

BESTIMMUNG DES *HRAS*-MUTATIONSSTATUS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *HRAS*-Gen ist auf Chromosom 11 lokalisiert und kodiert für ein 189 Aminosäuren-Protein, das ein Mitglied einer GTPase-Superfamilie ist. *HRAS* ist ein zentraler Mediator stromabwärts des Wachstumsfaktorrezeptors EGFR. *HRAS* ist in der Membran verankert und aktiviert BRAF, das eine Serin/Threonin-Kinase ist. Dieses wiederum aktiviert MEK durch Phosphorylierung, was ERK reguliert. So wird das Signal von EGFR bis in den Zellkern transportiert, wo es zu Zellzyklusprogression, Zellwachstum, Proliferation und Differenzierung führt. Einzelne Basenaustausche im *HRAS*-Gen sind verantwortlich für einzelne Aminosäuresubstitution, was den EGFR-Wachstumsweg permanent aktiviert. Nachdem *HRAS*-Mutationen jahrzehntelang nicht therapeutisch adressierbar waren („non-druggable“), befinden sich nun spezifische Inhibitoren gegen *HRAS* in der Entwicklung.

INDIKATION

Die Bestimmung des *HRAS*-Mutationsstatus ist ggf. wichtig bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Urothelkarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Speicheldrüsenkarzinomen. Hierbei wird untersucht, ob es im *HRAS*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. Man spricht dann auch von Wildtyp- oder mutierten *HRAS*. Bei ca. 4% bis 7% der oben genannten Krebspatienten finden sich *HRAS*-Mutationen. Es gibt vielversprechende klinische Daten, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und Urothelkarzinomen auf Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTIs) wie Tipifarnib oder Lonafarnib ansprechen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

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

LITERATUR

Desilets A & Ho AL (2022): Cancer J. 28:363-368. Targeting *HRAS* in Head and Neck Cancer: Lessons From the Past and Future Promise.

Lee, HW et al. (2020): Clin Cancer Res. 26:5113-5119. A Phase II Trial of Tipifarnib for Patients with Previously Treated, Metastatic Urothelial Carcinoma Harboring *HRAS* Mutations Tipifarnib for Urothelial Carcinoma with *HRAS* Mutations.

Untch BR et al. (2018): Cancer Res. 78:4642-4657. Tipifarnib Inhibits *HRAS*-Driven Dedifferentiated Thyroid Cancers Farnesyltransferase Inhibitors in *HRAS*-Driven Thyroid Cancer.