

## BESTIMMUNG DES BRCA1-/BRCA2-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Im Jahre 2014 wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde<sup>1</sup> die erste Therapie mit einem sog. PARP-Inhibitor (PARPi) mit dem Wirkstoff Olaparib zur Therapie des rezidivierten platin-sensitiven high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms zugelassen<sup>2</sup>. Seither folgten weitere Zulassungen auch anderer Wirkstoffe und auch in anderen Entitäten wie Brust-, oder Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die Wirksamkeit von PARPi ist v.a. gegeben bei einem spezifischen Defekt in der DNA-Reparatur, oft verursacht durch pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation. Die Genprodukte der Gene *BRCA1* und *BRCA2* sind sogenannte Tumorsuppressorgene und Schlüsselkomponenten der homologen DNA-Reparatur (HR).<sup>3</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. Vereinfacht erklärt, wird durch die PARPi die DNA-Reparatur gehemmt, sodass die DNA der Zelle vermehrt geschädigt wird und es schließlich zum Absterben durch Apoptose kommt<sup>4</sup>.

Mutationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2* können sowohl im Tumor, als auch in Abhängigkeit der Erkrankung gehäuft in der Keimbahn auftreten. 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).

### INDIKATION

Die Bestimmung des *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationsstatus ist wichtig und oftmals Voraussetzung für eine zielgerichtete Behandlung mit PARP-Inhibitoren (PARPi). Die Art des erforderlichen genetischen Tests (Test am Tumor oder in der Keimbahn) zum Nachweis von *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationen richtet sich dabei nach der Zulassung des jeweiligen PARPi. Neben der initialen Zulassung zur Therapie des platin-sensitiven high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, kommen PARPi heute auch zunehmend bei anderen Entitäten wie dem Pankreas-Karzinom und Brustkrebs zum Einsatz. Bei geplanter Therapie sind die Details der erforderlichen Testung der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die somatische *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationsanalytik kann an Tumormaterial durchgeführt werden, welches im Rahmen der pathologischen Diagnostik so wieso untersucht und verfügbar ist, sog. Paraffin-eingebettetes 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. <http://www.ema.europa.eu>
2. Ledermann J, et al., Lancet Oncol. 15:852-61.
3. Rohini R, et al., Nat Rev Cancer. 2012. 12:68-78.
4. Scott CL, et al., J Clin Oncol. 2015. 33:1397-406.