

20 éves az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztálya

Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

A molekuláris rákgenetika új diszciplína, amely az utóbbi három évtizedben alakult ki. Az utóbbi évek technológiai fejlődésének, valamint a genomikai és molekuláris kutatásoknak – benne a genomszintű elemzéseknek – köszönhetően korábban soha nem tapasztalt mennyiségű ismeret halmozódott fel az emberi daganatok kialakulásáról, ami keretet biztosít ahhoz, hogy az új eredményeket a klinikai kutatásokban, illetve a kialakulóban levő molekuláris onkológiai gyakorlatban alkalmazzuk. Az OOI Molekuláris Genetikai (Biológiai) Osztálya 1986-ban alakult. Munkacsoportunk úttörő szerepet játszott a molekuláris rákkutatás hazai és térségbeli bevezetésében és elterjesztésében. A jelen cikk Osztályunk két évtizedes tevékenységének eredményeit tekinti át, kiemelt figyelmet fordítva a daganatkeltő, illetve daganatra hajlamosító génekre. *Magyar Onkológia 51:89–94, 2007*

Molecular cancer genetics has developed during the last three decades as an independent discipline. Recent technological advances and discoveries in genomic and molecular research, including genome-wide analyses, provided unprecedented amount of knowledge on the aetiology of human cancer, and offered a framework for applying the novel results to clinical studies and the rapidly evolving field of molecular oncology. The Department of Molecular Genetics at NIO was established in 1986. Our group has played a pioneering role in molecular cancer research in Hungary and the region. This article overviews the achievements of our Department generated over the last two decades with a focus on cancer (susceptibility) genes. *Oláh E. The first 20 years of the Department of Molecular Genetics at the National Institute of Oncology (NIO). Hungarian Oncology 51:89–94, 2007*



Genetika és daganatkutatás

Gének, génhibák a daganatképződés hátterében

A daganatok kialakulásának okait, a daganatok természetét megismerni kívánó kutatást a hetvenes években a daganatok fenotípusának leírása jellemezte (kromoszómaváltozások, anyagcsere-mintázat, sejtproliferáció/sejtciklus és sejt differenciáció zavara stb.). A daganatok klonális eredetének és kialakulásuk többlépcsős mechanizmusának elméletét ugyan széles körben elfogadták, azonban a genetikai tényezőknek a daganatképződés folyamatában még a 80-as években is csupán marginális szerepet tulajdonítottak. Az elmúlt ne-

gyed évszázad molekuláris biológiai/genetikai kutatásainak eredményei hoztak korszakváltást az onkológiai kutatásokban, és szemléletváltást a daganatok kialakulásáról vallott korábbi elgondolásaikban, hozzájárulva a „genetikai paradigma” századvégi általános elfogadásához. Eszerint sejtszinten a rák genetikai betegség, kialakulásának fő hajtóerejét a sejtekben felhalmozódó genetikai változások adják. Az 1. táblázat ad áttekintést a daganatképződés genetikai hátterét igazoló XX. századi jelentősebb felfedezésekről, Boveri százéves kromoszóma-elméletétől a daganatkeltő gének felfedezésén át a Humán Genom Program sikeres befejezéséig (vagyis az emberi génállomány teljes megismeréséig). Ennek köszönhetően, és az új robotizált technológiák (microarray/génchip) és a bioinformatika rendkívüli fejlődése révén az úgynevezett „omikai” irányzatok kialakulásának lehetünk tanúi az ezredfordulón. Gének és termékeik ezrei váltak egyidőben vizsgálhatóvá a genom (DNS) szintjén; a mRNS-sé átirított gének, a transzkriptom szintjén (transzkriptomika); illetve a szin-

Közlésre érkezett: 2007. június 28.

Elfogadva: 2007. június 29.

