

A precíziós medicina hazai helyzete az európai gyakorlat tükrében

PATÓCS ATTILA^{1,2,7,8}, TÓTH ERIKA^{2,3}, BUTZ HENRIETT^{1,2,4,8}, GROLMUSZ VINCE KORNÉL^{1,2,8}, BÁTHORY-FÜLÖP LÁSZLÓ^{2,3}, KOVÁCS GÁBOR ÁDÁM^{1,2}, HÉCZEI JÁNOS^{2,5}, POLGÁR CSABA⁶

Országos Onkológiai Intézet, ¹Klinikai és Molekuláris Genetikai Osztály, ²Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, ³Daganatpatológiai Központ, ⁴Onkológiai Biobank Központ, ⁵Számítástechnikai Osztály, ⁶Sugárterápiás Központ, ⁷Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, ⁸HUN-REN-001-TTK-HCEMM Onkogenomikai Kutatócsoport, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Patócs Attila, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9., e-mail: patocs.attila@oncol.hu, tel.: +36-1-2248600/1546

Közlésre érkezett:

2025. február 13.

Elfogadva:

2025. március 1.

Bevezetés és cél: A molekuláris genetikai diagnosztika összetett folyamat, a legkorszerűbb laboratóriumi technológiák mellett az informatikai eljárások, az adatkezelés, az orvosi döntéstámogató rendszerek és ezeket kiszolgáló adatbázisok, algoritmusok felhasználása szükséges, amelyek eredményeit egy multidiszciplináris szakorvosi team felügyeli és véglegesíti. Az onkológiai kezelések drága eljárások, és az egyes terápiák hatékonysága eltérő a különböző altípusba tartozó rákok esetében. Napjainkban az onkológiai kezeléseknél egyre inkább előkerül az agnosztikus szemlélet, vagyis minden beteg esetében a daganatok egyedisége szabja meg a terápiás irányt. A diagnosztikai technológiák fejlődésével a daganatok tumorbiológiai és genetikai jellemzőiről egyre több adat kerül megismerésre. Jelen összefoglalónk bemutatja a precíziós onkológiai ellátásban alkalmazott eljárások mérföldköveit és azokat az európai uniós projekteket, amelyek fő célja, hogy a tagországok minden állampolgára hasonló ellátáshoz jusson.

Eredmények: A hazai precíziós onkológiai ellátás mérföldkövei szorosan kapcsolódnak az európai uniós projektekhez. A kialakított eljárásrendek hatékonyabb betegellátást eredményeztek.

Következtetések: A precíziós onkológiai ellátásban bevezetett új technológiák és a hazai eljárásrend unikális az uniós tagországai között. *Magy Onkol* 69:7–12, 2025

Background and aim: *Molecular genetic diagnostics is a complex process, most modern laboratory technologies, IT procedures, data management, medical decision support systems, databases and algorithms are used together. Oncological treatments are expensive procedures and the effectiveness of individual therapies varies in different subtypes of cancer. Nowadays, agnostic approach is increasingly emerging in oncological treatments, i.e. the unique characteristics of the tumors determines the therapeutic direction for each patient. With the development of diagnostic technologies, more and more data are being collected about the biology and genetic characteristics of tumors. Our current work summarizes the milestones of precision oncology and presents those European projects which focus on elimination of inequalities between countries.*

Results: *Milestones of domestic precision medicine oncology program have been closely linked to European initiatives.*

Conclusion: *The developed and introduced procedures in Hungary are unique among European countries and resulted in a significant improvement of patient care.*

Patócs A, Tóth E, Butz H, Grolmusz VK, Báthory-Fülöp L, Kovács GÁ, Hécei J, Polgár C. The status of precision medicine in Hungary in the light of European practice. Magy Onkol 69:7–12, 2025

