

BESTIMMUNG DES ESR1-MUTATIONSSTATUS MITTELS LIQUID BIOPSY

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Liquid Biopsy stellt eine ergänzende Untersuchungsmethode zur klassischen Untersuchung von Biopsie- oder Gewebeproben dar und beruht auf der Erkenntnis, dass sowohl Körperzellen als auch Tumorzellen Nukleinsäuren (zirkulierende zellfreie DNS [cfDNA] bzw. zirkulierende Tumor-DNS [ctDNA]) in die Blutbahn abgeben. Durch Isolation dieser cf/ctDNA kann mittels Next Generation Sequencing (NGS) gezielt auf bekannte pathogene Treibermutationen oder auch auftretende Resistenzmutationen untersucht werden.

Das *ESR1*-Gen (Abk. für „estrogen receptor 1“) liegt auf Chromosom 6q25 und kodiert für ein 595 Aminosäuren-Protein, einen nukleären Hormonrezeptor. Die Steroidhormone und ihre Rezeptoren sind an der Regulierung der eukaryotischen Genexpression beteiligt und beeinflussen die zelluläre Proliferation und Differenzierung in den Zielgeweben. Die ligandenabhängige nukleäre Transaktivierung beinhaltet entweder die direkte Bindung des Homodimers an eine palindromische Östrogen-Response-Element (ERE)-Sequenz oder die Assoziation mit anderen DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren wie AP-1/c-Jun, c-Fos, ATF-2 oder SP1, um eine ERE-unabhängige Signaltransduktion zu vermitteln.

INDIKATION

Die Liquid Biopsy Testung kann bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung unterstützend eingesetzt werden, um eine bessere Therapieplanung zu erzielen. Dabei kann es um den Nachweis von bekannten Resistenzmutationen gehen.

Die Bestimmung des *ESR1*-Mutations-Status ist wichtig bei der Behandlung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Die Entstehung von ligandenunabhängigen *ESR1*-Mutationen unter Therapie mit Aromatasehemmer beim metastasierendem Östrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs ist ein häufiger Mechanismus der Hormontherapieresistenz. Häufig treten diese Resistenzmutationen subklonal, das heißt nur in einem Teil der Tumorzellen auf. Der Vorteil der Liquid Biopsy besteht unter anderem darin, diese Tumorerogenität zu umgehen. Zudem ist die Probengewinnung minimalinvasiv, schnell wiederholbar und oft einfacher als eine erneute Gewebebiopsie und erlaubt so ein dynamisches Monitoring des Tumorverlaufs unter Therapie.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Analyse erfolgt an EDTA-Blut, das mit speziellen cfDNA-Monovetten abgenommen wird. Diese Monovetten enthalten eine vorgelegte Stabilisatorlösung, sodass keine Leukozyten zerfallen und bis zu 14 Tage stabil bleiben. Dabei wird verhindert, dass große Mengen freigesetzter genomischer DNA aus Leukozyten die cfDNA kontaminieren. Bitte hierzu die Einsendeinformation Liquid Biopsy beachten!

NACHWEISMETHODE

Mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) wird die aus EDTA-Blut gewonnene cfDNA auf Mutationen in relevanten Bereichen des *ESR1* Gens untersucht. Das Ergebnis liegt üblicherweise innerhalb weniger Tage vor und wird dem behandelnden Arzt bereitgestellt.

LITERATUR

Burstein HJ et al. (2023): J Clin Oncol. 41(18):3423-3425. Testing for *ESR1* Mutations to Guide Therapy for HR-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Najim O et al. (2023): Front Oncol. 13:1221773. Validation of liquid biopsy for ESR1-mutation analysis in hormone-sensitive breast cancer: a pooled meta-analysis.

Carausu M et al. (2019): Expert Review of Mol. Diagnostics 19: 599-611. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer.

Dustin D et al. (2019): Cancer. 125:3714-3728. ESR1 mutations in breast cancer.

Fuentes N et al. (2019): Adv Protein Chem Struct Biol. 116:135-170. Estrogen receptor signaling mechanisms.