumores. Este mecanismo parece ser atribuído a inibição do mecanismo de feedback negativo onde a proteína TS liga e inibe a translação do mRNA. Quando forma um complexo estável com FdUMP, a TS não consegue ligar-se ao seu mRNA, levando ao aumento da expressão da proteína. Este é um mecanismo potencial de resistência, uma vez que o aumento dos níveis de TS facilita a recuperação da atividade enzimática.

A resposta ao 5-FU também é determinada por outros fatores, tais como, a timidina fosforilase, a dihidropirimidina desidrogenase e a expressão de p53.

A compreensão sobre os determinantes moleculares de resposta aos quimioterápicos pode levar a identificação de novos agentes terapêuticos, a associação de drogas de maneira mais eficiente e a identificação de biomarcadores que possibilitem a individualização do tratamento.

### **Programação das Próximas Reuniões**

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
02/12/2003	Neurofibromatose	Fermanda Lima