

**Az Országos Onkológiai Intézet
Norvég Finanszírozási mechanizmus keretében elnyert
Kutatás Fejlesztési Pályázata**
„Közös stratégia kifejlesztése molekuláris módszerek alkalmazásával
a rák kezelésére Magyarországon és Norvégiában”
HU 0115/NA/2008-3/ÖP-9

2. SZ. SZAKMAI ÖSSZEFOGLALÓ

PIR 2

Program neve: EGT/Norvég Finanszírozási Mechanizmus

Referenciaszám: 0115/NA/2008-3/ÖP-9

Projektgazda: Országos Onkológiai Intézet

***Projekt címe: Közös stratégia kifejlesztése molekuláris
módszerek alkalmazásával a rák kezelésére
Magyarországon és Norvégiában***

Budapest, 2010. július

2. sz. PIR-ben vállalt feladatok

1. Örökletes emlő és vastagbél rákszindrómák meghatározása, családfaelemzés, genetikai tanácsadás;
2. Vér, szövetminta vétel az index személytől és családtagoktól;
3. A vizsgálatok elvégzése (géntesztek), a családtagok tájékoztatása az eredményekről;
4. A familiáris daganatok szűrésének és a mutáció-hordozók követési stratégiájának meghatározása a kórházi onko-teamek bevonásával.

1. Örökletes rákszindróma meghatározása, családfaelemzés, genetikai tanácsadás

A vizsgálat alanyai az Országos Onkológiai Intézet és más intézetek onkológiai osztályain emlőrákkal diagnosztizált és kezelt betegek közül kerültek ki. A daganatos megbetegedésekkel terhelt családok daganatos öröklésmenetét családfákon rögzítettük, a kockázatbecslést és a páciensek beválogatását genetikai tanácsadás keretében végeztük az alábbiak szerint. A vizsgálatot az OOI Etikai Bizottsága engedélyezte. A tájékoztató után minden résztvevő aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálati periódusban 121 új emlőrákos család, 26 vastagbél rákos család került beválogatásra.

2. Vér, szövetminta vétel az index személytől és családtagoktól

237 új esetben gyűjtöttünk vérmintát az index személyektől és családtagjaiktól. Ezekben és a biobankban tárolt DNS minták közül 291 (189 családból származó) DNS mintában *komplex genetikai szűrési stratégiát* alkalmaztunk a BRCA1 és BRCA2 örökölt DNS variánsainak kimutatására.

3. A vizsgálatok elvégzése (géntesztek), a családtagok tájékoztatása az eredményekről

Az örökletes emlődaganatokra hajlamosító génmutációk azonosítására az alábbi módszereket alkalmazva a magyar populációra jellemző mutációkat is azonosítottuk az alábbiak szerint:

1) A hagyományos módszerekkel (HDA, SSCP, direkt DNS szekvenálás) 13 új mutációt azonosítottunk. 2) Az amplikonok előszűrésére, ill. a BRCA1 és BRCA2 gének variánsainak gyors és pontos kimutatására saját tervezésű primer-párok felhasználásával *DHPLC*-n és közvetlen DNS-szekvenáláson alapuló módszert fejlesztettünk ki. A 40 betegmintán végzett előzetes vizsgálatokkal 6 új mutációt és 24 besorolatlan variánst azonosítottunk. 3) A fals-negatív teszteredmények számának csökkentésére a short-range PCR-t követő genom szekvenálással nem kimutatható nagy genomni átrendeződések detektálására az *MLPA* (multiplex ligation-mediated probe amplification) módszert alkalmaztuk.

Ezzel 14 genomi aberrációt azonosítottunk, amiből 4 a magyar populációban ismétlődő (founder) mutáció. 4) Patológusokkal együttműködve 24 'tripla negatív' immunfenotípusú emlőrákos esetben kimutatott 3 BRCA mutációt a bazális fenotípusú esetekben detektáltuk. 5) A fenti adatokkal kiegészített korábbi eredményeink alapján megállapítható, hogy a magyarországi emlőrákos családok 260 BRCA mutációt hordozó tagjában összesen 64 különböző BRCA1 (33) és BRCA2 (31) mutációt azonosítottunk. Így a BRCA-defektussal élők részére újonnan kifejlesztett terápiák fontos célcsoportját sikerült azonosítani Magyarországon.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a magyar örökletes emlőrákos és vastagbélrákos populációban meghatároztuk a hajlamosító gének mutációs spektrumát, amely számos korábban nem detektált csírvonalas mutációt és új molekuláris mechanizmust tartalmaz a rák iránti genetikai fogékonyság vonatkozásában.

4. A familiáris daganatok szűrésének és a mutáció-hordozók követési stratégiájának

A klinikai lehetőségek nagy kockázatú egyéneknél elsősorban az emlők és a petefészkek szűrését és a *profilaktikus sebészi beavatkozásokat* jelentik. Emiatt különösen fontos, hogy a pozitív anamnézisű családok vonatkozásában elkülönítsük a BRCA1 vagy BRCA2 mutáció-hordozókat a nem hordozó személyektől. A fentiekből adódik, hogy a *célcsoportok azonosítása*, majd azt követően *rendszeres mentális és testi gondozása interdiszciplináris feladat*. Radiológus, genetikus, onkológus, patológus, pszichiáter, életmód tanácsadó és gondozó nővérek/humángenetikus asszisztensek együttműködését feltételezi, amely feltételek az Országos Onkológiai Intézetben biztosítottak.

