

INNOVATÍV DAGANATDIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK FEJLESZTÉSE AZ ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZETBEN

2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00008



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ PROJEKT



Tisztelt Olvasó!

Nagy tisztelettel köszöntöm Önöket az Országos Onkológiai Intézet innovatív daganatdiagnosztikai és terápiás eljárások fejlesztése című intézeti projekt zárórendezvényén. A genetikai kutatások és az onkogenomika fejlődése forradalmi változást hozott az onkológiában a projektnek köszönhetően. Az adatok mélyebb megértése és a genetikai variációk feltárása lehetővé teszik a daganatok mechanizmusainak jobb megértését.

Az Országos Onkológiai Intézet elkötelezett a daganatos betegek jobb gyógyulási eredményeinek érdekében az innovatív kutatási projektek végrehajtásában. A létrehozott Tumorbank és az Onkogenomikai Adatbázis óriási lehetőséget teremt a genetikai információk felhasználására és az új terápiás stratégiák kidolgozására

Az Országos Onkológiai Intézet elkötelezett a daganatos betegek jobb gyógyulási eredményeinek érdekében az innovatív kutatási projektek végrehajtásában. A létrehozott Tumorbank és az Onkogenomikai Adatbázis óriási lehetőséget teremt a genetikai információk felhasználására és az új terápiás stratégiák kidolgozására

A projekt nem csak az intézetünknek, hanem az egész magyar onkológiának is kiemelkedő eredményekkel zárult. Mindezek az eredmények a hazai és további nemzetközi kutatási projektben való részvétel lehetőségeit is megteremtik. A kutatásaink által szerzett ismeretek segíthetnek más kutatócsoportoknak is a daganatos betegségek jobb beazonosításában és kezelésében.

Az Országos Onkológiai Intézet elkötelezett az innováció és a kutatás iránt, és támogat minden munkatársat, akik az onkológia területén történő fejlődéshez és ezáltal a betegek gyógyulásához munkájukkal hozzájárulnak.

Prof. Dr. Polgár Csaba
főigazgató főorvos

Tisztelt Olvasó!



Nagy örömmel köszöntöm Önöket az Országos Onkológiai Intézet hamarosan záródó kutatási projektjét bemutató kiadványban. Fő célunk volt, hogy új és hatékonyabb módszereket fejlesszünk ki a daganatos betegségek diagnosztizálására és kezelésére. Kutatásunk a molekuláris genetikai legújabb módszereit alkalmazta, törekedve a korai diagnózisra, a célzott genetikai szűrésre, a személyre szabott terápiás tervek kidolgozására.

A projektünk magában foglalja egy tumorbank létrehozását és a minták genomikai analízisét, illetve új diagnosztikai tesztek kidolgozását, új terápiás célpontok azonosítását, valamint sugárterápiás mellékhatások és immunterápia prediktív markereinek vizsgálatát.

Hosszú távú stratégiánk a daganatos betegek túlélési esélyeinek javítása, a halálozási arány csökkentése és a betegek életminőségének javítása.

Köszönjük érdeklődésüket és támogatásukat ebben a kiemelkedő kutatási projektben. Bízunk benne, hogy eredményeink hozzájárulnak a daganatos betegek életkilátásainak javításához és a megnyert életek számának jelentős növeléséhez.

Prof. Dr. Patócs Artila
a projekt szakmai vezetője

INNOVATÍV DAGANATDIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK FEJLESZTÉSE AZ ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZETBEN

BIOBANK LÉTREHOZÁSA

Az Onkológiai Központi Biobank létrehozása az „INNOVATÍV DAGANATDIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK FEJLESZTÉSE AZ ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZETBEN” című projekt egyik legfontosabb célkitűzése volt. A pályázat ideje alatt az összes szükséges működési engedély, a minták gyűjtéséhez, feldolgozásához, tárolásához és kezeléséhez szükséges infrastruktúra beszerzésre került. Kidolgoztak egy átfogó szakmai működési rendet, amely minden folyamatot: kezdve a betegek tájékoztatását, a beleegyező nyilatkozatok beszerzését és kezelését, a minták gyűjtésének folyamatát, valamint a tárolt mintákhoz kapcsolódó adatok kezelésének és felhasználásának szabályait. A pályázati időszak második felében az operatív munka is elkezdődött. Fontos cél volt a Biobank szoftverének fejlesztése és az orvosiinformatikai rendszerrel történő összekapcsolása. Ehhez az intézet számára elengedhetetlen volt az informatikai rendszer fejlesztése és a biobanki felület és az orvosiinformatikai rendszer közötti interfész kialakítása. A moduláris felépítés lehetővé teszi egyéb adatbázisok (pl. genetikai, patológiai vagy laboratóriumi adatokat tartalmazó adatbázisok) további kapcsolódását. A következő időszakban ezen kívánunk

dolgozni. Mindezen fejlesztések eredményeként a klinikusok és kutatók könnyedén hozzáférhetnek a mintákhoz és az azokhoz kapcsolódó adatokhoz. Az informatikai rendszer egyik modulja hatékonyan nyilvántartja, elemzi és megosztja az adatokat, ezáltal a klinikai kutatócsoportok működését is segíti. A Biobankban tárolt specifikus minták (DNS, szérumszövetminták) a biomarker kutatás elengedhetetlen kellekei. A 2-es mérföldkő elérésevel, az elmúlt egy évben, a Biobankban több mint 7500 minta tárolására került sor. Ezek jelentős része csírvonalas DNS minta, amelyek tárolása jogszabályi kötelesség is, de perifériás fehérvérsejt pellet, több száz szérumszövetminták és 80 daganat-normál szövetpár gyűjtésére is sor került. Ezek a minták értékes erőforrásokat jelentenek a jövőbeli kutatások és terápiás fejlesztések számára. A gyűjtött minták és adatok ebben a rövid periódusban 5 projekt sikeres elindítását eredményezték. Az Onkológiai Biobank létrehozása sikeresen teljesítette a kitűzött célokat, lehetővé téve a minták és az azokhoz kapcsolódó adatok központi gyűjtését és rendszerezését. Ez jelentős előrelépést jelent az onkológiai betegségek jobb megértésében, a diagnosztika fejlődésében és a személyre szabott kezelések előrehaladásában.



INNOVATÍV DAGANATDIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK FEJLESZTÉSE AZ ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZETBEN

ÚJ GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS DAGANATOKBAN

Az Országos Onkológiai Intézet munkatársai a projekt keretében NGS alapú örökletes onkogenetikai vizsgálatokat végeztek azoknál a betegeknél, akik esetében a klinikai genetikusi konzultáció felvetette örökletes eltérések lehetőségét. Korábbi módszertani fejlesztések eredményeként több NGS alapú módszer (célzott onko panel, teljes exom és teljes genom szekvenálás) analitikai és klinikai érzékenységet ismertek meg. Jelen projekt egyik fő célcsoportja volt a melanómás betegek komplex genetikai vizsgálata. Összesen 37 beteget vontak be a vizsgálatba, amelyek közül két esetben igazolták az örökletes BAP1 génvariánsok patogenetikai szerepét. A betegek kiválasztását a klinikai adatok feldolgozása alapján történt, fő szempont volt a melanóma mellett az egyéb szerveket érintő daganatok jelenléte. A vizsgálat rámutat arra, hogy a melanóma hátterében örökletes génhibák is kimutathatók. A melanóma mellett a másik betegcsoport a vastagbélrákos betegek voltak. Az elmúlt 2 év során 145 beteg vérmintáját gyűjtötték az intézet munkatársai a vastagbélrák genetikai vizsgálatához. Ezt követően DNS izolálást végeztek, majd elvégezték a Lynch szindrómáért felelős gének (MLH1, MSH6, MSH2, MSH3, PMS2) molekuláris genetikai elemzését. 2022-ben 43 mismatch repair-deficiens vastagbél- vagy endometriumdaganattal kezelt betegen végeztek vizsgálatot, és 16 esetben igazolódott csírasejtes patogén variáns az MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6 vagy PMS2 gének valamelyikében. Ebben a csoportban az intézet munkatársai további 32 betegnél végeztek RNS alapú szekvenálást annak érdekében, hogy az immunhisztológiai vizsgálattal kimutatott, de DNS alapú méréssel nem igazolt esetekben egyéb eltérést igazoljanak. Egy esetben az MLH1 gént érintő 95 bp hosszú deléciót azonosítottak. Ezek a mérések segítettek olyan esetek beazonosításában, ahol a tünetmentes családtagok célzott vizsgálatával beazonosíthatók lesznek azok a személyek, akikben várható a rák megjelenése. Esetükben a rendszeres klinikai szűrővizsgálatokkal, a daganatok korai felismerésével a morbiditás és mortalitás jelentősen csökkenthető.

DNS MICROARRAY VIZSGÁLATOK

A microarray vizsgálatok helye a korszerű onkológiai kutatásokban kissé hátrébb szorult. A pályázat elején elsősorban mellrákban végeztek feltáró vizsgálatokat, amelyek célja a daganatképződésben résztvevő jelátviteli pályák feltárása volt. A pályázat második felében a glukokortikoid által befolyásolt jelátviteli utakra fókuszáltak. A glukokortikoid receptor együttműködik az ösztrogén receptorral, de önálló hatást is kifejt. A vizsgálatok azt mutatták, hogy azoknál a daganatos betegeknél, akiknél mindkét receptor jelen van, kedvezőbb a kilátás a betegség lefolyásában. Ellenben a tripla negatív mellrákos betegeknél, akiknél ez a jelátviteli út hiányzik, rosszabb prognózis tapasztalható. Az in vitro kísérletek során rámutattak arra, hogy a tripla negatív mellrákban a glukokortikoid receptor megnövekedett jelenléte összefügg a sejtek túlélésének és szaporodásának fokozódásával. Emellett az RNS-átírási adatok segítségével olyan jelátviteli utakat azonosítottak, amelyek befolyásolják a sejtek migrációját. Az RNS-átírási adatok a folyamatok dinamikájára is választ ad, ezért mérésük előnyösebb, mint a hagyományos DNS-alapú array méréseknek. A kutatás következő fázisában mellrákos betegekből izolált perifériás limfocitákat vizsgálnak, akiket különböző szteroidokkal kezelnek és elemzik, hogy milyen hatással vannak az emlőrákos sejtekre. A vizsgálat célja az, hogy olyan biológiai jelzőanyagokat találjanak a vérben, amelyek előre jelezhetik a szteroidokkal szembeni érzékenységet. Ez a kutatás fontos információval szolgálhat a jövőbeli egyedi szteroid kezeléseik indikációjában, valamint új publikációk és PhD témát is jelentenek.





ONKOGENOMIKAI VIZSGÁLATOK MELANOMA, EMLŐ ÉS VASTAGBÉL DAGANATOKBAN

Az onkogenomikai kutatások új iránya a keringő tumorsejtek vizsgálata. Az Országos Onkológiai Intézet munkatársai 248 mintában végeztek el a melanóma keringő tumorsejtek genetikai vizsgálatát jelen kutatások keretében. A keringő tumor DNS (cfDNA) vizsgálati lehetőségeiről egy közleményben összefoglalót jelentettek meg (Engi H és mtsai.). A betegek mintegy fele BRAF mutációt hordozott (132 minta), míg 58 minta NRAS mutációval bírt. A jól ismert BRAF V600E mutáció a BRAF mutáns esetek 75%-ában (98 minta) sikerült igazolni. A fennmaradó esetekben más BRAF mutációk voltak azonosíthatók. A melanóma keringő tumorsejtek genetikai vizsgálatát az immunterápia alatt álló betegeknél is elvégezték. Összesen 49 beteg vizsgálatát kezdték meg, azonban ezek közül 36 betegnél a terápia és a vérminták gyűjtése megszakadt a betegség progressziója vagy a betegek halála miatt. 13 beteg folytatta a kezelést. Összesen 168 minta került gyűjtésre, melyek mérésére a terápia befejezése után kerül sorra. A cfDNA mellett melanómában az anti-PD1 terápia alatt álló előrehaladott stádiumban lévő 222 beteg körlefolásának vizsgálatára is sor került. Ebből az anyagból publikáció készül.

IMMUNTERÁPIA PREDIKTÍV FAKTORAINAK VIZSGÁLATA

Az onkológiai kezelések új és ígéretes iránya az immunterápiák alkalmazása. Számos daganat (vastagbél, emlő, melanóma) esetében a napi ellátás része. Az Országos Onkológiai Intézet munkatársai az öröklött genetikai tényezők vizsgálatát végezték vastagbélrákban és a Lynch szindrómában alkalmazott immunterápiák hatékonyságának hátterében. Egy specifikus enzim, a granzyme B, fontos szerepet játszik a citotoxikus T limfociták és természetes ölü sejtek működésében. Kimutatták, hogy egy gyakori génváltozat (rs1892917) alacsonyabb rákkockázattal társul ebben a betegcsoportban. Ezt publikáció formájában közölték. A további kutatási részfeladatok közé tartozik az egysejt szekvenálás, valamint a HLA rendszer genotipizálása, ami fontos az immunellenőrzőpont-gátló terápiaik hatékonyságához. Ezenkívül, a HLA genotipizálást melanoma malignummal diagnosztizált betegeknél végezték el. Az eredmények közvetlenül használhatók, például a HLA-A*02:01 genotípus esetén a tebentafusp (KIMMTRAK) célzott terápiás lehetőségként merül fel az uveális melanoma kezelésében. A módszert validálták ismert HLA mintázattal rendelkező minták felhasználásával és a következő időszakban tervezik a Lynch szindrómában és öröklött emlőrákban szenvedő betegek HLA tipizálását. Feltételezésük szerint a HLA genotípusok választ adhatnak és előre jelezhetik az immunterápiák eredményességét.



Projektzáró rendezvény szakmai program:

- 11:00 Prof. Dr. Patócs Attila** - Innovatív molekuláris diagnosztika tevékenységek az Országos Onkológiai Intézetben
- 11:10 Dr. Butz Henriett** - Onkológiai Biobank Központ kialakítása az Országos Onkológiai Intézetben
- 11:20 Dr. Tóth Erika** - Tumorszövetek gyűjtése az Országos Onkológiai Intézetben
- 11:30 Dr. Koczok Katalin** - BRCA1/BRCA2-asszociált örökletes emlő- és petefészekrák genetikai vizsgálata
- 11:40 Jurácsik Mihály** - A komplex diagnosztikai tevékenység informatikai kihívásai
- 11:50 Dr. Sándor Gyöngyvér Orsolya** - Sugárérzékenység mérése cervix tumoros betegekben, a RILA módszer finomhangolása
- 12:00 Cserepes Mihály** - PDTX modell használata kemoterápia-rezisztencia modellezésére BRAF-mutáns melanómában
- 12:10 Dr. Engi Helga** - Keringő DNS diagnosztikai szerepe melanómában
- 12:20 Dr. Kispál Mihály** - Az anti-PD1 immunterápia klinikuma 222 betegünknel
- 12:30 Dr. Grolmusz Vince Kornél** - A perifériás immunfenotípus vizsgálata örökletes emlő- és petefészekrák szindrómában
- 12:40 Dr. Kocsis Zsuzsa** - Immunterápia által célzott sejtpopulációk változása tripla negatív emlőtumoros betegekben, esetleges immunterápiás prediktív markerek feltárása
- 12:50 Prof. Dr. Patócs Attila** - Összefoglalás
- 13:00 Prof. Dr. Polgár Csaba** - Szakmai rendezvény zárása

A projekt címe:

INNOVATÍV DAGANAT-
DIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS
ELJÁRÁSOK FEJLESZTÉSE AZ
ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZETBEN

A kedvezményezett neve:

Országos Onkológiai Intézet

A szerződött támogatás összege:

1 500 000 000 Ft

A támogatás mértéke (%-ban):

100%

Projekt befejezési dátuma:

2023. 07. 31.

Projekt azonosító száma:

2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00008

Projektzáró rendezvény:

2023. 07. 17.



Országos Onkológiai Intézet
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.
www.onkol.hu

E-mail: onkologia@oncol.hu
www.facebook.com/onkologiaiintezet
www.instagram.com/orszagosonkologiaiintezet