

Molekulárno-genetická analýza jednonukleotidových polymorfizmov v géne pre tiopurín S-metyltransferázu (TPMT) ovplyvňujúcich cytotoxicitu tiopurínových liečiv

Ľubica Krajčiová¹, Robert Petrovič¹, Andrea Pastoráková¹,
Slavomíra Mattošová¹, Lívia Lukáčková^{1,2}, Michaela Jurkovičová^{1,2},
Katarína Kolejáková¹, Mária Fischerová¹, Ján Chandoga¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB,

Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Mickiewiczova 13, 81369 Bratislava,

²Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Mlynská dolina, 84215 Bratislava
lubica1.krajciova@gmail.com

Tiopurín-S-metyltransferáza (TPMT) je cytoplazmatický enzým katalyzujúci metyláciu tiopurínových liečiv 6-tioguanínu (6-TG), 6-merkaptopurínu (6-MP) a azatioprínu (AZA), používaných ako antineoplastické a imunosupresívne farmaká [1]. Za rôznu variabilitu enzýmu v ľudských tkanivách sú zodpovedné polymorfizmy v géne pre *TPMT*. U Kaukazoidov je redukovaná aktivita enzýmu zapríčinená hlavne štyrmi polymorfizmami: *TPMT*2* (238 G>C, Ala80Pro), *TPMT*3A* (460 G>A, Ala154Thr a 719 A>G, Tyr240Cys), *TPMT*3B* (460 G>A, Ala154Thr) a *TPMT*3C* (719 A>G, Tyr240Cys). Pacienti so zníženou aktivitou TPMT alebo úplnou deficienciou enzýmu sú ohrození ťažkou až fatálnou hematopoetickou toxicitou. V prípade mutantných homozygotov je štandardná dávka znížená len na 10–15 % [2]. Týmto spôsobom sa u nich predchádza vzniku nežiaducich účinkov. Aby sa zabránilo vzniku vedľajších účinkov pred terapiou 6-MP, 6-TG a AZA je nevyhnutné TPMT genotypovanie pacientov.

Cieľom našej práce bolo zistiť frekvenciu vybraných polymorfizmov v *TPMT* géne, a to *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B*, *TPMT*3C* a *TPMT*4* (zmena v intrónovej sekvencii) v slovenskej populácii. Na sledovanie percentuálneho zastúpenia týchto polymorfizmov sme použili alelovo-špecifickú Real-time PCR (RT-PCR) a alelovo špecifickú PCR. Vyšetřili sme 500 náhodne vybraných jedincov (1000 aliel). Pomocou alelovo-špecifickej RT-PCR sme zaznamenali nasledovné genotypy: 31 jedincov vykazovalo genotyp *TPMT*1/3A*, 1 mal genotyp *TPMT*1/3B* a 4 mali genotyp *TPMT*1/3C* a zvyšných 463 ich malo genotyp *TPMT*1/1*. Zatiaľ sa nám podarilo nájsť iba jedného jedinca, ktorý mal mutáciu na oboch alelách *TPMT*3A/3A*, čiže je homozygot pre nami zisťovaný polymorfizmus. Nepodarilo sa nám nájsť ale ani jedného, ktorý by vykazoval *TPMT*2* alebo *TPMT*4* mutáciu. Tento typ polymorfizmov je však veľmi zriedkavý aj v iných populáciách.

Približne 4 % slovenskej populácie sú v ohrození vzniku závažnej hematopoetickej toxicity po podaní tiopurínových preparátov. Takýmto jedincom je vhodné znížiť dávku liečiva alebo úplne zmeniť liečbu.

Práca bola podporená grantom MZ SR číslo 2007/39-FNSPBA-04.

[1] Weinshilboum, *Am. J. Hum. Genet.*, **1980**, 32, 651–662.

[2] Imyanitov, *Clin. Chim. Acta.*, **2007**, 379, 1–13.