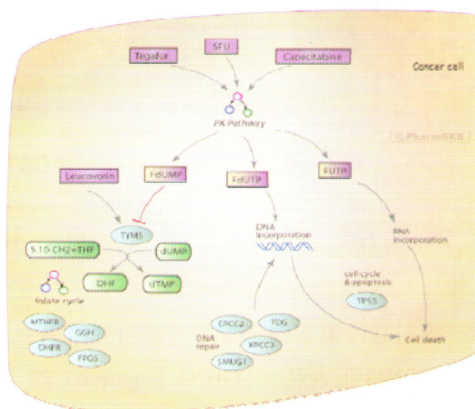


TS 基因——相关化疗药物：5-FU、卡培他滨、培美曲塞

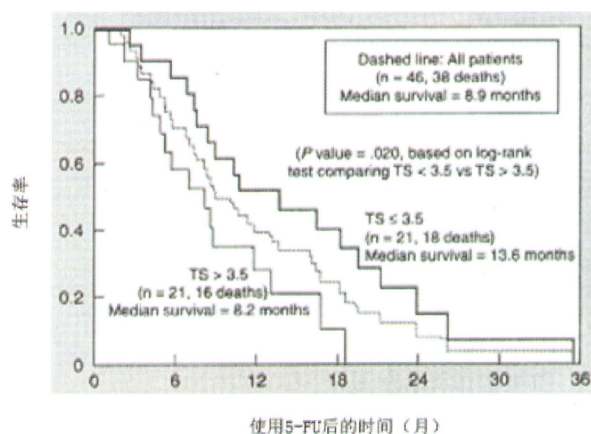
TS（胸苷酸合成酶，Thymidylate Synthetase），该基因的表达产物最早被报道与直肠癌 Dukes 分期相关。在细胞正常代谢情况下，TS 催化脱氧尿苷酸(dUMP)转变成脱氧胸苷酸(dTMP)，是 DNA 合成过程中所必需的一步。抑制 TS 在细胞中的活性可使 DNA 合成受阻，引起细胞凋亡，进而抑制细胞生长。

5-FU 即是以 TS 为靶标的化疗药物。5-FU 进入体内通过与 TS 形成复合物使 TS 失活，阻断 DNA 合成，使肿瘤细胞停止增殖分化。临床研究结果证明，肺癌、结直肠癌、乳腺癌等多种肿瘤对 5-FU 敏感性与 TS mRNA 表达水平相关，TS 的表达水平低，5-FU 的疗效较好，反之，则 5-FU 的疗效差。培美曲塞 (pemetrexed disodium, Alimta) 是一种多靶点抗叶酸制剂，可以阻断 DNA 复制，抑制甘氨酸核糖核苷酸合成酶(TS)活性，使细胞分裂停止于 S 期，从而抑制肿瘤细胞的生长。培美曲塞对多种肿瘤有抑制作用，多项研究结果显示，非小细胞肺癌、恶性胸膜间皮瘤等多种肿瘤对培美曲塞敏感性与 TS mRNA 表达水平相关，TS 的表达水平高，培美曲塞的疗效差；TS 的表达水平低，培美曲塞的疗效好。

TS 基因 5'-UTR（非编码区）具有多态性重复序列，可以影响正常组织和肿瘤组织 TS mRNA 的表达，TS 基因型根据 5'-UTR 核苷酸片段重复次数分为：2R/2R、3R/3R 和 2R/3R 三类，3R/3R 基因型患者的 TS mRNA 表达明显高于 2R/2R、2R/3R 组，导致前者有较高的 TS 蛋白表达，高表达 TS 蛋白对 FdUMP 有较高的 IC₅₀ (50% 抑制浓度) 值，使 FdUMP 不能有效的抑制 TS，从而影响肿瘤细胞 DNA 的合成，导致 5-FU 治疗疗效差。3R/3R 基因型患者对 5-FU 的化疗有效率低于 2R/2R、2R/3R 基因型。TS 的 3' 端非编码区也存在多态性，1494del16 多态性 (3' -UTR TTAAAG) 可改变 TS 启动子的活性和 mRNA 的稳定性。一项来自 43 例结直肠癌患者的肿瘤细胞的 TS mRNA 表达研究显示，1494del16 缺失患者的 TS mRNA 表达水平较未缺失患者低，因此携带 1494del16 缺失的患者 5-FU 治疗疗效好。



5-FU 体内的代谢途径及作用机理图



如图结果显示：TS 的表达水平与 5-FU 的敏感性 & 患者的预后呈负相关。

参考文献

1. Gómez M, Manzano A, Figueras A. Am J PhysiolEndocrinolMetab. 2012 Jul 17.
2. Lepage JF, Mazaika PK, Hong DS, et al. Cereb Cortex. 2012 Jul 17.
3. Sakakibara T, Sukigara S, Saito T, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Jul 16.
4. Dogan M, Karabulut HG, Tukun A, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(4):1553-6.
5. ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 世界华人消化杂志 2009 年 8 月 28 日;17(24): 2463-2468
6. Mandola MV, et al. Pharmacogenetics2004;14:319-327.
7. Arrazubi V, et al. Colorectal Dis. 2012 Sep 7.