

BESTIMMUNG DES MAP2K1 (MEK1)-MUTATIONSSTATUS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *MAP2K1*-Gen (Abk. für „Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 1“) ist auf Chromosom 15 lokalisiert und kodiert für eine MAP-Kinase. MAPKs sind Serin/Threonin-Kinasen, die eine wichtige Rolle in Zellproliferation und Differenzierung spielen. Ras wird durch extrazelluläre Stimuli aktiviert, was wiederum Raf aktiviert. Aktiviertes Raf phosphoryliert und aktiviert MEK1 und MEK2, die wiederum ERK regulieren, wodurch das Signal in den Zellkern gelangt und zu Zellzyklusprogression, Zellwachstum, Proliferation und Differenzierung führt.

INDIKATION

Die Bestimmung des *MAP2K1 (MEK1)*-Mutationsstatus ist u. a. wichtig bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanomen oder Lungenkarzinomen. Hierbei wird untersucht, ob es im *MAP2K1*-Gen (Abk. für „Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1“) im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. Die Mutationsfrequenz von *MAP2K1* beträgt beim Melanom ca. sieben Prozent. Dort treten *MAP2K1*-Mutationen oft zumeist zusammen mit *BRAF*- oder *NRAS*-Mutationen auf. Allerdings wurden kürzlich sog. in frame Deletionen des *MAP2K1*-Gens als mögliche starke Treiber bei ansonsten Triple Wildtyp-Tumoren (wt für *BRAF*, *NRAS* und *NF1*) beschrieben. Beim NSCLC beträgt die Mutationsfrequenz hingegen nur ca. ein Prozent, *MAP2K1*-Mutationen treten bevorzugt auf in Tumoren von Rauchern oder ehemaligen Rauchern. MEK1-Inhibitoren wie Trametinib und Cobimetinib werden u.a. beim Melanom in Kombination mit BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib oder Dabrafenib in fortgeschrittenen klinischen Studien untersucht bzw. sind teilweise bereits zugelassen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *MAP2K1*-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 *MAP2K1*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut wird das Exon 2 des *MAP2K1*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

Nikolaev SI et al. (2012): Nat Genet. 44:133-9. Exome sequencing identifies recurrent somatic *MAP2K1* and *MAP2K2* mutations in melanoma.

Arcila ME et al. (2015): Clin Cancer Res 21:1935-43. *MAP2K1 (MEK1)* Mutations Define a Distinct Subset of Lung Adenocarcinoma Associated with Smoking.

Babiker HM et al. (2019): Invest New Drugs 37:636-645. E6201, an intravenous MEK1 inhibitor, achieves an exceptional response in *BRAF V600E*-mutated metastatic malignant melanoma with brain metastases.

Williams EA et al. (2020): Mod Pathol 33:2397-2406. Melanoma with in-frame deletion of *MAP2K1*: a distinct molecular subtype of cutaneous melanoma mutually exclusive from *BRAF*, *NRAS*, and *NF1* mutations.