

## BESTIMMUNG DES KRAS-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *KRAS*-Gen ist auf Chromosom 12 lokalisiert und kodiert für ein 189 Aminosäuren-Protein, das ein Mitglied einer GTPase-Superfamilie ist. *KRAS* ist ein zentraler Mediator stromabwärts des Wachstumsfaktorrezeptors EGFR. *KRAS* 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 *KRAS*-Gen sind verantwortlich für einzelne Aminosäuresubstitution, was den EGFR-Wachstumsweg permanent aktiviert. Nachdem *KRAS*-Mutationen jahrzehntelang nicht therapeutisch adressierbar waren („non-druggable“), befinden sich nun spezifische Inhibitoren gegen individuelle *KRAS*-Alterationen wie *KRAS* G12C in der klinischen Entwicklung.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *KRAS*-Mutationsstatus ist u.a. wichtig bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Dickdarm- und ggf. Lungenkarzinomen. Hierbei wird untersucht, ob es im *KRAS*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. Man spricht dann auch von Wildtyp- oder mutierten *KRAS*. Bei ca. 60 Prozent der Patienten mit Dickdarmkrebs liegt das *KRAS*-Gen in der Wildtyp-Form vor, bei ca. 40 Prozent ist es mutiert. Patienten mit Wildtyp-*KRAS* sprechen gut auf Medikamente an, die Hemmstoffe der EGFR-Tyrosinkinase darstellen, wie Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib oder die Antikörper Cetuximab und Panitumumab. In diesen Tumoren kann der EGFR-Signalweg durch EGFR-Inhibitoren blockiert werden, die von diesem Wachstumsweg abhängigen Tumorzellen gehen dann zugrunde. Bei mutiertem *KRAS* kann eine Hemmung des in der Zellmembran der Tumorzelle gelegenen EGFRs das Wachstumssignal dann nicht mehr abschalten, da das mutierte *KRAS* „stromabwärts“ vom EGFR-Rezeptor gelegen ist.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

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

### LITERATUR

Lindsay CR et al. (2018): Eur J Cancer 99:20-27. *KRAS*: Reasons for optimism in lung cancer

Canon J et al. (2019): Nature 575:217-223. The clinical *KRAS*(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity.

Nagasaka M et al. (2020): Cancer Treat Rev 84:101974. *KRAS* G12C Game of Thrones, which direct *KRAS* inhibitor will claim the iron throne?