Levelezési cím: Dr. Oláh Edit,
Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai
Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
Tel.: 1-224-8788, Fax: 1-224-8708, E-mail: e.olah@oncol.hu

tetizált fehérjék, a proteom szintjén (proteomika). Szövetek, sejtek, testfolyadékok kis molekulású anyagainak (metabolom) tanulmányozása a metabolomika tárgya. Az onkogenomika lényegét tekintve összehasonlító genomika, mivel a beteg és egészséges szövetek omikai szintű összehasonlítását végzi. Beláthatatlanok a genomikai megközelítés várható eredményei. Bár az onkogenomikai megközelítések mai szintjén még sok a megválaszolatlan kérdés, mégsem vitatható az új „sokgés” megközelítés korszakos jelentősége (17, 18, 21). Különböző daganatok új szövettani alcsoportjait sikerült elkülöníteni, a daganatokra jellemző „molekuláris profil” meghatározásával a körlefolásra vonatkozóan lehet – néha még provokatívnak tűnő – következtetéseket levonni, és az egyénekre jellemző „molekuláris portré” azonosításával a jövőben egyénre szabott kezelések lesznek biztosíthatók. Hosszú évtizedek után a rákkutatás a rák leküzdését ígéri.

Napjaink rákkutatói, különösen a molekuláris onkogenetikások megérhetik, hogy a kutatások eredményei az onkológiai gyakorlatban hasznosulnak. „Genetizálódott” a szakma, a korszerű rákdiagnosztika, -kezelés és -megelőzés elképzelhetetlen a molekuláris onkogenetikások aktív részvétele nélkül. Munkacsoportunk számára nagy lehetőséget jelentett, hogy a molekuláris onkogenetika kialakulása idején kapcsolódhatott be az új diszciplína területén folyó kutatásokba. A következőkben e tevékenységünket mutatjuk be.

Munkacsoportunk molekuláris onkogenetikai kutatásai (1986-2007)

A daganatok molekuláris kóreredetének tanulmányozása (génkifejeződés, génműködés szabályozása és terápiás célú megváltoztatása)

A daganatos megbetegedések gyógyítása – amint ma már tudjuk – nem lenne lehetséges a daganatok molekuláris természetének ismerete nélkül.

1. táblázat.
Genetikai mérföldkövek és daganatkutatás a genetika évszázadában

1902-1904	Boveri kromoszómaelmélete: „A kromoszómák az öröklődés egységei”
1914	„A kromoszóma-rendellenességek összefüggnek a daganatok növekedésével” (Boveri)
60-as évek	Citogenetikai technikák fejlődése
1953	A DNS felfedezése – történelmi mérföldkő
70-es évek	Molekuláris biológiai technikák fejlődése
1976	Az első onkogén (SRC) felfedezése
80-as évek	A daganatképződésben – károsodásuk következtében – résztvevő gének (onkogének, tumorszuppresszor gének) felfedezése
1986	Az első tumorszuppresszor gén (RB1) felfedezése
1990	A Humán Genom Program indulása
90-es évek	Örökölt mutációjuk következtében rákra hajlamosító gének felfedezése (APC, BRCA1, BRCA2, egyes DNS-hibajavító gének stb.)
2000	Az emberi genom szekvenciájának megfejtése

A nyolcvanas évek elején még nemzetközi szinten is kevés onkológus ismerte fel az emberi génekkel kapcsolatos molekuláris biológiai kutatások kiemelkedő jelentőségét. Közéjük tartozott Eckhardt Sándor professzor, az Országos Onkológiai Intézet akkori főigazgatója, aki önálló molekuláris biológiai csoport megszervezésével bízott meg 1985-ben. Az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztálya 1986-ban alakult meg. A munka ideiglenes helyen, három különböző épület laboratóriumaiban indult meg, nem kis nehézségek közepette. A molekuláris biológiában – és persze a legtöbb kísérletes tudományban – hallatlanul nagy a módszerek szerepe. A nyolcvanas évek elején Magyarországon két helyen folyt molekuláris biológiai kutatás, a fellegvárnak számító SzBK-ban, és az Országos Sugárbiológiai Intézet Biokémiai Osztályán. Mindkét intézmény vezetői és munkatársai részéről sok módszertani segítséget kaptunk. Még így is több év eltelt, mire munkacsoportunk Magyarországon beindíthatta a modern molekuláris onkológiai kutatásokat.

