



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Polimorfismo do gene timidilato sintase e nível plasmático total de homocisteína em um grupo de pacientes turcos com artrite reumatoide: relação com a atividade da doença e toxicidade ao metotrexato



Pınar Borman^{a,*}, Özgür Taşbaş^a, Halil Karabulut^b, Ajlan Tukun^b e Rezan Yorgancıoğlu^a

^a Ankara Training and Research Hospital Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turquia

^b Departamento de Genética, Faculdade de Medicina, Ankara University, Ankara, Turquia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de maio de 2014

Aceito em 1 de dezembro de 2014

On-line em 28 de janeiro de 2015

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Timidilato sintase

Homocisteína

Polimorfismo

Metotrexato

R E S U M O

Introdução: Relata-se que o polimorfismo do gene timidilato sintase (TS) e a homocisteína têm relação com o metabolismo do metotrexato (MTX), com achados conflitantes. O objetivo deste estudo foi determinar os níveis de homocisteína e a frequência de polimorfismos de repetição tripla (TS3R) e dupla (TS2R) do gene TS em um grupo de pacientes turcos com AR e avaliar sua associação com a toxicidade ao MTX e a atividade da doença.

Métodos: Foram incluídos no estudo 64 pacientes com AR e 31 indivíduos no grupo controle, com média de $48,7 \pm 12,5$ e $46,2 \pm 13,4$ anos. Foram obtidas as características demográficas e foi registrado o número de pacientes que relataram efeitos adversos ao MTX no grupo AR. Foram analisados os níveis de homocisteína e os polimorfismos TS2R/TS3R. Foi determinada a distribuição de genótipos de acordo com a toxicidade ao MTX e a atividade da doença.

Resultados: Os dados demográficos foram semelhantes entre os pacientes e controles. Todos faziam suplementação de ácido fólico a uma dose média de 5 mg/semana. Dos 64 pacientes, 36 apresentaram efeitos adversos ao tratamento com MTX. Encontrou-se uma frequência de polimorfismos TS2R e TS3R semelhante nos grupos AR e controle. Encontrou-se que os polimorfismos TS2R e TS3R eram semelhantes em pacientes com e sem eventos adversos relacionados com o MTX. O nível médio de homocisteína também foi similar em pacientes com e sem polimorfismo do gene TS, mas era mais elevado ($12,45 \mu\text{mol/L}$ vs. $10,7 \mu\text{mol/L}$) em pacientes com do que sem efeitos adversos relacionados com o MTX. O nível médio de homocisteína se correlacionou com o VHS no grupo AR.

* Autor para correspondência.

E-mail: pınarborman@gmail.com (P. Borman).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.001>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Conclusões: Os níveis de homocisteína podem afetar a atividade da doença e a toxicidade ao MTX, mas os polimorfismos 2R e 3R no gene TS não se correlacionaram com a toxicidade ao MTX em pacientes com AR que recebem suplementação de ácido fólico. São necessários mais estudos para esclarecer os polimorfismos em outras enzimas que podem ser responsáveis pela toxicidade ao MTX em pacientes com AR.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Thymidylate synthase genetic polymorphism and plasma total homocysteine level in a group of Turkish patients with rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and methotrexate toxicity

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Thymidylate synthase
Homocysteine
Polymorphism
Methotrexate

Background: The polymorphism of thymidylate synthase (TS) gene and homocysteine are reported to have a relationship to methotrexate (MTX) metabolism, with conflicting results. The aim of this study was to determine homocysteine levels and the frequency of TS gene triple repeat (TS3R) and double repeat (TS2R) polymorphisms in a group of Turkish RA patients and evaluate its association with MTX toxicity and disease activity.

Methods: Sixty-four patients with RA and 31 control subjects with a mean age of 48.7 ± 12.5 and 46.2 ± 13.4 years, were enrolled to the study. Demographic characteristics were obtained and number of patients with MTX-related adverse effects, were recorded in the patient group. The homocysteine levels and TS2R/TS3R polymorphisms of the TS gene were analyzed and the distribution of genotypes according to MTX toxicity and disease activity, were determined.

Results: The demographic properties were similar between the patient and control subjects. Folic acid supplementation with a mean dose of 5 mg folic acid/week, was present in all patients. Thirty-six of the 64 patients showed adverse effects to MTX treatment. The frequency of TS2R and TS3R polymorphisms were found to be similar in the patient and control groups. TS2R and TS3R gene polymorphisms were found to be similar in patients with and without MTX-related adverse events. The mean homocysteine level was also similar in patients with and without TS gene polymorphism, but was found to be higher ($12.45 \mu\text{mol/L}$ vs $10.7 \mu\text{mol/L}$) in patients with MTX-related side effects than in patients without side effects. The mean level of homocysteine was correlated with levels of ESR in the patient group.

Conclusions: In conclusion, homocysteine levels might effect the disease activity and toxicity of MTX but 2R and 3R polymorphisms in the TS gene, were not related with MTX-related toxicity in RA patients receiving folate supplementation. Further studies are needed to illuminate the polymorphisms in other enzymes that might be responsible from the MTX toxicity in patients suffering from RA.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O metotrexato (MTX) é a pedra angular e o fármaco antirreumático modificador da doença mais comumente usado (DMARD) para o tratamento da artrite reumatoide (AR). Os efeitos benéficos do MTX na AR resultam essencialmente de dois aspectos do mecanismo de ação. Ele inibe diretamente várias enzimas dependentes do folato, como a di-hidrofolato-reductase e a timidilato sintase (TS), e leva respectivamente à interrupção na síntese de purina e pirimidina e liberação extracelular de adenosina, um agente anti-inflamatório potente.^{1,2} Vários estudos demonstraram o efeito do polimorfismo genético na eficácia e segurança do MTX, mas as evidências disponíveis ainda não são conclusivas.¹⁻¹³ A TS é um alvo importante do metotrexato. A superexpressão da TS está ligada à resistência a fármacos que tem a TS como alvo.¹⁴

Relata-se que o polimorfismo do gene TS está relacionado com o metabolismo do MTX, com achados conflitantes.³⁻¹³ A homocisteína é um aminoácido que contém o grupo tiol e é um produto intermediário do metabolismo da metionina. Alguns estudos prévios concluíram que a homocisteína plasmática pode ser importante na mediação dos efeitos adversos do MTX.¹⁵⁻¹⁷ Cada vez mais estudos de farmacogenética mostram que diversos polimorfismos de genes, incluindo a variante TS-5' UTR 3R/2R, resultam em hiper-homocisteinemia, que poderia ser responsável pelos efeitos adversos mais comuns e graves relacionados com o MTX.^{7,17,18} Além disso, a hiper-homocisteinemia tem sido associada à inflamação na AR. Também se sabe que os níveis de homocisteína são influenciados por nutrientes, como o ácido fólico e vitaminas do complexo B, e fármacos antirreumáticos, como o MTX.^{6,7,16}

Os objetivos deste estudo foram determinar a frequência de polimorfismos de repetição dupla/tripla (2R/3R) do gene TS e

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3326929>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3326929>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)