

## GEN *NUDT15*, IDENTIFICACIÓN DEL ALELO \*3, METABOLISMO DE TIOPURINAS, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

Realizado en diciembre de 2025 por BQ Constanza Ley  
Revisado Dr. Cristian Hernández y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

- Código del Examen** : 3027
- Nombres del Examen** : Identificación del alelo \*3 del gen *NUDT15*, Metabolismo de tiopurinas, Estudio Genético Molecular
- Laboratorios de Procesamiento** :
- | Laboratorio                       | Días de Procesamiento | Plazo de Entrega de Resultados |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Biología Molecular y Citogenética | Lunes a viernes       | 10 días hábiles                |
- Preparación del Paciente** : No requiere
- Muestra Requerida** : ■ Sangre completa  
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 1 mL de sangre
- NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica.**
- Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 2354 8515
- Estabilidad de la Muestra** <sup>4</sup> :
- | Muestra               | T° Ambiente (20 - 25 °C) | Refrigerada (2 - 8 °C) | Congelada (-20°C) |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|
| Sangre Total con EDTA | 3 días                   | 1 mes                  | No aplica         |
- Condiciones de Envío al Laboratorio** :
- \*Dentro de Santiago y en el día  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
  - \*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
  - \*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.
- Método Utilizado** : Estudio en ADN genómico del exón 3 del gen *NUDT15* por secuenciación de Sanger bidireccional.
- Intervalos de Referencia** : No aplica
- Valor Crítico** : No aplica
- Parámetros de Desempeño** : Se utilizaron 14 muestras previamente genotipificadas mediante un microarray, las que al ser analizadas por el método aquí descrito tuvieron un 100% de concordancia con los resultados del estudio previo.
- Información Clínica** <sup>1,2,3</sup> : Las tiopurinas se utilizan como agentes inmunosupresores para tratar enfermedades autoinmunes como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y la artritis reumatoide, y como agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Estos profármacos requieren ser transformados en sus metabolitos activos, los 6-tioguanina nucleótidos, para ejercer su efecto. Los 6-tioguanina nucleótidos se incorporan al ADN, dañando esta molécula y provocando apoptosis celular e inhibición de la síntesis de purinas y la proliferación de linfocitos T. La

concentración sanguínea de estas moléculas depende parcialmente de la actividad de las enzimas TPMT (Tiopurina metiltransferasa) y NUDT15 (Nudix hidroxilasa 15), las cuales inactivan estos metabolitos, evitando su incorporación al ADN y reduciendo así su citotoxicidad. Por lo tanto, una baja actividad de estas enzimas conduce a una menor inactivación, resultando en la acumulación de metabolitos activos y un mayor riesgo de toxicidad, lo que puede provocar mielosupresión. Se ha visto que la variabilidad en la actividad de estas enzimas está influenciada por la presencia de polimorfismos en los genes que las codifican, por lo que su identificación en los pacientes que van a ser tratados con tiopurinas predice el riesgo de toxicidad. Para NUDT15 no existe una prueba que mida su actividad, por lo que la alternativa es detectar la presencia de polimorfismos en los pacientes.

En las poblaciones latinoamericanas, uno de los polimorfismos más frecuentes en el gen *NUDT15* es el \*3. Este alelo tiene un cambio de una citosina por una timina en el nucleótido 415 del ADN codificante (c.415C>T), lo que a nivel de la proteína genera un cambio de una arginina por una cisteína en el aminoácido 139 de la proteína (p.Arg139Cys). Esta variante provoca la pérdida de la función enzimática y dependiendo de la cigosidad en la que se encuentre, el fenotipo de los pacientes y la dosis inicial de tiopurinas varía como se explica en la siguiente tabla:

Genotipo	Fenotipo (Tipo de metabolizador)	Riesgo de mielosupresión	Dosis inicial de tiopurinas recomendada
*1/*1 (alelo normal en homocigosis)	Normal	Normal	Habitual recomendada
*1/*3 (alelo *3 en heterocigosis)	Intermedio	Incrementado	50% a 80% de la dosis recomendada
*3/*3 (alelo *3 en homocigosis)	Bajo	Muy incrementado	Considerar medicamento alternativo a tiopurinas

Independientemente del genotipo, se recomienda que todos los pacientes que inician el tratamiento con tiopurinas sean monitorizados mediante hemograma y pruebas hepáticas.

Con esta prueba es posible establecer la cigosidad del alelo \*3 del gen *NUDT15* y otras variantes en la región estudiada (exón 3). Este método no detecta deleciones ni duplicaciones del gen *NUDT15* y podría presentar errores diagnósticos debido a variantes de secuencia raras en las regiones donde se hibridan los partidores. Si no se detectan variantes relacionadas con el metabolismo de tiopurinas en la región estudiada, el genotipo más probable es *NUDT15*\*1/\*1, aunque no se puede descartar la presencia de otras variantes que afecten el metabolismo de tiopurinas, ya sea en otras regiones del gen, o en otros genes que afecten el metabolismo de tiopurinas. También podrían detectarse variantes sin efecto establecido.

### Interpretación de Resultados

#### 1. Ausencia de alelo NUDT15\*3

**Resultado:**

c. [=]; [=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia NM\_018283.4)

**Conclusión:** No se identificó el alelo NUDT15\*3 (genotipo \*1/\*1).

**Interpretación:** Metabolizador normal de tiopurinas.

#### 2. Presencia de alelo NUDT15\*3 en forma heterocigota

**Resultado:**

c.[415C>T]; [=]

p.[Arg139Cys]; [=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a las secuencias de referencia NM\_018283.4 y NP\_060753.1)

**Conclusión:** Se identificó el alelo NUDT15\*3 en forma heterocigota (genotipo \*3/\*1).

**Interpretación:** Metabolizador intermedio de tiopurinas.

#### 3. Presencia de alelo NUDT15\*3 en forma homocigota

**Resultado:**

c.[415C>T];[415C>T]

p.[Arg139Cys];[Arg139Cys]

Secuencias de referencia: NM\_018283.4 y NP\_060753.1

**Conclusión:** Se identificó el alelo NUDT15\*3 en forma homocigota (genotipo \*3/\*3).

**Interpretación:** Metabolizador bajo de tiopurinas.

### Limitaciones:

Este método solo identifica el alelo \*3 del gen *NUDT15*, no se identifica deleciones, duplicaciones, ni otras variantes de secuencia. Polimorfismos raros en la zona de unión de los partidores pudieran afectar los resultados.

### Referencias

1. Ioannou S. et al. Ancestral Diversity in Pharmacogenomics Affects Treatment for Hispanic/Latine Populations With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025 May;23(6):1008-1018.e7.
2. Pratt VM et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn.* 2022 Oct;24(10):1051-1063.
3. Bustos BI et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2025 Jun;S1542-3565(25)00527-0.
4. Richardson AJ et al. Blood storage at 4 degrees C-factors involved in DNA yield and quality. *J Lab Clin Med.* 2006 Jun;147(6):290-4.
5. Relling MV et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 May;105(5):1095-1105.