A „belépőjegyet” a nemzetközi szintre az akkor meglévő kutatási programok molekuláris szintű tematikai kiterjesztésével nyert eredmények jelentették számunkra. A differenciálódásra (hemoglobintermelésre) birt humán K562 leukémia sejtek onkogénexpressziójának és anyagcsere-mintázatának tanulmányozásával – több munkacsoport nagyszerű együttműködésével – új összefüggéseket tártunk fel a sejtdifferenciáció molekuláris szabályozó folyamatairól (25). További kísérletsorozat igazolta munkahipotézisünk helyességét, miszerint a daganatok kialakulásában és növekedésében meghatározó szerepű onkogének kifejeződésének gátlásával a malignus fenotípus visszaszorítható (6, 23).

A daganatok génexpressziós mintázatának meghatározása, a génexpresszió szabályozása és terápiás célú befolyásolása azóta is munkacsoportunk egyik legeredményesebb kutatási területe (24, 26-29). Új megfigyeléseket és elgondolásokat ismertettünk a BRCA1 gént érintő alternatív splicing szerepéről (29). Előtte hipotézist fogalmaztunk meg a BRCA1 gén evolúciós szempontból erősen konzervált régiójában általunk azonosított szekvenciaelemek szerepéről az alternatív splicing szabályozásában (28), és elsőként írtuk le a BRCA1 gén alternatív splicing variánsainak szövetspecifikus mintázatát és sejtciklusfüggését daganatsejteken (27).

Nem véletlen, hogy az ezredfordulóig várunk kellett, mire az ún. „intelligens gyógyszerek” gyártása reális célkitűzéssé vált, hiszen előtte meg kellett ismernünk a sejtek életfolyamatait szabályozó géneket, és a meghibásodásuk miatt megzavart jelátviteli folyamatokat. Számos közleményünk tárgyát képezte az onkogének, tumorszuppresszor gének, DNS-hibajavító gének károsodásainak feltárása, a genotípus-malignus fenotípus összefüggéseinek megismerése különböző humán daganatokban, így a petefészek, here, pajzsmirigy, csont, tüdő és legfőképpen az emlő daganataiban (9, 30, 36, 38-40).

Daganatos megbetegedésre hajlamosító öröklött génhibák feltárása

Emlőrákra hajlamosító (hibás) gének

A '90-es évek első fele a Humán Genom Programhoz kapcsolódó „génvadászat” időszaka. 1992-ben sikeres pályázatnak köszönhetően a régióból elsőként csatlakozhattunk az EU támogatásával és a Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) keretében már megkezdett kutatásokhoz, amelyek célja az emlőrák örökletes és szerzett formáiért felelős genetikai változások és kockázati tényezők feltárása.

1990-ben Mary-Clair King korszakos felfedezése nyomán a 17-es kromoszóma hosszú karjára lokalizálta az első „emlőrák-gén”-t, amit BRCA1-nek neveztek el (a gén természetesen az emberi genom része; ma már tudjuk, hogy egyes, ritkán öröklött variánsai fokozzák az emlőrák kialakulásának kockázatát a mutációt hordozó egyénekben). 1990 után igen nagy erővel, éles nemzetközi versenyben indult meg a BRCA1 régióknak nevezett nagy kromoszómaszakasz DNS-markerekkel történő vizsgálata, hogy a gén pontos kromoszomális helyét és tulajdonságait meghatározzuk. 1993-94-ben a DNS-markerek segítségével egyrészt úgynevezett genetikai kapcsoltsági vizsgálatokat végeztünk olyan családok egészséges és daganatos tagjainak DNS-mintáiban, ahol az emlőrák gyakori előfordulása miatt feltételezhettük a hibás gén működését. Vizsgálataink másik csoportjában a daganatokra jellemző allélvesztéseket (heterozigóciavesztést) határoztuk meg a BRCA1 régióban. Egy hónappal a BRCA1 gén szekvenciájának pontos megismerése előtt jelent meg a konzorciumunk közleménye a gén pontos kromoszomális helyének megjelölésével a BRCA1 régió belüli, és annak igazolásával, hogy a BRCA1 tumorsuppresszor gén. Kimutattuk továbbá, hogy a családi halmozódású betegekben az úgynevezett vad allél elvész, emiatt a mutáns allél hatása érvényesül (4). Az azóta eltelt időben a genom több szakaszát megvizsgáltuk azzal a céllal, hogy az emlőrák kialakulásában – különböző működési zavar következtében – közreműködő géneket, genetikai variánsokat azonosítsuk, illetve hogy a kromoszomális helyüket kijelöljük (13, 37).

