

***Kurzinformation***  
***zur humangenetischen Untersuchung***

**Thiopurin-S-Methyltransferase-Defizienz (MIM ID #610460)**

**(Nachweis des TPMT\*2-Allels sowie der TPMT\*3A, -3B- und -3C-Allele  
des TPMT-Gens (MIM ID #187680))**

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 (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

---