A fentiek szerint a 2. sz. PIR-ben vállalt feladatokat teljesítettük.

A közbeszerzéssel kapcsolatban elvégzett feladatok ismertetése (megvalósítás menete, tevékenységek, eredmények)

A 0115/NA/2008-3/ÖP-9 sz. Végrehajtási Szerződésben rögzített eszközbeszerzésre "Kutatási gép-műszerek beszerzése és üzembehelyezése az Országos Onkológiai Intézet részére" címen indított közbeszerzési eljárás bírálati dokumentációját a VÁTI jóváhagyta 2010. július 6. napján.

A szerződéskötés dátuma: 2010. július 29.

A tájékoztatással és nyilvánossággal kapcsolatban elvégzett feladatok ismertetése (célok és célcsoport, megvalósításra vonatkozó intézkedések és módszertan)

A pályázattal kapcsolatos PR tevékenységek és elért eredmények ismertetése

1. A pályázat eddigi eredményeinek elhelyezése az Országos Onkológiai Intézet honlapján.

Elérhetőség: [www.oncol.hu/pályázatok](http://www.oncol.hu/palyazatok)

2. Közvélemény kutatási adatlap elkészítése és értékelése az Intézet betegek körében.

3. Tudományos közlemény megjelentetése a norvég pályázatban vállalt feladatokról – „A microsatellita-státus és a morfológiai kép összefüggése vastagbélrákokban” címmel. Magyar Onkológia 54:169-178, 2010.

CSATOLANDÓ MELLÉKLETEK a megvalósítással összefüggésben:

(minden, a nyilvánossággal kapcsolatos dokumentáció, tájékoztató tábla, poszter, sajtóközlemény, kiadvány, szórólap, weblap, egyéb eredmények és tevékenység dokumentációja stb.)

**Az Országos Onkológiai Intézet
Norvég Finanszírozási mechanizmus keretében elnyert
Kutatás Fejlesztési Pályázata**

**„Közös stratégia kifejlesztése molekuláris módszerek alkalmazásával
a rák kezelésére Magyarországon és Norvégiában”**

HU 0115/NA/2008-3/ÖP-9

Genetikai szűrés lehetőségei az Országos Onkológiai Intézetben

Az Országos Onkológiai Intézet Norvég partnerek bevonásával közös kutatási pályázatot nyújtott be „Közös stratégia kifejlesztése molekuláris módszerek alkalmazásával a rák kezelésére Magyarországon és Norvégiában” címmel. A pályázatot az Intézet elnyerte és 1,6 millió EUR támogatásban részesült.

A Norvég Alap támogatásával végzett vizsgálatok egyik fő célkitűzése a Magyarországon gyakori daganatos megbetegedések családi halmozódást mutató, illetve örökletes formáinak jobb megismerése, azzal a céllal, hogy új ismereteket szerezzünk a genetikailag determinált daganatokról, hazai előfordulásukról, valamint a rák genetikai fogékonyság molekuláris alapjairól. A rák iránti genetikai hajlam meghatározásával olyan célpopuláció azonosítására nyílik lehetőség, amely alapján a rákkockázat becslését, annak megelőzését és ezáltal a daganatos halálozás csökkentését érhetjük el.

Az Országos Onkológiai Intézetben komprehenzív genetikai szolgáltatást kínálunk fel a potenciálisan nagy genetikai kockázattal élő egyéneknek, családtagjaiknak és fiatalkorú daganatos betegeknek. A genetikai szolgáltatás célja a preszimptomás kockázatbecslés, a genetikai tesztek hozzáférhetőségének biztosítása. Emlő és vastagbél rák esetében az örökletes daganatok 5–10%-os gyakorisággal fordulnak elő a magyarországi populációban. Az érintett családok részére óriási terhet jelent ez a genetikai örökség, mivel a betegség a fiatal felnőtteket és családjukat sújtja. A Norvég Alap támogatásával 237 **emlődaganat**-gyanús betegen és családtagjaikon végeztük el a **BRCA1**, **BRCA2** gén mutációk azonosítását. Az **örökletes vastagbélrák** megjelenésével járó daganatszindrómák közül 62 Lynch szindrómás beteg genetikai (HNPCC) hátterét vizsgáltuk. Fontos új megállapításunk, hogy az EPCAM/ TACSTD1

gén örökölt nagy deléciójának kiemelt szerepe lehet a szindróma kialakulásában.

Ezen eredményekre alapozva egy integrált módszert javasolunk a Lynch szindróma gének szekvencia-variánsainak jellemzésére és az új genetikai teszt bevezetésére az Országos Onkológiai Intézetben.

A nagy genetikai kockázattal élők számára az Országos Onkológiai Intézet genetikai szolgáltatást biztosít, amely elősegíti az egyénre szabott prevenciót és az örökletes daganatos betegek terápiájának megtervezését.