A BRCA1, majd 1995 végén a BRCA2 gén felfedezése megnyitotta az utat a gének öröklhető kóroki mutációinak feltárása előtt. Nem mindennapi feladattal találtuk szembe magunkat, a humán genom két óriási génjét kellett „betűnként” elolvasni. Mára közel 2000 genetikai variánst ismerünk, köztük talán 800 kóroki mutációval. További kutatások szükségesek ahhoz, hogy pontosan meghatározható legyen a különböző genetikai variánsokat hordozók kockázata emlőrákra. Rendkívüli segítség volt számunkra a '90-es évek közepén, hogy az akkor még publikáció előtt álló mutáció-meghatározási módszereket a konzorciumi laboratóriumokban (Bruce Ponder, Cambridge; Peter Devilee, Leiden) megtanulhattuk, és az örökletes daganatok kialakulásáért felelős mutációkat a kelet- és közép-

európai régió emlőrákos családjaiban elsőként publikálhattuk (8, 20, 32-34, 42).

1997-ben kezdeményezésünkre alakult meg a Kelet- és Közép-Európai Rákgenetikai Hálózat 7 ország részvételével (Magyarország, Lengyelország, Cseh Köztársaság, Lettország, Szerbia, Görögország és Törökország). Együttműködésünknek köszönhetően rendkívül értékes adatokat nyertünk a populációgenetikai kutatásaink, illetve a gén-környezet kölcsönhatások tanulmányozása számára. Ezekről is reméljük, hogy magyarázatot kapunk a hazai daganatos megbetegedések és halálozások drámai gyakoriságának okaira (7, 15, 32, 42). Az elmúlt évtizedben familiáris és kohorsz daganatos esetek százain végzett kutatásaink nyomán mára árnyalt képünk van a magyarországi és kelet-európai örökletes és szerzett daganatos megbetegedések, egyes praecancerososok genetikai természetéről, előfordulásuk gyakoriságáról, genotípus-fenotípus összefüggésekről (1-3, 10, 41).

A hajlamosító mutációk hatásainak értékelése korai és pontos kórismézést tesz lehetővé a mutációt hordozók daganatos kockázatát illetően. Ezért kiemelhetők azon multicentrikus tanulmányok, amelyek során több ezres (köztük 1200 magyar) daganatos betegen nyert adat elemzéséből lehetett az eddigieknél lényegesen pontosabb következtetéseket levonni a BRCA-mutációk által közvetített rákkockázat mértékére és a genotípus-fenotípus összefüggésekre (1-3, 13).

A 90-es években az új molekuláris onkogenetikai, onkogenomikai kutatási irányzatokhoz csatlakozva pályakezdő fiatal munkatársaimmal jelentős eredményeket értünk el az örökletes daganatok molekuláris kórereditének feltárásában. A BRCA gének klónozása után néhány hónappal közöltük a hazai örökletes emlő- és petefészekrákos megbetegedésekért felelős kóroki BRCA1- és BRCA2-mutációkat, az első kettős heterozigóta BRCA1/BRCA2-mutációt (33, 34). Igazoltuk, hogy a férfi emlőrák európai halálozási listáját vezető magyarországi megbetegedések egyharmada a BRCA2 gén öröklött mutációinak következménye (6). A vezetésünkkel végzett nemzetközi vizsgálatokkal kimutattuk az öröklött BRCA1 és BRCA2 génmutációk szerepét, a populáció-specifikus mutációk fenotípus következményeit a kelet- és közép európai térség hét országából származó familiáris emlő- és petefészekrákos megbetegedésekben (7, 15, 32, 42).

