

**TPMT**  
**(TIOPURINA S-METILTRANSFERASI, G460A, A719G E G238C;**  
**RISPOSTA ALL'IMUREK, LOW METABOLIZERS)**

---

**INDICAZIONE**

L'enzima tiopurina S-Metiltransferasi (TPMT) catalizza la metilazione di medicinali immunosoppressivi e citotossici basati sulla tiopurina come la 6-tioguanina, la 6-mercaptopurina o l'azatioprina (Imurek). L'attività in vivo dell'enzima è caratterizzata da una variabilità interindividuale e interetnica causata principalmente da alcuni polimorfismi genetici del gene TPMT, del quale sono stati scoperti tre maggiori fenotipi: metilatori rapidi, intermedi e lenti. La conseguenza di questa variabilità è che i pazienti sottoposti al trattamento con queste sostanze variano di molto nella loro capacità di metabolizzazione dei medicinali a base di tiopurina e quindi anche nell'occorrenza di effetti secondari (metabolizzatori lenti) o nell'efficacia terapeutica (metabolizzatori rapidi). L'azatioprina è dapprima convertita in 6-mercaptopurina, successivamente una parte è metabolizzata in 6-tioguanina (principio attivo) in un processo enzimatico che coinvolge l'enzima Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferasi (HPRT). Il resto della sostanza è detossificato dalla TPMT. Individui con attività della TPMT bassa-intermedia (low metabolizers) presentano delle quantità circolanti maggiori del principio attivo 6-tioguanina, generalmente richiedono delle dosi inferiori di medicamento per ottenere l'effetto terapeutico e soffrono maggiormente degli effetti secondari di un sovra-dosaggio. In un recente studio è stata dimostrata una correlazione diretta tra il genotipo TPMT, l'attività dell'enzima TPMT e la risposta all'azatioprina, dimostrando che pazienti con attività TPMT bassa sono intolleranti all'azatioprina.

---

**EPIDEMIOLOGIA**

Circa il 6-16% dei pazienti possiedono un'attività intermedia dell'enzima TPMT a causa dell'eterozigosi (presenza di un polimorfismo su un cromosoma ed assenza sull'altro) e circa lo 0.3% si presenta con un'attività bassa o assente dell'enzima (omozigoti per uno dei polimorfismi). In questi casi se i pazienti ricevono una dose standard di tiopurina (ad esempio 75 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno) essi accumulano delle quantità eccessive del nucleotide tioguanina nei tessuti emopoietici causando delle gravi se non fatali mielosoppressioni. Circa 20 diverse mutazioni sono state riportate di cui 3 sono riconosciute come responsabili per una ridotta o assente attività enzimatica. I polimorfismi TPMT\*3A e TPMT\*3C (metabolizzatori lenti) sono i più diffusi e raggruppano circa il 90% degli alleli difettosi in Europa.

---

**TEST**

Messa in evidenza dei polimorfismi (G460A, A719G e G238C) tramite PCR e analisi di restrizione. I risultati vengono forniti specificando la forma allelica (TPMT\*1, \*2, \*3A, \*3B o \*3C) con il relativo commento riguardante l'attività enzimatica (normale oppure lenta).

---

**PRELIEVO**

Sangue/EDTA, 5 ml (in caso di prelievo difficoltoso anche una quantità inferiore).

---

**ESECUZIONE**

Giornaliera.

---

**COSTO**

Secondo tariffario federale delle analisi 2x 8811.01 e 2x 8818.00, SFr. 240.

---

**Laboratorio  
di diagnostica  
molecolare**

Ulteriori informazioni o referenze bibliografiche possono essere richieste al laboratorio.