

## BESTIMMUNG DES *POLE*-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das Gen *POLE* (Abk. für DNA Polymerase Epsilon, katalytische Untereinheit) ist auf Chromosom 12q24.33 lokalisiert und kodiert ein 2.286 Aminosäuren Protein, das eine Untereinheit der DNA-Polymerase Pol $\epsilon$  darstellt und für die Proofreading-Aktivität des Enzyms verantwortlich ist. Basenaustausch-Mutationen in zentralen Domänen dieser Polymerase führen daher zu einer erhöhten Fehlerrate bei der DNA-Replikation und DNA-Reperatur.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *POLE*-Mutationsstatus ist wichtig bei der Behandlung von Patienten mit Endometriumkarzinomen und kolorektalen Karzinomen. So wurden im Rahmen des „Cancer Genome Atlas“-Projektes (TCGA) wurden vier molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms identifiziert: Der *POLE* ultramutierte, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte, der mikrosatellitenstabile sowie der seröse Subtyp. Obwohl zahlenmäßig der geringste Subtyp, weist der Polymerase Pol $\epsilon$ -mutierte Subtyp (mit *POLE*-Mutation) eine sehr günstige Prognose auf. Auch beim kolorektalem Karzinom definieren *POLE*-Mutationen eine Untergruppe immunogener kolorektaler Karzinome mit ausgezeichneter Prognose.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *POLE*-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 *POLE*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden die Exone 9-14 des *POLE*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

### LITERATUR

Domingo E et al. (2016): The Lancet 1:207-216. Somatic *POLE* proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study.

Church DN et al. (2015): Journal of the National Cancer Institute 107:1-8. Prognostic significance of *POLE* proofreading mutations in endometrial cancer.

Van Gool IC et al. (2015): Clin Cancer Res. 21:3347-3355. *POLE* Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer.