

Tiopuriinide toksilisus – TPMT ja NUDT15 geeni genotüpiseerimine

Geneetikakeskus, molekulaardiagnostika
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Tiopuriiniravimid (6-merkaptopuriin, 6-tioguaaniin ja asatiopriin) on puriini antimetaboliidid, mida kasutatakse ägeda lümfoblastleukeemia, autoimmuunhaiguste (nt Crohni tõbi, reumatoidartriit) ja elundisiirdamise retsipientide ravis. Need on eelravimid, mis vajavad rakusisest aktivatsiooni 6-tioguaaniini nukleotiidide suhtes. Seda aktivatsiooni katalüüsivad mitmed ensüümid, s.h tiopuriin metüültrasferaas (TPMT) ja nudikshüdrolaas 15 (NUDT15). Ligikaudu 50% tiopuriiniravimite toksilisusest on seotud TPMT või NUDT15 geenivariantidega (Schaeffeler E., et al, 2019).

TPMT defitsiitsus ([OMIM#610460](https://omim.org/entry/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 allelele 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 alleeli.

Uuringuga on hõlmatud ka NUDT15 sagedasemad variandid, mis esinevad mittesoomlastest eurooplaste populatsioonis ~0,6%.

Tiopuriinidel põhineva ravi vastust võivad lisaks mõjutada ka muud geneetilised ja kliinilised tegurid (CPIC® Guideline for Thiopurines and TPMT and NUDT15, 2020). <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/>.

Uuritavad mutatsioonid

TPMT (rs1800460) c.460G>A
TPMT (rs1142345) c.719A>G
TPMT (rs1800462) c.238G>C
NUDT15 (rs116855232) c.415C>T
NUDT15 (rs147390019) c.416G>A
NUDT15 (rs186364861) c.52G>A
NUDT15 (rs746071566) c.50_55del/dup
NUDT15 (rs766023281) c.101G>C

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

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

Teiste uuringumaterjalide osas konsulteerida geneetikakeskuse molekulaardiagnostika laboriga.

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, analüüsi valmimisaeg kuni kaks nädalat

Analüüsimeetodid: polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), Sanger sekveneerimine

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon

Näidustus

Patsiendid, kellele määratakse ravi tiopuriinidega.

Koostatud 10.11.2020

Mikk Tooming/Tiina Kahre