

NUDT15 genotypering

Synoniem: Thiopurine medicatie, Azathioprine, Mercaptopurine,

Afname

Afname voorkeur: EDTA bloed (paars)

Afname volume: 4 ml

Afname condities: geen

Opslag condities: +4°C

Verzend condities: geen

Buizenpoststation: 502

Terugmeldtijd: 6 weken

Frequentie: 1x per 2 weken



Wanneer vraagt u deze test aan?

Bij het starten van thiopurine medicatie zoals bijv. Imuran

Wat wordt getest?

Het Nudix Hydrolase 15 gen (NUDT15) is, naast TPMT, sterk geassocieerd o.a. met thiopurine geïnduceerde ernstige leukopenia. Er zijn veel verschillende mutaties in het NUDT15 gen bekend, waaronder single nucleotide mutaties, maar ook deletie- en insertie mutaties. Sommige mutaties zijn sterk en significant geassocieerd met adverse events bij thiopurine gebruik in IBD patiënten. Varianten van NUDT15, welke een lagere enzym activiteit hebben veroorzaken hogere dosis van thiopurine actieve metabolieten in het bloed, welke in dosis afhankelijke ernstige bijwerkingen kunnen resulteren.

Er worden 19 verschillende mutaties/inserties/ deleties geanalyseerd in het NUDT15 gen. Uit EDTA bloed wordt genomisch DNA van de patiënt geïsoleerd, de 3 exonen van NUDT15 (welke coderen voor het NUDT15 eiwit) worden mbv PCR techniek vermeerderd. Daarna worden de 3 exonen met specifieke primers gesequenced, zowel met een forward primer (heen) als een reverse primer (terug).

De uitslag wordt weergegeven als activiteit van het NUDT15 eiwit: normale-, verminderde – of sterk verminderde activiteit. Dit is mede afhankelijk of er meerdere mutaties worden gevonden of dat mutaties op beide DNA strengen aanwezig zijn.

Hoe vraagt u deze test aan?

Interne aanvragers kunnen de bepaling aanvragen in HiX. De NUDT15 aanvraag is gekoppeld aan de TPMT aanvraag, omdat ook mutaties in TPMT kunnen leiden tot verminderde omzetting van de thiopurine medicatie en zo ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Externe aanvragers vragen de bepaling aan via het ‘externe aanvraag formulier’ en sturen het bloed en aanvraagformulier naar:

Erasmus MC
Dr Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
Laboratorium MDL
kamer Nc-1022

Hoe wordt deze test uitgevoerd?

Genomisch DNA van de patiënt wordt geïsoleerd uit EDTA bloed, waarna de 3 exonen van NUDT15 worden vermeerderd m.b.v. PCR techniek en elk exon gesequenced wordt met zowel een specifieke forward- als een specifieke reverse primer.

Op welke manier krijgt u de uitslag van de test?

De uitslag is binnen 6 weken na ontvangst van het monster bekend. Bij interne aanvragen van het Erasmus MC wordt de uitslag in Labtrain en HiX genoteerd. Bij externe aanvragen sturen wij u zo snel mogelijk de uitslag schriftelijk toe.

U krijgt als uitslag wat de activiteit van het NUDT15 eiwit zal zijn: normale activiteit, verlaagde activiteit of sterk verlaagde activiteit.

Referentiewaarden

Uitslag	Literatuur
NUDT15*1	Wildtype
NUDT15*2	55_56insGAGTCG + 7973C>T
NUDT15*3	7973C>T
NUDT15*4	7974G>A
NUDT15*5	52G>A
NUDT15*6	55_56insGAGTCG
NUDT15*7	101G>C
NUDT15*8	103A>G

NUDT15*9	50delGAGTCG
NUDT15*10	2T>C
NUDT15*11	139G>A
NUDT15*12	156C>G
NUDT15*13	3358_3359insG
NUDT15*14	80_81insCGGG
NUDT15*15	8025T>A
NUDT15*16	88C>T
NUDT15*17	3367G>T
NUDT15*18	3236delA
NUDT15*19	3G>C
NUDT15*20	7944C>G

Patiënten zonder mutaties (NUDT15 *1/*1) in het NUDTT gen hebben normale, volledige NUDT15 activiteit. Patiënten met bijvoorbeeld uitslag NUDT15 *1/*3 hebben een intermediaire of verlaagde eiwit activiteit, 1 allel van het NUDT15 gen is normaal, het andere allel bevat een mutatie.

Het is in de literatuur nog niet duidelijk of alle variaties voorkomen in alle verschillende bevolkingsgroepen en in welke frequentie.

Referenties

1. Kang B. et.al., Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolizers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020; 00:1-12.
2. Silveira A. et.al., *TPMT* and *NUDT15* genes are both related to mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay . *British J. of Haem.* 2018, **181**, 252-285.
3. Xu Ye et.al., *NUDT15* genotyping during azathioprine treatment in patients with inflammatory bowel disease: implications for a dose–optimization strategy. *Gastroenterol. Report*. 2020, 8(6), 437-444.
4. Maeda T. et.al., Long-term efficacy and tolerability of dose-adjusted thiopurine treatment in maintaining remission in inflammatory bowel disease patients with *NUDT15* heterozygosity. 2022. 20(1):90-100.
5. Kakuta Y. et.al., Pharmacogenetics of thiopurines for inflammatory bowel disease in East

- Asia: prospects for clinical application of *NUDT15* genotyping. *J.Gastroenterol.* 2018. 53: 172-180.
6. Moriyama T. et.al., *NUDT15* polymorphisms alter thioprine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nature Genetics.* 2016. 48(4) 367-373.
 7. Walker GJ. et.al., Association of genetic variants in *NUDT15* with thiopurine-induced myelosuppression in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2019. 321(8) 773-785.
 8. Schaeffeler E. et.al., Impact of *NUDT15* genetics on severe thiopurine-related hematotoxicity in patients with European ancestry. *Genetics in Medicine.* 2019. 21(9) 2145-2150.