A BRCA gének öröklött mutációinak nagy hazai beteganyagban történő vizsgálata erős „alapító” (founder) hatást mutatott, és kiderült, hogy a BRCA1 gén 5' végéhez közeli exonokat érintő mutációk az emlőrák mellett erősen fokozzák a petefészekrák kockázatát is (42).

Hererákra hajlamosító genetikai változások

Nemzetközi konzorciumok tagjaként kutatásaink fő profilját továbbra is a daganatos megbetegedésekhez vezető mutációk, nagy genomi változások és a megjelenési formák (genotípus-fenotípus) összefüggéseinek elemzése jelenti. Közreműködé-

sünkkel sikerült kimutatni, hogy az őssejtfaktor-receptor (c-kit) gén bizonyos mutációinak jelenléte az első daganatban jelzi az ellenoldali hererák kialakulásának fokozott kockázatát (11, 35). A BRCA génekhez hasonlóan nagy áthatoló képességű géneket még a teljes genom elemzése sem tárt fel, ami alapján figyelmünket a mérsékelt kockáztnövelő genetikai variánsok azonosítására fordítottuk (5). A közelmúltban azonosítottuk az első allélt, amely a csírasejtes hererákra hajlamosít (12). Az utóbbi közlemény eredményeit a Nature Genetics (37:1169, 2005) folyóirat ismertette a Research Highlights rovatban.

Hereditár daganatok molekuláris diagnosztikája

A rákra hajlamosító gének felfedezése szolgáltatja az első példát a kutatási eredmények klinikai hasznosítására, lehetővé téve a nagy kockázatban levők azonosítását, a betegség megelőzését vagy korai észlelését. E területen szerzett tapasztalatainkról több nemzetközi és hazai közleményben számoltunk be (16, 19, 20, 22, 31, 33, 34, 41).

A molekuláris genetikai tesztek rendkívül fontos új diagnosztikai lehetőséget nyújtanak, és segíthetnek a genetikai kockázat meghatározásában. Az öröklött rákhajlam genetikai meghatározása a hajlamosító génekben bekövetkezett nagy penetranciájú csíravonalas mutációk vizsgálatával történik. A leggyakoribb előfordulású rosszindulatú daganatok csak mintegy 5%-a ilyen, ismert génekben bekövetkező öröklött mutáció következménye. A genetikai tesztek egyre kiterjedtebben alkalmazzák olyan megbetegedések esetében, melyekben az eredmény korai diagnózist vagy/és eredményes megelőzést tesz lehetővé.

Munkacsoportunk az Országos Onkológiai Intézetben kialakított multidiszciplináris munka-

csoport részeként Magyarországon és a régióban elsőként vezette be az örökletes emlő-, petefészek- és vastagbélrákos családok részére a molekuláris genetikai vizsgálatokat (génteszteket) az öröklött rákkockázat meghatározására. Ezt a tevékenységet országos szinten biztosítjuk a beutalt betegek és családok részére. Jelenleg a 2. táblázatban felsorolt genetikai daganatszindrómák esetében végzünk diagnosztikai célú molekuláris vizsgálatokat. A genetikai teszteket genetikai tanácsadás keretében biztosítjuk.

Bár az örökletes rákhajlamról összegyűjtött tudásanyag folyamatosan bővül, továbbra is nehézséget jelent az egyes rákra hajlamosító génekben található genetikai variációk kockáztnövelő hatásának értelmezése. Még mindig kevés információ áll rendelkezésünkre a jelenleg alkalmazott megelőző stratégiák hatékonyságáról. E körülmények fennállása miatt is a daganatos hajlam kimutatására szolgáló genetikai tesztek csak speciális klinikai genetikai szolgáltatásként, az eredmények folyamatos tudományos értékelése mellett végezhetők.

