

## BRAF geeni p.V600E/E2/D ja p.V600K/R/M mutatsioonid

Kliinilise geneetika keskus, molekulaardiagnostika  
[www.kliinikum.ee/geneetikakeskus](http://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus)

BRAF (OMIM \*164757) kuulub seriin-treoniinvalgu kinaaside perekonda, kuhu kuuluvad ARAF, BRAF ja CRAF (RAF1) geenid. RAF kinaasid on kesksed vahendajad MAP kinaasi signaaliülekanne kaskaadis ja toimivad peamiselt MEK-i fosforüülimise ja aktiveerimise kaudu. See toimub pärast RAF molekulide dimeriseerumist. MAP kinaasi raja osana on RAF seotud paljude rakuliste protsessidega, kaasa arvatud rakkude proliferatsioon, diferentseerumine ja transkriptsiooni regulatsioon.

BRAF geeni mutatsioonid on seotud paljude kasvajatega, sealhulgas melanoomi, mitteväikerakulise kopsuvähi, kolorektaalvähi, papillaarse kilpnäärmevähi ja munasarjavähiga (Davies et al. 2002). Nendes kasvajates, samuti glioomides ja gastrointestinaalsetes stromaalkasvajates (GIST) on täheldatud BRAF geeni mutatsioone. Umbes 8–15% kolorektaalvähkidest esineb BRAF geeni mutatsioon (De Roock jt 2009; Rizzo jt 2010; Tejpar et al. 2010).

Kõige sagedasem (47–96%) mutatsioon kolorektaalvähkides on aktiveeriv *missense* mutatsioon, milles glutamiinhape asendatakse valiiniga koodonis 600 (Mao et al. 2011; Rizzo et al. 2010). Mitmed uuringud on näidanud, et metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendid, kellel esinevad BRAF geeni mutatsioonid, ei reageeri epidermaalse kasvufaktori (EGFR) vastasele ravile (tsetuksimab, panitumumab) (Bardelli ja Siena 2010; Folprecht jt 2010; Gravalos et al. 2010; Lievre, Blons ja Laurent-Puig 2010). BRAF mutatsiooni esinemisel on kemoterapia EGFR vastaste preparaatidega mitte soovitatav.

BRAF geeni somaatilisi mutatsioone on leitud 37–50% melanoomidest (COSMIC; Krauthammer jt 2012). BRAF geeni mutatsioone leidub kõigis melanoomi alatüüpides, kuid kõige sagedamini nahast lähtuvates päikesekahjustustest tekkinud melanoomides (Curtin et al. 2005; Maldonado et al. 2003). Nendest leitakse BRAF geeni mutatsioone ligi 60% (Curtin et al. 2005). Kõige sagedasemad mutatsioonid melanoomides on koodon 600 mutatsioonid – ~80–90% V600E, 5–12% V600K ja 5% või vähem V600R või V600D (COSMIC; Lovly jt 2012; Rubinstein jt 2010). Nende mutatsioonide tulemusel suureneb rakkudes BRAF kinaasi aktiivsus. BRAF V600 mutatsioonid on seotud suurenenud tundlikkusega BRAF inhibiitoritele. Patsiendid, kelle kasvajarakkudes esineb V600E või V600K mutatsioon, alluvad paremini ka ravile MEK inhibiitoritega, samuti dabrafeniib-trametiniib ja vemurafeniib-kobimetiniib ravile.

BRAF geeni pärilikud mutatsioonid põhjustavad Noonani sündroomi ja kardio-fatsio-kutaanset sündroomi.

### Uuritav muutus

- BRAF geeni koodon 600 mutatsioonid (p.V600E/E2/D ja p.V600K/R/M)

### Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Analüüsi tellimisel tuleb sisestada e-tellimus ja täita lisaks e-tellimuse lisaleht „Somaatiliste mutatsioonide uurimine kasvajakoeist“, mis tuleb varustada haigusloo kleebisega ja saata patoloogiateenistusse.

Katsuti	Fikseeritud koetükid: 3–5 steriilset 1,5 mL katsutit
Analüüsitav kogus	Fikseeritud koelõigud: soovitatavalt 2 erinevast paikmest, 6–10 värskelt lõigatud 10 µm paksust koelõiku, neist 2–3 lõiku ühes 1,5 mL katsutis

	Kasvajakudet peaks materjalis olema $\geq 50\%$
Säilivus	Fikseeritud koelõigud: peale parafiinplokist lõikude tegemist 3–5 ööpäeva. Peale lõikude tegemist hoida +4 °C. Laborisse võib saata toatemperatuuril.

**Analüüsi tegemise aeg:** tööpäeviti, analüüsi valmimisaeg 3 päeva alates laborisse saabumise kuupäevast

**Analüüsimeetod:** kvantitatiivsel reaalaaja polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev meetod (Idylla™, Biocartis)

### **Vastuse vorm**

Genotüüp ja interpretatsioon

### **Näidustus**

Metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendid, enne ravi alustamist EGFR vastaste preparaatidega. Melanoomiga patsiendid, enne ravi alustamist BRAF/MEK inhibiitoritega

Muudetud 28.05.2019

Hanno Roomere