

## BESTIMMUNG DES BRAF-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *BRAF*-Gen (Abk. für „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“) ist auf Chromosom 7 lokalisiert und kodiert für eine Serin-/Threonin-Proteinkinase. *BRAF* ist Teil des EGFR-Wachstumsweges und liegt stromabwärts von EGFR und KRAS. *BRAF* wird durch KRAS aktiviert und aktiviert dann MEK, was wiederum ERK reguliert. Somit gelangt das Signal des Wachstumsfaktors in den Zellkern, wo es zu Zellzyklusprogression, Zellwachstum, Proliferation und Differenzierung führt.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *BRAF*-Mutationsstatus ist insbesondere wichtig bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom oder einem NSCLC. Hierbei wird untersucht, ob es im *BRAF*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. Mutationen treten in ca. 70 Prozent der Melanome auf und ganz überwiegend (80 bis 90 Prozent) an einer einzigen Stelle des Gens. Man spricht hier von der *BRAF* c.1799T>A oder V600E Mutation. Patienten mit einem mutierten *BRAF*-Gen sprechen gut auf Medikamente an, die Hemmstoffe der *BRAF* Serin/Threonin-Kinase darstellen, wie Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *BRAF*-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 *BRAF*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden die Exone 11 und 15 des *BRAF*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

### LITERATUR

Wongchenko MJ et al. (2017): Clin Cancer Res. 23:5238-5245. Gene Expression Profiling in *BRAF*-Mutated Melanoma Reveals Patient Subgroups with Poor Outcomes to Vemurafenib That May Be Overcome by Cobimetinib Plus Vemurafenib.

Cheng L et al. (2018): Mod Pathol. 31:24-38. Molecular testing for *BRAF* mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine.

Dudnik E et al. (2018): J Thorac Oncol. 13:1128-1137. *BRAF* Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors.

Dagogo-Jack I et al. (2019): Clin Cancer Res. 25:158-165. Impact of *BRAF* Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in *BRAF*-mutant Lung Cancer.