Zárszó, köszönetnyilvánítás

Eckhardt Sándor akadémikusnak, az Országos Onkológiai Intézet egykori főigazgatójának köszönhetjük, hogy 1986-ban a 80-as évek elejétől működő molekuláris biológiai munkacsoportból önálló új osztályt hozott létre, amely a nemzetközi összehasonlításban is új és gyorsan fejlődő molekuláris onkogenetikai tevékenység meghonosítását jelentette annak tudományos-oktatási-klinikai vonatkozásaival egyaránt. Neki köszönhetjük fiatal pályakezdő munkatársaimmal együtt, hogy a molekuláris onkogenetika első hazai művelői lehettünk.

A Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) 1986-ban Budapesten rendezte világkongresszusát. Eckhardt Sándor, a UICC egykori elnöke vezette Tudományos Programbizottság titkáráként nemcsak közreműködhettem a Rákkongresszus több évig tartó szervezésében, tudományos programjának kialakításában, hanem közvetlenül a legkiválóbb szakemberektől tájékozódhattunk az onkológia legújabb eredményeiről. A Rákkongresszus az első olyan világkongresszus volt, amelynek programján szerepeltek az akkoriban megismert első onkogének (14).

1993 márciusában befejeződtek az Osztályunk kialakításának építési munkálatai, ami ugyancsak nélkülözhetetlen volt az eredményes munkához, és amiért Kásler Miklós professzornak, Intézetünk főigazgató főorvosának tartozunk köszönettel.

Az SzBK és a Sugárbiológiai Intézet vezetői és munkatársai (Raskó István, Hidvégi Egon és Financsek István) rendkívül nagy segítséget nyújtottak a molekuláris biológiai módszerek bevezetésénél.

A széleskörű nemzetközi együttműködések fenntartása nemcsak munkacsoportunk alkotói lehetőségeit hatványozta meg, hanem a viszonylag ritka örökletes daganatok esetében a genetikai, epidemiológiai adatok összegzése és értéke-

2. táblázat.

Az Országos Onkológiai Intézetben végzett genetikai tesztek örökölhető daganatszindrómák és hajlamosító gének kimutatására

Szindróma	Gén	Tumor
Örökletes emlőrák	BRCA1, BRCA2	emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy-, prosztatarák férfi és női emlő-, hasnyálmirigy-, prosztatarák
Familiális adenomatózus polipózis (FAP) és variánsai (Gardner, Turcot, mérsékelt FAP)	APC	gyomor-bélrendszeri daganatok, agydaganat, pajzsmirigydaganat, retinaléziók
Peutz-Jeghers-szindróma (PJS)	STK11	vékonybél-, petefészek-, hasnyálmirigy-, emlő-, méh-, hererák
Juvenilis polipózis-szindróma (JPS)	SMAD4, BMPR1A	gyomor-bélrendszeri daganatok
MYH-hez kapcsolt polipózis (MAP) szindróma	MYH	gyomor-bélrendszeri daganatok
Örökletes nem polipózisos talaján kialakuló vastag- és végbélrák (HNPCC)	MLH1, MSH2, MSH6	gyomor-bélrendszeri daganatok, méhnyálkahártya-, petefészek-, máj-epe- és húgyúti rákok, glioblasztóma (Turcot-szindróma)

A génvizsgálatokat megalapozó tudományos közleményeink: női emlőrákra és petefészekrákra (16, 19, 22, 33, 34), férfi emlőrákra (7), HNPCC daganatokra (31) vonatkozóan

