

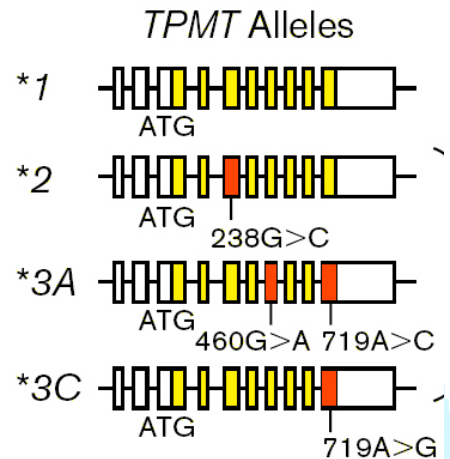
Farmacogenetica: mutazioni nel gene TPMT e terapia con *tiopurina*

L'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) è essenziale per il normale metabolismo dei farmaci tiopurinici antitumorali tra i quali *azatioprina*, *6-mercaptopurina* e *6-tioguanina*.

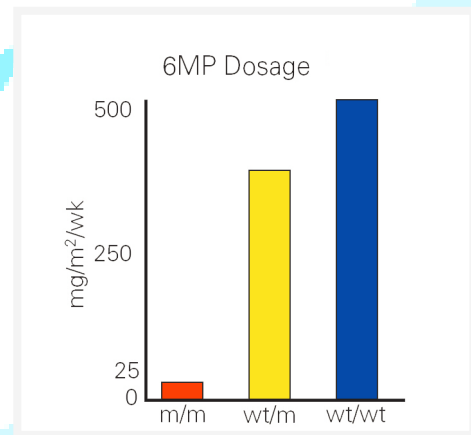
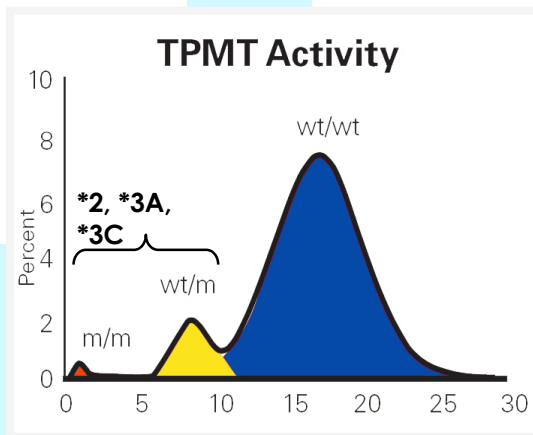
Pazienti con una ridotta attività della TPMT tendono ad accumulare **metaboliti tossici** del farmaco.

Il 95% dei casi di deficienza dell'enzima TPMT sono stati associati a tre particolari alleli: TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C. Ognuno di essi codifica per una proteina TPMT che subisce una rapida degradazione, con conseguente inattivazione dell'enzima.

Circa il 10% della popolazione è eterozigote e presenta un allele mutato del gene TPMT. Un soggetto su 300 è omozigote per mutazioni di TPMT ed è privo di attività enzimatica.



L'utilità del test genetico, che identifica pazienti con ridotta attività dell'enzima TPMT, è stata ampiamente documentata in relazione alla gestione clinica di pazienti con leucemia linfoblastica acuta, il più comune tumore dell'infanzia. Grazie al test è possibile scegliere la dose ottimale del farmaco prima di iniziare la terapia, in modo da rendere il trattamento più tollerabile ed efficace.



Bambini con leucemia linfoblastica acuta e genotipo associato a bassa attività dell'enzima TPMT sono stati trattati con successo riducendo al 10%-15% la dose di mercaptopurina (Krynetski et Evans)

INDICAZIONI TEST Pazienti da sottoporre a chemioterapia o a terapia immunosoppressiva con tiopurine

METODO ANALITICO Analisi degli alleli *2, *3A e *3C mediante sequenziamento.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

- Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a Molecular Basis for Individualized Drug Therapy: The Thiopurine S-methyltransferase Paradigm. *Pharm Res* 1999;16(3):342-349.
- Yates CR et al. Molecular Diagnosis of Thiopurine S-Methyltransferase Deficiency: Genetic Basis for Azathioprine and Mercaptopurine Intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126(8):608-614.
- Evans WE Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):186-91