

## Κ-RAS μεταλλάξεις

Το ογκογονίδιο K-Ras είναι μέλος της οικογένειας γονιδίων Ras (H-ras και N-ras). Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 21KDa, η οποία έχει δραστικότητα GTPάσης και συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Το σηματοδοτικό αυτό μονοπάτι είναι σημαντικό για την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου, μια και η πρωτεΐνη K-Ras ρυθμίζει, με τη σειρά της, πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, αγγειογένεση και απόπτωση.

Το ογκογονίδιο K-Ras έχει βρεθεί ότι είναι μεταλλαγμένο στο 40% των καρκίνων του παχέος εντέρου και στο 15-30% του μη μικρο-κυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Στην περίπτωση αυτή, η πρωτεΐνη συσσωρεύεται στην ενεργή, συνδεδεμένη με GTP μορφή, χωρίς την ενεργοποίηση από τον EGFR. Αυτό σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να αναπτύσσονται, να πολλαπλασιάζονται και να μετακινούνται, παρά τη χρήση φαρμάκων ανταγωνιστικών του EGFR.

Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και φυσιολογικό γονίδιο K-Ras ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του EGFR και έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς με μεταλλάξεις στο K-Ras.

Στην ΑΙΜΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ανιχνεύονται 10 μεταλλάξεις στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 1 του K-Ras με sequencing.

### Δείγμα:

- ◆ Κόβος παραφίνης ή
- ◆ Ιστοτεμάχιο του όγκου φρέσκο ή κατεψυγμένο ή
- ◆ 6 άβαφες τομές 10μM σε erppendorf

### Διατήρηση δείγματος:

Θερμοκρασία δωματίου ή ψυγείο.

### Αποτέλεσμα: 1-2 ημέρες

Σύμφωνα με Κατευθυντήρια Οδηγία του Αμερικανικού Οργανισμού Κλινικής Ογκολογίας (ASCO): «Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με anti-EGFR αντισώματα, θα πρέπει να ελέγχονται για K-Ras μεταλλάξεις. Σε περίπτωση ανίχνευσης μετάλλαξης στα κωδικόνια 12 ή 13 του K-Ras, δεν ενδείκνυται η θεραπεία με anti-EGFR αντισώματα.

## EGFR μεταλλάξεις

Αποτελεί τον πρώτο υποδοχέα αυξητικού παράγοντα που προτάθηκε ως στόχος αντικαρκινικής θεραπείας. Ο υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR φωσφορυλιώνεται σε θέσεις τυροσίνης, έπειτα από πρόσδεση των συνδέσμων. Ενεργοποιεί τα μονοπάτια RAS-RAF-MER-MAPK και PI3K-AKt, τα οποία προάγουν τη μεταγραφή και προώθηση του κυτταρικού κύκλου το πρώτο και την επιβίωση και αποφυγή απόπτωσης το δεύτερο.

Στο μη μικρο-κυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα EGFR, οι οποίες εντοπίζονται στα εξώνια 18-24 που κωδικοποιούν την περιοχή κινάσης τυροσίνης και σχετίζονται με ανταπόκριση των ασθενών σε θεραπεία με φάρμακα αναστολείς του EGFR.

Στην ΑΙΜΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ανιχνεύονται οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα EGFR με Real Time PCR.

### Δείγμα:

- ◆ Κύβος παραφίνης ή
- ◆ Ιστοτεμάχιο του όγκου φρέσκο ή κατεψυγμένο ή
- ◆ 6 άβαφες τομές 10μM σε erpendorf

### Διατήρηση δείγματος:

Θερμοκρασία δωματίου ή ψυγείο.

### Αποτέλεσμα: 3-5 ημέρες

<b>Ανταγωνιστές του EGFR</b>	
<b>Μονοκλωνικά αντισώματα anti-EGFR</b>	<b>Αναστολείς κινάσης τυροσίνης του EGFR</b>
Panitumumab/Vectibix Cetuximab/Erbitux	Erlotinib/Tarceva Gefitinib/Iressa
Ειδικά για τον EGFR	Εμποδίζουν και άλλους υποδοχείς
<i>Μηχανισμός δράσης:</i> Συνδέονται στον EGFR και εμποδίζουν πολλαπλασιασμό, ανάπτυξη, αγγειογένεση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων λόγω καταστολής πρόσδεσης συνδέσμων.	