lése után pontosabb kockázatbecslésre nyílik lehetőség. Választ kaphatunk arra a kérdésre, hogy adott gén adott öröklött elváltozása mely célszerv daganatának kialakulására jelent fokozott kockázatot, melyek a daganatos manifesztáció nemhez köthető genetikai meghatározói, vagyis a gyakorlatban hasznosítható eredményekhez juthatunk. Egy rákkutató számára ez tekinthető az életpálya legnagyobb eredményének. Az öröklött genetikai változások miatt nagy rákkockázatban levő személyek/családok azonosítása ugyanis valódi alternatívát kínál a betegség megelőzése, illetve korai diagnózisa terén. A klinikai onkogenetika ezen új irányzata ugyanakkor új partneri együttműködést feltételez a multidiszciplináris csapat résztvevőitől, hogy a genetikai tanácsadás keretében nyújtott genetikai szolgáltatás valóban hasznos legyen az azt igénybe vevő személy számára. Intézetünk szinte valamennyi klinikai és diagnosztikai osztályának köszönettel tartozom az együttműködésért. Ezen a helyen Besznyák István akadémikus és néhai Liszka György professzor kivételes támogatását szeretném kiemelni. Az elmúlt két évtizedben nemcsak felzárkózhatunk a molekuláris onkogenetikai kutatásokhoz, eredményeinket a legrangosabb szakmai folyóiratokban közölhetjük, hanem lehetőség nyílt új szemlélet, új gondolkodásmód kialakítására is, ami a transzlacionális kutatások gyakorlati hasznosításában nyilvánul meg.

Az Osztály korszerű műszerparkjának beszerzését az elmúlt 15 évben elnyert pályázati támogatások sorozata biztosította (EU, NIH, Fogarty, OTKA, ETT, OMFB, OM, Széchenyi NKFP).

Az ELTE és SOTE tanszékein és doktori iskoláiban végzett oktatómunkának köszönhetően pályám során számos tehetséges fiatal munkatárssal áldott meg a sors, közülük kilencen szereztek PhD-fokozatot, nemzetközi ismertséget, néhányan közülük a világ távoli országaiból érkeztek és vendégkutatóként csatlakoztak munkacsoportomhoz. Az eredmények, amelyekről szóltam, őket is dicséri, közülük is kiemelten a következőket: Papp János, Csókay Béla, Marco van der Looij, Orbán Tamás, Járainé Kőte Zsófia, Bozsik Anikó, Kovács Marietta, Kőkény Szabolcs, Forgács Éva, Vlaszkó Tibor, Sztán Marianna és Csilla I Szabo. Az Osztály folyamatos működésének biztosításáért a kiváló humángenetikus és klinikai szakasszisztens munkatársainknak tartozom köszönettel: Frankó Judit, Baloghné Marika, Varga Gabriella és Rab Judit.

Ismételten hálás köszönetemet fejezem ki közvetlen munkatársaimnak és valamennyi kollégának az együttműködésért és az önzetlen támogatásért.

