

Paper of the Quarter – Q1/2024 – [GeNeRARE](#) in Zusammenarbeit mit [ADDRess](#)

RAS-MAPK Pathway Mutations in Congenital Pulmonary Airway Malformations

Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 20. [>>PubMed-Link<<](#)

Jonas Windrich, Peter Braubach, Florian Länger, Jens Dingemann, Nicolaus Schwerk, Martin Wetzke, Diane M Renz, Martin Zenker, Denny Schanze, Christian P Kratz

Angeborene pulmonale Atemwegsfehlbildungen (CPAMs) sind Entwicklungsanomalien der Lunge, die zu Atemwegskomplikationen führen und selten mit einem Adenokarzinom einhergehen. Unser Ziel war es, die kausale Rolle somatischer Mutationen in Genen des RAS-MAPK-Signalwegs bei der Entwicklung von CPAMs zu bestätigen und klinische Merkmale zu beschreiben.

In diese retrospektive Kohortenstudie schlossen wir 43 CPAM-Patienten ein, deren Diagnose zwischen 1999 und 2022 gestellt wurde. RAS-MAPK-Signalweg-Gene wurden sequenziert.

Somatische KRAS-Mutationen wurden bei 17 von 29 Kindern (58,6 %) mit CPAM Typ 1 identifiziert, darunter alle sechs Patienten (100 %) mit zusätzlichen Merkmalen von CPAM Typ 3. Die KRAS p.G12D-Substitution wurde bei zehn von elf KRAS mutationspositiven Patienten mit CPAM Typ 1 gefunden, während nicht-p.G12D-Substitutionen bei vier von sechs KRAS-mutationspositiven Patienten mit Merkmalen von CPAM Typ 1 und 3 vorlagen ($P < 0,05$). Zehn von 17 CPAM-Typ-1-Patienten mit einer KRAS-Mutation im Vergleich zu keinem von zwölf Patienten ohne KRAS-Mutation mussten innerhalb des ersten Lebensmonats operiert werden ($P < 0,01$). Bei einem von zwei CPAM Typ 3 Patienten wurde eine somatische BRAF-Mutation identifiziert, die im läsionalen Epithel, aber nicht in nicht betroffenen Gewebe exprimiert wird, wie durch Immunchemie mit einem mutationsspezifischen Antikörper bestätigt wurde.

Somatische Mutationen in Genen des RAS-MAPK-Signalwegs – vorwiegend, aber nicht ausschließlich KRAS – verursachen die CPAM-Typen 1 und 3. Spezifische Aminosäuresubstitutionen bestimmen die CPAM-Histologie. KRAS-mutierte CPAMs sind mit einem schweren klinischen Phänotyp verbunden.

Autor(en): Prof. Dr. Martin Zenker, Prof. Dr. Christian P Kratz
Kontakt: martin.zenker@med.ovgu.de, Kratz.Christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – Q1/2024 – [GeNeRARE](#) in Zusammenarbeit mit [ADDress](#)

RAS-MAPK Pathway Mutations in Congenital Pulmonary Airway Malformations

Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 20. [>>PubMed-Link<<](#)

Jonas Windrich, Peter Braubach, Florian Länger, Jens Dingemann, Nicolaus Schwerk, Martin Wetzke, Diane M Renz, Martin Zenker, Denny Schanze, Christian P Kratz

Congenital pulmonary airway malformations (CPAMs) are developmental anomalies of the lung that lead to respiratory complications and are rarely associated with adenocarcinoma. We aimed to confirm the causal role of somatic mutations in RAS-MAPK signaling pathway genes in the development of CPAMs and to describe clinical characteristics.

In this single-center retrospective cohort study, we included 43 CPAM patients, 18 females, and 25 males, diagnosed between 1999 and 2022. Specimens were sequenced focusing on RAS-MAPK pathway genes.

Somatic KRAS mutations were identified in 17 out of 29 children (58.6%) with CPAM type 1, including all six patients (100%) with additional features of CPAM type 3. The KRAS p.G12D substitution was found in ten out of eleven KRAS mutation-positive patients with CPAM type 1, while non-p.G12D substitutions were present in four out of six KRAS mutation-positive patients with features of CPAM type 1 and 3 ($P < .05$). Ten out of 17 CPAM type 1 patients with a KRAS mutation versus none out of 12 patients without a KRAS mutation required surgery within the first month of life ($P < .01$). One somatic BRAF mutation, expressed in the lesional epithelium but not in unaffected tissue, as confirmed by immunochemistry with a mutation-specific antibody, was identified among two cases of CPAM type 3.

Somatic mutations in RAS-MAPK pathway genes – predominantly but not exclusively KRAS – cause CPAM types 1 and 3. Specific amino acid substitutions determine CPAM histology. KRAS mutant CPAMs are associated with a severe clinical phenotype.

Authors: Prof. Dr. Martin Zenker, Prof. Dr. Christian P Kratz

Contact: martin.zenker@med.ovgu.de, Kratz.Christian@mh-hannover.de