Kulcsszavak: genomikai adatok, precíziós onkológia

Keywords: genomic data, precision oncology

BEVEZETÉS

A molekuláris genetikai vizsgálatok indikációja és végzése összetett folyamat, amelynek minden lépése szabályozott és ellenőrzött. Megkülönböztetünk örökletes eltérések kimutatására irányuló, daganatrizikót jelentő eltérések vizsgálatát és a daganatszövetek molekuláris patológiai vizsgálatát, ami a célzott terápiás döntések indikációinak az alapját jelentik. Napjainkban célszerű a két vizsgálatot egyszerre indítani, mert több daganattípusban a csíravonalas genetikai eltérés is terápiás indikációt jelent. Az örökletes genetikai vizsgálatok mindig előzetes tanácsadást követelnek meg, amely alatt a beteget klinikai genetikus szakorvos tájékoztatja a vizsgálattal és genetikai háttérrel kapcsolatban, melyet a beteg beleegyezése követ. A betegek tájékoztatásától indulva, a mintavétel, mintatárolás, mintafeldolgozás, a vizsgálatok elvégzésében alkalmazott laboratóriumi folyamatok, a bioinformatikai elemzések és a molekuláris genetikai leletezés során elengedhetetlen az ellenőrzés és minden egyes lépés kontrollálása. A folyamat végén születik meg a szakorvos által jóváhagyott, validált lelet.

TECHNOLÓGIAI ALAPOK

A molekuláris genetikai diagnosztika alapja és feltétele az új generációs szekvenálási technikák (next-generation sequencing, NGS) elterjedése. Ezekkel a módszerekkel, gyártótól függetlenül, egy mérés során egy időben több ezer (millió) különböző DNS-régió párhuzamos vizsgálata történik (1). A vizsgálat célja felderíteni azokat az eltéréseket, amelyek segíthetnek az adott daganattípus legmegfelelőbb kezelésének kiválasztásában. Minél szélesebb, átfogóbb egy vizsgálat, annál több potenciális eltérés kerülhet felismerésre. Ennek következménye, hogy az ún. átfogó genetikai vizsgálatok eredménye több Gb (gigabyte)-tól akár az 1 Tb (terabyte)-ig terjedő adatmennyiség is lehet. Az adatmennyiség miatt ez a technológia ún. nagy áteresztőképességű (high-throughput) módszer. A módszer alkalmazása során a laboratóriumi eljárások (mintaizolálás, szekvenálási reakciók előkészítése – ún. könyvtárkészítés) humán feladat, de magát a mérést a tulajdonképpeni szekvenálás technológiáját, alapvetően a kereskedelmi forgalomban kapható készülék típusa határozza meg. Maga a DNS-szekvenálás adatelemzése tulajdonképpen képfeldolgozást jelent, mivel ennek során a készülék CCD-kamerával vagy LED-alapon detektálja a kémiai folyamat során beépült floureszcens festékekből származó jelet. Az adatokat a képfeldolgozó szoftver összegyűjti, és átfordítja egy alapvetően igen/nem típusú információra. Ezt a kódolt adatot bioinformatikai elemzéssel szükséges tovább elemezni.

A precíziós onkológiában az új generációs szekvenáláson alapuló módszerek közé számos vizsgálat tartozik. Leginkább különböző méretű génpanelek szekvenálása terjedt el a napi gyakorlatban, amelyek daganatspecifikusan, költséghatékonyan biztosítják azokat az adatokat, amelyek szükségesek a megfelelő döntéshez. A technológiai fejlődés a génpanel-szekvenálások mellett már a teljes kódoló ge-

nom (whole-exom sequencing, WES), a teljes genom (whole genome sequencing, WGS) és a teljes transzkriptom (RNS) szekvenálását is lehetővé teszi. Alapvető fontosságú, hogy a klinikai diagnosztikai munkában alkalmazott módszerek analitikai paraméterei ismeretesek legyenek (2). Ezek a nagy áteresztőképességű módszerek esetében nem vagy csak részlegesen ismertek, ezért napjaink egyik feladata, hogy ezeket a módszereket a diagnosztikai folyamatba beillesszük és a minőségbiztosítást szavatoljuk.

