

ALK (TYROSINE KINASE RECEPTOR ODER CD246)-REARRANGIERUNG (NGS-BASIERT)

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *ALK*-Gen auf Chromosom 2 kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die zur Insulinrezeptor-Superfamilie gehört. Bei verschiedenen Krebsarten kann eine bestimmte chromosomale Veränderung, eine Translokation, unter Beteiligung von *ALK* auf Chromosom 2 und einem weiteren Gen beobachtet werden, wie etwa bei dem anaplastisch-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL) und beim Lungenkrebs. Als weiteres Gen ist häufig das ebenfalls auf Chromosom 2 gelegene *EML4*-Gen betroffen. Bei etwa drei bis sieben Prozent der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) kann eine *ALK*-Translokation am Tumorgewebe nachgewiesen werden.

INDIKATION

Bei der *ALK*-NGS-Analyse wird untersucht, ob eine Translokation unter Beteiligung von *ALK* vorliegt. Bei Patienten mit NSCLC, bei denen eine *ALK*-Translokation nachgewiesen werden kann, können die betroffenen Lungenkrebspatienten bei einem palliativen Behandlungsansatz von einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (Crizotinib, Handelsname: Xalkori) profitieren. Das Wirkprinzip dabei ist wie folgt: Durch das Fusionieren der Gene, wobei beim *ALK*-Gen der Bruchpunkt in der Regel in Exon 20 liegt, kommt es zur Bildung eines Fusionsproteins, welches zu einer fehlerhaften Überfunktion der *ALK*-Tyrosinkinase führt. Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen die Aktivität dieser fehlerhaften *ALK*-Tyrosinkinase. Es kommt zu einer Unterdrückung der nachgeschalteten Signalwege und letztlich zum programmierten Zelltod der Tumorzellen und somit zu einer Reduktion der Tumormasse. Wie bei vielen zielgerichteten Therapien kommt es auch bei Anwendung von Crizotinib häufig zum Auftreten von Resistenzmutationen im Zielgen, hier dem *ALK*-Gen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Analyse erfolgt an Tumormaterial, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die Isolation der DNA in ein Gefäß überführt werden. Mit Hilfe der PCR-Technik und einer Sequenzieretechnik, dem Next-Generation-Sequencing-Verfahren (NGS), lassen sich dann aus der genomischen DNA die spezifischen *ALK*-Gensequenzen vermehren und analysieren. Nur das Next-Generation-Sequencing-Verfahren erlaubt die rasche Untersuchung von mehreren Millionen DNA-Basen in wenigen Tagen. Bei der *ALK*-Rearrangierungsanalyse kommt NGS aufgrund der Größe des Gens (ca. 7,2 kb) und der hohen Sensitivität des Verfahrens zum Einsatz.

LITERATUR

Cooper AJ et al. (2022): Nat Rev Clin Oncol. 19:499-514. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management (review).

Gristina V et al. (2020): Pharmaceuticals. 13:474. The emerging therapeutic landscape of ALK inhibitors in non-small cell lung cancer (review).

Martelli MP et al. (2009): Am J Pathol. 174:661-70. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues.