

Thiopurin-Toxizität: Molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im TPMT-Gen

Die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) ist das hauptverantwortliche Enzym für den Abbau von Thiopurinen. Die TPMT-Aktivität ist in etwa 10% der Europäer reduziert, völlige TPMT-Defizienz wird mit einer Häufigkeit von 1:300 gefunden. Personen mit reduzierter TPMT Aktivität haben bei Standard-Dosierungen von Thiopurin-Medikamenten ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen wie Myelosuppression.

Die in Europäern am häufigsten vorkommenden Genvarianten, die zu einem TPMT-Enzym mit stark reduzierter Aktivität führen, sind TPMT *2 (rs1800462; c.238G>C; p.A80P), *3A, *3B (rs1800460; c.460G>A; p. A154T) und *3C (rs1142345; c.719A>G; p.Y240C). Zusammen erklären diese Genvarianten >95% der Fälle von vererbter TPMT-Defizienz bei Europäern. Die Variante *TPMT**3A wird definiert durch das gleichzeitige Vorkommen der Varianten rs1800460 und rs1142345 auf der gleichen Genkopie auf einem Chromosom, so dass sie jeweils zusammen als sogenannter Haplotyp vererbt werden. In Europäern ist *TPMT**3A mit einer Trägerfrequenz von ca. 7% die häufigste mit einer reduzierten TPMT-Aktivität assoziierte Genvariante.

In Patienten mit reduzierter TPMT-Aktivität wird eine tiefere Thiopurin-Dosis empfohlen; in Patienten mit völliger TPMT-Defizienz wird bei nicht-malignen Erkrankungen eine Alternativtherapie und bei malignen Erkrankungen eine stark reduzierte Thiopurin-Dosis empfohlen.

Neben TPMT gibt es auch Varianten im *NUDT15*-Gen, welche mit einem erhöhten Risiko für Myelosuppression unter Thiopurin-Therapie assoziiert sind. Diese *NUDT15*-Genvarianten sind jedoch in Patienten Europäischer Herkunft extrem selten und werden deshalb aktuell nicht mituntersucht.

Referenzen

Relling et al. (2019), Clin Pharmacol Ther 105(5):1095–105.

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *TPMT*-Genotyp relevant ist, sowie Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter <https://www.pharmgkb.org/gene/PA356> eingesehen

Analyse: Molekulargenetische Untersuchung der *TPMT*-Varianten rs1800462, rs1800460 und rs1142345 mittels *Allelic Discrimination Assay*. Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels real-time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) die Region des Gens um die untersuchten Mutationen amplifiziert. Dabei werden mittels *TaqMan*®-Sonden gleichzeitig das mutierte und das unmutierte Allel detektiert und so der Genotyp bestimmt.

Indikation: Bestimmung der Initialdosis vor Beginn einer Thiopurin-Therapie (siehe klinischen Leitlinien).

Methode: *TaqMan*®-Genotypisierung, aus DNA (aus Vollblut)
Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1mal pro Woche

Testresultat:

- Wildtyp: Keine der untersuchten *TPMT*-Genvarianten vorhanden. Kein Hinweis auf einen genetisch bedingten reduzierten Thiopurin-Abbau und keine Indikation für eine reduzierte Thiopurin-Dosis.

- Mutiert heterozygot: „Intermediate Metabolizer“ (IM). Eine mit reduzierter TPMT-Aktivität assoziierte Variante des *TPMT*-Gens wurde in heterozygoter Form nachgewiesen. Erhöhtes Risiko für verstärkte Myelosuppression unter Standarddosierung von Thiopurinen, reduzierte Initialdosis empfohlen.

- Mutiert homozygot: „Poor Metabolizer“ (PM). Beide Genkopien tragen eine mit reduzierter TPMT-Aktivität assoziierte Genvariante. Bei diesem Genotyp ist eine völlige TPMT-Defizienz wahrscheinlich. Bei nicht-malignen Erkrankungen wird eine Alternativtherapie ohne Thiopurine empfohlen, bei malignen Erkrankungen eine sehr stark reduzierte Thiopurin-Dosis.

Hinweis: Die Genotypen *1/*3A (IM) und *3B/*3C (PM) lassen sich mit der hier angewendeten Methode nicht unterscheiden. Auf Grund der Allelfrequenzen ist jedoch in weniger als 0.05% der Fälle mit diesem Resultat ein *3B/*3C-Genotyp zu erwarten. Deshalb wird dieses Testresultat als "Intermediate Metabolizer"-Genotyp interpretiert.

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Clinical Genomics Lab, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, <http://www.cgl.insel.ch/de/fachbereich-klin-chemie>

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Institutsdirektor und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 63 2 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch

Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer **Fachverantwortlicher Pharmacogenomics**, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiader@insel.ch