

BESTIMMUNG DES *ESR1*-MUTATIONSSTATUS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *ESR1*-Gen (Abk. für „estrogen receptor 1“) liegt auf Chromosom 6q25 und kodiert für ein 595 Aminosäuren-Protein, einen nukleären Hormonrezeptor. Die Steroidhormone und ihre Rezeptoren sind an der Regulierung der eukaryotischen Genexpression beteiligt und beeinflussen die zelluläre Proliferation und Differenzierung in den Zielgeweben. Die ligandenabhängige nukleare Transaktivierung beinhaltet entweder die direkte Bindung des Homodimers an eine palindromische Östrogen-Response-Element (ERE)-Sequenz oder die Assoziation mit anderen DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren wie AP-1/c-Jun, c-Fos, ATF-2 oder SP1, um eine ERE-unabhängige Signaltransduktion zu vermitteln.

INDIKATION

Die Bestimmung des *ESR1*-Mutations-Status ist wichtig bei der Behandlung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Die Entstehung von Ligandenunabhängigen *ESR1*-Mutationen unter Therapie mit Aromatasehemmer beim metastasierendem Östrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs ist ein häufiger Mechanismus der Hormontherapieresistenz. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass *ESR1*-Mutationen bereits in Primärtumoren vorhanden sein können und sich während der Metastasierung anreichern. Klinisch profitieren Patientinnen mit *ESR1*-Mutationen von der Behandlung mit Fulvestrant und CDK4/6-gerichteten Therapien.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *ESR1*-Mutationsanalyse kann an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und 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 sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der genomischen DNA die relevanten Bereiche des *ESR1*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut wird das vorwiegend relevante Exon 8 (Kodone 524, 536, 537, 538) des *ESR1*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

Dustin D et al. (2019): Cancer. 125:3714-3728. *ESR1* mutations in breast cancer.

Carasu M et al. (2019): Expert Review of Mol. Diagnostics 19: 599-611. *ESR1* mutations: a new biomarker in breast cancer.

Robinson DR et al. (2013): Nature Genetics. 45:1446-1451. Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer.