

Das *KRAS* Gen ist eines der am häufigsten mutierten Gene im Adenokarzinom der Lunge und des Pankreas, damit nimmt es im Bereich der zielgerichteten Krebstherapien eine zentrale Rolle ein. Alle Anstrengungen der letzten Jahre eine klinisch relevante Therapie speziell für *KRAS*-mutierte Tumore zu entwickeln sind gescheitert, aktuell gibt es jedoch vielversprechende Forschungsansätze. Die direkte Hemmung von onkogenem *KRAS* hat sich in der Vergangenheit als schwierig erwiesen, es bietet sich daher an, den Fokus auf indirekte Ansätze zu legen. In diesem Zusammenhang liefern Methoden, welche durch Sequenzierung das komplette Mutationsspektrum von Adenokarzinomen abbilden können, die Möglichkeit zielgerichtete Krebstherapien weiter zu erforschen. Neben onkogenen Mutationen im *KRAS* Gen lassen sich in den Tumoren der betroffenen Patienten auch eine Vielzahl zusätzlicher genetischer Veränderungen nachweisen. Eine dieser beobachteten Anomalien betrifft das Gen *ATM*. Die *ATM* Kinase spielt bei der DNA Schadensantwort im Bereich der homologen Rekombination eine zentrale Rolle. Durch die Mutation von *ATM* und weiteren in der homologen Rekombination betroffenen Genen kann es zu einer genomischen Instabilität kommen. Zusätzlich wird die Abhängigkeit der Tumorzellen von anderen Reparaturmechanismen erhöht, wodurch die Sensitivität auf bestimmte DNA-schädigende Mittel und andere zielgerichtete Therapien steigt.

In den hier aufgeführten Studien wurde in zwei unterschiedlichen *Kras*-mutierten Mausmodellen untersucht, inwieweit ein zusätzlicher *ATM* Verlust die Tumorentwicklung und Therapieantwort beeinflusst. Des Weiteren konnten zwei zielgerichtete Therapieansätze in *ATM*-defizienten Tumoren etabliert werden. Dabei handelt es sich um den *PARP* Inhibitor olaparib, sowie den *ATR* Inhibitor VE-822.

Die im Rahmen der beiden Studien erzielten Ergebnisse deuten eine logische Grundlage an, um humane Adenokarzinome der Lunge und des Pankreas auf *ATM* Mutationen zu untersuchen. Die Implementierung von *PARP* und *ATR* Inhibitoren in klinische Untersuchungs- und Therapieformen erscheint vielversprechend.