

Tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) geeni alleelid

Geneetikakeskus, molekulaardiagnostika, tel. 731 9489
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Tiopuriini metüültransferaas (TPMT) on peamine ensüüm, mis lagundab tiopuriinravimeid asatiopriini, 6-merkaptopuriini ja 6-tioguaaniini. TPMT kaudu metaboliseerudes moodustuvad tiopuriinravimite inaktiivsed metüülmetaboliidid. TPMT vähenenud aktiivsusega indiviididel on nimetatud ravimite kasutamine ka standarddoosides seotud suurema riskiga kõrvaltoimete tekkeks. TPMT defitsiitsus ([OMIM#610460](#)) pärandub autosoom-retsessiivselt. On leitud, et ühel 300-st valge rassi esindajast on ensüümi aktiivsus väga madal, umbes 11%-l madal ning 89%-l on ensüümi aktiivsus normaalne. Defektse ensüümi sünteesi ja aktiivsuse muutust põhjustavad mutatsioonid TPMT-d kodeerivas samanimelises geenis asukohaga 6. kromosoomi piirkonnas 6p22.3.

Erinevaid mutantseid allele on kirjeldatud TPMT geenil üle 20. Europiidide levinuim mutantne alleel TPMT*3A sisaldab kahte mutatsiooni – c.460G>A (p.A154T) ja c.719A>G (p.Y240C) – ning põhjustab kuni 200-kordset ensüümi aktiivsuse langust võrreldes normaalse alleeliga (TPMT*1). Sageduselt järgmise mutantse alleeli TPMT*2 (c.238 G>C, p.A80P) korral väheneb ensüümi aktiivsus homosügootidel ligi 100 korda. Eestlaste hulgas on TPMT*3A alleeli sagedus 2,75% ning TPMT*2 alleeli sagedus 0,4% (*Tamm, 2005*). Kuni 95% TPMT defitsiitsetest valge rassi esindajatest kannavad kas TPMT*3A, TPMT*2, TPMT*3B või TPMT*3C alleleli.

Uuritavad alleelid

Alleeli nimetus	Ekson	Mutatsioon, sellega kaasnevad muutused valgus
TPMT*3A	7 10	c.460G>A, alaniin asendunud treoniiniga positsioonis 154 c.719A>G, türosiin asendunud tsüsteiiniga positsioonis 240
TPMT*3B	7	c.460G>A, alaniin asendunud treoniiniga positsioonis 154
TPMT*3C	10	c.719A>G, türosiin asendunud tsüsteiiniga positsioonis 240
TPMT*2 ¹	5	c.238G>C, alaniin asendunud proliiniga positsioonis 80

¹Määratakse kokkuleppel laboriga

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Analüüsi tellimisel tuleb kasutada TPMT (tiopuriini metüültransferaas) genotüübi määramise saatelehte.

Katsuti	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Analüüsitav kogus	4–10 mL (täiskasvanud) 2–5mL (lapsed)
Säilivus	Veri +4 °C kuni üks nädal. NB! Mitte külmutada!

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, analüüsi valmimisaeg on 2–3 nädalat alates laborisse saabumise kuupäevast.

Analüüsimeetod: polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), restriksioonianalüüs, agarosgeel-elektroforees

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon.

Näidustus ja kliiniline tähendus

Tiopuriinravi kõrvaltoimete põhjuse väljaselgitamine, vastavalt tulemusele raviannuse korrigeerimine.

Kahe normaalse alleeliga (TPMT*1) patsientidel on TPMT aktiivsus reeglina normaalne. Patsientidel, kel esineb üks normaalne ja üks mutantne TPMT alleel (heterosügoot), on TPMT aktiivsus reeglina vähenenud ning neil soovitatakse vähendada tiopuriinide algannust 25–50%. Patsientidel, kel esineb kaks mutantset alleeli (homosügoot), TPMT ensüüm puudub ja neil soovitatakse vähendada algannust kuni 90%.

Vt ka: Tiopuriini metüültransferaas erütrotsüütides

Ülle Murumets