Irodalom

- Adrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 98:535-544, 2006
- Antoniou AC, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history, a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130, 2003
- Antoniou AC, Pharoah PDP, Narod S, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet* 42:602-603, 2005
- Cornelis RS, Neuhausen SL, Arason A, et al. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from 52 germline BRCA1 mutation carriers. *Gene Chromosome Cancer* 13:203-210, 1995
- Crockford G, Linger R, Hockley S, et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 15:443-451, 2006
- Csókay B, Prajda N, Weber G, Oláh E. Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin. *Life Sci* 60:2157-2163, 1997
- Csókay B, Tihomirova L, Stengrevics A, et al. Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia. *Hum Mutat* 14:92, 1999 Mutation in Brief #258 Online
- Csókay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, et al. High frequency of germline BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res* 59:995-998, 1999
- Forgács É, Zöschbauer-Müller S, Oláh E, Minna JD. Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. *Pathol Oncol Res* 7:6-13, 2001
- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and 'basal' phenotype. *Clin Cancer Res* 11:5175-5180, 2005
- Looijenga LHJ, de Leeuw H, van Oorschot M, et al. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 63:7674-7678, 2003
- Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, et al. The Y deletion GR/GR and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 77:1034-1043, 2005
- Neuhausen S, Godwin A, Gershoni-Baruch R, et al. Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet* 62:1381-1388, 1998
- Oláh E. Onkogén kaskád. *Magyar Onkológia* 32:145-153, 1988
- Oláh E. Molecular cancer genetics in Eastern and Central Europe. *Dis Markers* 15:75-77, 1999
- Oláh E. Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák). *Orvosi Hetilap* 140:451-466, 1999
- Oláh E. Molekuláris onkogenetika, onkogenomika. *Magyar Onkológia* 46:287-290, 2002
- Oláh E. A DNS molekulától a betegágyig: a molekuláris medicina hídjai. *Magyar Tudomány* 5:582-592, 2003
- Oláh E. Molekuláris genetikai szűrővizsgálatok javallatai és korlátai az onkológiában. *Focus Medicinæ* 5:33-40, 2003
- Oláh E. A BRCA1 és BRCA2 gének. *Magyar Tudomány - Onkológiai különszám* 8:989-1000, 2005
- Oláh E. Molekuláris onkológia a rákgenomika első évtizedében. *Magyar Tudomány* 3:276-285, 2006
- Oláh E. Örökletes rákok. In: A Belgyógyászat alapjai, Szerk. Tulassay Zs. Medicina Kiadó, Budapest, 2007, pp 1659-1663
- Oláh E, Ezer R, Giaretti W, Eble J. Metabolic control of oncogene expression. *Biochem Soc T* 18:72-74, 1990
- Oláh E, Kőkény S, Papp J, et al. Modulation of cancer pathways by inhibitors of guanylate synthesis. *Adv Enzyme Regul* 46:179-190, 2006
- Oláh E, Natsumeda Y, Ikegami T, et al. Induction of erythroid differentiation and modulation of gene expression by tiazofurin in K562 leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6533-6537, 1988
- Orbán TI, Csókay B, Oláh E. Sequence alterations can mask each other's presence during screening with SSCP or heteroduplex analysis: BRCA genes as examples. *Biotechniques* 29:94-98, 2000
- Orbán TI, Oláh E. Expression profiles of BRCA1 splice variants in asynchronous and in G1/2 synchronized tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 280:32-38, 2001
- Orbán TI, Oláh E. Purifying selection on silent sites - a constraint from splicing regulation? *Trends Genet* 17:252-253, 2001

29. Orbán TI, Oláh E. Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 56:191-197, 2003
30. Papp J, Csókay B, Bősze P, et al. Allele loss from large regions of chromosome 17 is common only in certain histological subtypes of ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 74:1592-1597, 1996
31. Papp J, Kovács ME, Oláh E. Germline MLH1 és MSH2 mutational spectrum including frequent large genomic aberrations in Hungarian hereditary non-polyposis colorectal cancer families: implications for genetic testing. *World J Gastroenterol* 13:2727-2732, 2007
32. Papp J, Raicevic L, Milasin J, et al. Germline mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. *Oncol Rep* 6:1435-1438, 1999
33. Ramus S, Járαι-Köte Z, Friedman V, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian breast and/or ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 60:1242-1246, 1997
34. Ramus S, Friedman LS, Gayther SA, et al. A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 15:14-15, 1997
35. Rapley EA, Hockley S, Warren W, et al. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumors. *Br J Cancer* 90:2397-2401, 2004
36. Sztán M, Pápai Z, Szendrői M, et al. Allelic losses from chromosome 17 in human osteosarcomas. *Pathol Oncol Res* 3:115-120, 1997
37. Thompson D, Szabó CI, Mangion J, et al. Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:827-831, 2002
38. van der Looij M, Cleaton-Jansen AM, van Eijk M, et al. A sporadic breast tumor with a somatically acquired complex genomic rearrangement in BRCA1. *Gene Chromosome Cancer* 27:295-302, 2000
39. van der Looij M, Eid H, Bak M, et al. Allele loss of tumor suppressor genes on chromosome 17 in human testicular germ cell tumours. *Int J Oncol* 9:1087-1090, 1996
40. van der Looij M, Papp J, Sztán M, et al. Allelic imbalance and microsatellite instability in BRCA1 associated breast and ovarian tumors. *Int J Oncol* 18:775-780, 2001
41. van der Looij M, Szabó CI, Besznyák I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 86:737-740, 2000
42. van der Looij M, Wysocka B, Brozek I, et al. Founder BRCA1 mutations and two novel germline BRCA2 mutations in breast and/or ovarian cancer families from North-Eastern Poland. *Hum Mutat* 15:480-481, 2000