

KRAS ja NRAS geeni mutatsioonid

Geneetikakeskus, molekulaardiagnostika
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Ras valgud kuuluvad väikeste GTP-aasete valkude perekonda, mis on olulised rakkude signaaliülekanedes. Ras valgud toimivad aktiivse (Ras-GTP) ja inaktiivse (Ras-GDP) vormi vaheldumise tõttu "lülitina" rakkude kasvu, proliferatsiooni ja diferentseerumise regulatsioonis. Ras valke kodeerivad RAS geenid. Rakupinna retseptorite stimulatsioon (nt epidermaalse kasvufaktori (EGFR) kaudu) aktiveerib RAS-RAF-MAP kinaasi signaaliraja.

KRAS (OMIM *190070) ja NRAS (OMIM *164790) on sarnaselt teiste RAS geenidega olulised varases rakusiseses signaaliülekanedes. KRAS ja NRAS on ühtlasi protoonkogeenid, mille aktiveerivad punktmutatsioonid võivad viia Kras ja Nras valgu pidevale aktivatsioonile ning selle kaudu rakkude kontrollimatule proliferatsioonile sõltumatult epidermaalse kasvufaktori (EGFR) signaali olemasolust. KRAS/NRAS geenide somaatilised mutatsioonid on sagedased kolorektaalvähi, kopsuvähi ja pankrease vähi korral. Kolorektaalvähi korral on leitud KRAS geeni aktiveerivaid mutatsioone 30–50% juhtudel. Neist mutatsioonidest valdav osa (kuni 98–99%) on leitud geeni 2. eksonis asuvates 12. ja 13. koodonis, aga ka 3. eksonis asuvas 61. koodonis. NRAS geeni aktiveerivaid mutatsioone on ~1.6% juhtudest. KRAS ja NRAS mutatsioonid on teineteist välistavad.

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

KRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide esinemise korral pole epidermaalse kasvufaktori (EGFR) vastane ravi efektiivne. KRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide korral on vastunäidustatud metastaatilise kolorektaalvähi ravi EGFR vastaste monoklonaalsete antikehadega: panitumumab (*Vectibix*) ja tsetuksimab (*Erbix*). Ka kopsuvähi puhul on KRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide esinemine seotud halva ravivastusega, nt erlotiniibile (*Tarceva*).

KRAS/NRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide esinemine korral on epidermaalse kasvufaktori (EGFR) vastane ravi vähe efektiivne. KRAS/NRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide korral on vastunäidustatud metastaatilise kolorektaalvähi ravi EGFR vastaste monoklonaalsete antikehadega: panitumumab (*Vectibix*) ja tsetukimab (*Erbix*). Ka kopsuvähi puhul on KRAS/NRAS geeni aktiveerivate mutatsioonide esinemine seotud halva ravivastusega, nt erlotiniibile (*Tarceva*).

Uuritav muutus

KRAS ja NRAS geeni 2., 3. ja 4. eksoni punktmutatsioonid (18 teadaolevat somaatilist mutatsiooni koodonites 12, 13, 59, 61, 117 ja 146)

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 koelõigud: 3–5 steriilset 1,5 mL katsutit
Analüüsitav kogus	Fikseeritud koelõigud: soovitatavalt kahest erinevast paikmest, mõlemast 6–10 värskelt lõigatud 10 µm paksust koelõiku. Kasvajakudet peaks materjalilis olema minimaalselt 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 15 päeva alates laborisse saabumise kuupäevast.

Analüüsimeetod: kvantitatiivsel reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon põhinev meetod (Idylla™, Biocartis)

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon

Näidustus

Enne EGFR vastase ravi määramist metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendile.

Hanno Roomere

Muudetud 28.05.2019