



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Thiopurin-S-Methyltransferase-Defizienz (Nachweis des TPMT*2-Allels sowie der TPMT*3A, -3B- und -3C-Allele des TPMT-Gens)

6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin und Azathioprin sind Medikamente, die in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie sowie von Autoimmunkrankheiten und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden und einen relativ engen therapeutischen Bereich aufweisen. Gefürchtetste Nebenwirkung ist eine lebensbedrohliche Myelosuppression als Folge einer zu starken toxischen Wirkung. Thiopurine werden zum Teil durch S-Methylierung inaktiviert. Diese Reaktion wird durch die zytoplasmatische Thiopurin-S-Methyltransferase katalysiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist genetisch determiniert, der Erbgang ist autosomal rezessiv. Etwa 90 % der Bevölkerung haben eine normal bis hohe Aktivität, ca. 10 % sind heterozygote Träger eines Defizienz-Allels und weisen entsprechend eine intermediäre TPMT-Aktivität auf, und schätzungsweise eine von 300 Personen ist homozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Merkmalsträger und damit komplett TPMT-defizient. Vier mutierte Allele sind im wesentlichen für die eingeschränkte bzw. fehlende TPMT-Aktivität verantwortlich:

- 1.) TPMT*3A:** G460A/p.Ala154Thr (Exon 7), A719G/p.Tyr240Cys (Exon 10): keine Aktivität
- 2.) TPMT*3B:** G460A/p.Ala154Thr (Exon 7): Aktivität 9-fach reduziert
- 3.) TPMT*3C:** A719G/p.Tyr240Cys (Exon 10): Aktivität 1,4-fach reduziert
- 4.) TPMT*2:** G238C/p.Ala80Pro (Exon 5): Aktivität 100-fach reduziert.

Diese TPMT-Defizienz-Allele treten in verschiedenen Rassen mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf. So ist das TPMT*3A-Allel bei Kaukasiern mit etwa 85 % das häufigste, gefolgt vom TPMT*2- und TPMT*3C-Allel mit jeweils ca. 5 %. Bei Kenianern findet sich dagegen nur das TPMT*3C-Allel. Dieses ist auch bei Ostasiaten (Chinesen, Malaier) die häufigste Defektvariante.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die Exons 3, 4, 5, 7 und 10 des TPMT-Gens auf Chromosom 6p22.3 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen