

NUDT15

Bepaling

NUDT15 genotypering

Varianten: 415C>T (rs116855232)

Klinische informatie

De relatie tussen het nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 (NUDT15) 415C>T variant en thiopurine geïnduceerde leukopenie was naar voren gekomen in een GWAS uitgevoerd binnen Koreaanse ziekte van Crohn patiënten (Yang et al. 2014). NUDT15 is een enzym betrokken bij de omzetting van toxische thioguanine trifosfaat metabolieten naar minder toxische thioguanine monofosfaat. Diverse studies hebben de relatie tussen NUDT15 genotype en thiopurine toxiciteit bevestigd o.a. een studie in Chinese kinderen met ALL onder behandeling met 6-mercaptopurine (Zhou et al. 2018), Chinese auto-immuun patiënten onder behandeling van azathioprine (Fei et al. 2018) en in Japanse IBD patiënten (Kakuta et al. 2018). Recent heeft een RCT in de Japanse populatie laten zien dat vooraf genotyperen op o.a. TPMT en NUDT15 leidt tot een significante afname van beenmergdepressie (Chang 2019 Clin Gastroenterol Hepatol). Hoewel de betreffende variant in de eerste instantie met name binnen de Aziatische populatie relevant leek, liet een recente studie zien dat preëemptief testen van NUDT15 naast TPMT ook zinvol zou zijn bij Europeanen (Schaeffeler et al. 2019 Genet Med). Sinds 1 juni 2019 zijn via de KNMP-Kennisbank doseeradviezen beschikbaar bij een intermediaire en trage NUDT15 activiteit voor azathioprine, mercaptopurine en tioguanine.

Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Azathioprine, 6-mercaptopurine, tioguanine

Methode

Analyse (TaqMan) op 415C>T.

Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur. DNA isolatie ook mogelijk uit wangslimvlies. DNA wangslimvliesafname kit wordt op verzoek (aangekruist op aanvraagformulier) verstuurd naar adres van patiënt.

Referentiewaarden

De 415C>T variant komt met name voor binnen de Aziatische bevolking (MAF 9,5%) en in mindere mate binnen de Kaukasische (MAF 0.2%) en Afrikaanse (MAF <0.1%) bevolking.

Gevoeligheid en beperkingen

Afwijkend metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

Bepalingsfrequentie

2 keer per week (start analyse maandag- en woensdagochtend).

Literatuur

1. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Yung Y et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet.* 2014;46(9):1017–20.
2. Zhou H, Li L, Yang L, Zheng JE, Zhou Y, Han Y. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: NUDT15, TPMT, or ITPA genetic variants? *BMC Cancer* 2018;18(1):516.
3. Fei X, Shu Q, Zhu H, Hua B, Wang S, Guo L et al. NUDT15 R139C Variants Increase the Risk of Azathioprine-Induced Leukopenia in Chinese Autoimmune Patients. *Front Pharmacol* 2018;9:460.
4. Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018 [Epub ahead of print].