

## BESTIMMUNG DES NRAS-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *NRAS*-Gen (Abk. für „Neuroblastoma RAS“) ist auf Chromosom 1 lokalisiert und kodiert für ein Membranprotein, das zwischen dem Golgi-Apparat und der Plasmamembran „pendelt“. Das Protein besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität und wird durch GEFs (Abk. für „Guanine Nucleotide Exchange Factor“) aktiviert und durch GAPs (Abk. für „GTPase Activating Protein“) inaktiviert.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *NRAS*-Mutationsstatus ist u. a. wichtig bei der Behandlung von Patienten mit Dickdarmkarzinom oder Melanomen, auch beim Lungenkarzinom liegt *NRAS* vereinzelt (ein Prozent) mutiert vor. Hierbei wird untersucht, ob es im *NRAS*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. Man spricht dann auch von Wildtyp- oder mutierten *NRAS*. Bei ca. 20 Prozent aller Melanompatienten und ca. drei Prozent aller Dickdarmkrebs-Patienten liegt das *NRAS*-Gen in der mutierten Form vor. Daraus resultiert ein permanent aktivierter *NRAS*-Signalweg und das Nicht-Ansprechen von EGFR-Inhibitoren beim Dickdarmkrebs, da das mutierte *NRAS* „stromabwärts“ von EGFR „sitzt“. Geeignete Zielstrukturen „stromabwärts“ von mutierten *NRAS* sind noch in der Entwicklung. Darüber hinaus weisen auch anaplastische und follikuläre Schilddrüsenkarzinomen häufig (ca. 20%) *NRAS*-Mutationen auf. Hier ist das prädiktive Potential der *NRAS*-Mutation aber noch unklar.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *NRAS*-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 *NRAS*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden die Exone 2, 3 und 4 des *NRAS*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

### LITERATUR

Modest DP et al. (2016): Ann Oncol. 27:1746-53. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group.

Kirchberger MC et al. (2018): Eur J Cancer 98:10-16. MEK inhibition may increase survival of NRAS-mutated melanoma patients treated with checkpoint blockade: Results of a retrospective multicentre analysis of 364 patients.

Costigan DC and Dong F. (2020): Genes Chromosomes Cancer 59:152-159. The extended spectrum of RAS-MAPK pathway mutations in colorectal cancer.

Kachko VA et al. (2020): Bull Exp Biol Med 169:669-672. Somatic Mutations in the BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX, and TERT Genes: Diagnostic Value in Thyroid Neoplasms.