

## BESTIMMUNG DES *BRCA1*-/*BRCA2*-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Generell finden sich *BRCA1*- (Chromosom 17) und *BRCA2*-Mutationen (Chromosom 13) bei ca. fünf bis 15 Prozent der Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinom (OC)<sup>1</sup>, einer der aggressivsten Tumorerkrankungen der Frau. Jedoch liegt lediglich bei etwa 17 Prozent der Fälle eine rein somatische, auf den Tumor beschränkte, Mutation vor<sup>2</sup>. Bei einem größeren Anteil der Patientinnen liegt somit keine somatische Veränderung, sondern eine vererbte sog. Keimbahnmutation vor. Grundsätzlich kann bei Nachweis einer Mutation an Tumorgewebe eine Keimbahnmutation nicht ausgeschlossen werden. Der Nachweis einer Keimbahnmutation bedeutet wiederum ein zusätzliches erhöhtes Tumorrisiko für die Patientin selbst, sowie für Nachkommen und Anverwandte. Sie sollten somit eingehend über die möglichen Konsequenzen eines Mutationsnachweises aufgeklärt und genetisch beraten werden (§10 GenDG). Bei bestimmten epithelialen OCs (high-grade seröse OCs) wurde kürzlich bei Auftreten eines Rezidivs, in Kombination mit dem Ansprechen des Tumors auf bestimmte Chemotherapeutika („Platin-Sensitivität“) von der Europäischen Arzneimittelbehörde<sup>3</sup> die Therapie mit einem sog. PARP-Inhibitor (Medikament: Olaparib<sup>TM</sup> der Firma AstraZeneca) zugelassen. Bedingung für eine mögliche Wirksamkeit ist der Nachweis einer pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation bei den Patientinnen<sup>4</sup>. Bei den Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARPs) handelt es sich um Proteine, die u. a. für die Reparatur von DNA-Strangbrüchen verantwortlich sind. In *BRCA*-mutierten Zellen findet die DNA-Reparatur nicht mehr durch die sehr fehlergenaue homologe Rekombination statt, sondern vermehrt durch andere, weniger akkurate Mechanismen (nicht homologe End-Joining (NHEJ), Basenexzisionsreparatur), die u. a. die Mitwirkung des Enzyms PARP erfordern. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Mutationsrate der Krebszellen. Es gibt unterschiedliche Erklärungsansätze für die Wirkungsweise der sog. PARP-Inhibitoren wie Olaparib<sup>TM</sup>. Vereinfacht erklärt, wird durch die PARP-Inhibitoren die DNA-Reparatur gehemmt, sodass die DNA der Zelle vermehrt geschädigt wird und es schließlich zum Absterben durch Apoptose kommt<sup>5</sup>.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationsstatus ist wichtig für eine neue, zielgerichtete Behandlung des OC. Klinische Anzeichen zeigen sich beim OC oft erst spät im Verlauf der Erkrankung, entsprechend ist die Prognose häufig ungünstig (etwa 45 %-5-Jahres-Überlebensrate<sup>6</sup>). Zusammenfassende Indikationen für die *BRCA1*-/*BRCA2*-Analyse an Tumorgewebe bei der Frage nach möglicher Therapie mit PARP-Inhibitoren sind ein rezidivierendes Ovarialkarzinom, ein high-grade seröser Tumor sowie ein platin-sensitiver Tumor.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationsanalytik kann an Tumormaterial durchgeführt werden, welches im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso untersucht und verfügbar ist, sog. Paraffineingebettetes Gewebe (FFPE-Material).

### 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, lassen sich dann aus der genomischen DNA die spezifischen Gene *BRCA1* und *BRCA2* vermehren und analysieren. Nur das Next-Generation-Sequencing-Verfahren erlaubt die rasche Untersuchung von mehreren Millionen DNA-Basen in wenigen Tagen. Bei der *BRCA*-Mutationsanalyse kommt es aufgrund der Größe der Gene (*BRCA1*: ca. 5,5 kb, *BRCA2*: ca. 10,2 kb) und der hohen Sensitivität des Verfahrens zum Einsatz.

### LITERATUR

1. Lynch HT et al., Mol Oncol. 2009. 3:97-137.
2. Alsop K et al., J Clin Oncol. 2012. 30:2654-63.
3. <http://www.ema.europa.eu>
4. Ledermann J, et al., Lancet Oncol. 15:852-61.
5. Scott CL, et al., J Clin Oncol. 2015. 33:1397-406.
6. <http://www.cancer.org>