PRECÍZIÓS ONKOLÓGIAI DIAGNOSZTIKA

A kisebb génpanelek segítségével elsősorban a panelben vizsgált gének eltéréseiről kapunk információkat, míg az átfogó genetikai vizsgálatokkal komplex mintázatok válnak ismertté, amelyek az adott tumorban jelen lévő genetikai eltérések következtében kialakult genomszintű változásokat jelzik. Napjainkban a komplex genomikai profilozásból a tumor mutációs terheltsége (tumor mutation burden, TMB) és a homológ rekombinációs DNS-javítási deficiencia (homologous recombination repair deficiency, HRD), mint biomarker került klinikai alkalmazásra (2). Az eredmények értékelése és a klinikai döntés kialakítása multidiszciplináris orvosi team (ún. molekuláris onkoteam) feladata. Hazánkban 2020-ban a Nemzeti Egészségügyi Alap (NEAK) kezdeményezésére megalakult az Országos Molekuláris Onkoteam, aminek feladata az egyedi esetek elbírálása a vizsgálatok végzésére, majd az eredmények alapján a terápiás tervek kialakítása. A projekt két éves tapasztalata alapján az 5%-os sikerességről 25%-ra emelkedett azon betegek aránya, akik részére a legmegfelelőbb terápia került alkalmazásra. Az első hazai adatokat 2024-ben publikáltuk (3) és a jelen folyóiratszámunkban már a hosszabb periódusból származó adatok is elérhetők (Tóth E és mtsai.). Fontos kiemelni, hogy komplex genomikai profilozás az összes eset csekély hányadában indokolt, mert a kisebb, célzott panelek is megfelelően biztosítják a legtöbb daganat esetében a döntéshez szükséges adatokat a jelenleg hazánkban rendelkezésre álló célzott terápiák tekintetében. Azonban bizonyos ritka daganatok, speciális indikációk, valamint a TMB és HRD szükségessége esetén a komplex genomikai profilozás hasznos információt nyújthat.

Jelenleg 75 gén érintő patogén variánsok hordoznak klinikai döntéshez szükséges információt. Ezek közül 51 FDA által is engedélyezett terápia indikációjaként is szerepel. A TMB és a HRD meghatározása az a két biomarker, amelynek vizsgálatához szükséges a komprehenzív genomikai profilozás (4).

A genomikai profilozás az egyedi terápiás döntések indikációjának felállításával egy merőben új helyzetet teremtett a kezelések indikálásában. A genetikai eltéréseken alapuló terápia vezettek az ún. drug rediscovery protokollok (DRUP) alkalmazásához (5). Jelenleg hazánkban a molekuláris onkoteam döntése alapján javasolt kezelések egyedi méltányossági kérelemként kerülnek elbírálásra és az esetek jelentős részében támogatásra.

Az európai gyakorlat országonként eltérő, amelynek okai közé tartoznak a diagnosztikai eljárásokhoz és a terápiákhoz való hozzáférés különbözősége, illetve egyenlőtlensége. Ezt felismerve számos uniós kutatási projekt célja volt felmérni, majd szakmai ajánlások kidolgozásával javítani az egyenlőtlenséget.

EURÓPAI ÖSSZEFOGÁS A GENOMIKAI VIZSGÁLATOK HARMONIZÁCIÓJÁÉRT

A nagy áteresztőképességű genomikai technológiák kutatási feladatokon túli, a klinikai munkába történő bevezetésének elősegítésére az Európai Unió az ún. 1 Milliő Genom (Beyond 1 Million genom, B1MG) és az 1+MG programokat támogatta (6). Ezek célja az NGS-alapú molekuláris módszerek harmonizálása. A projektek célja a genetikai és klinikai adatok egységesítése, a határon átvívelő európai hálózat létrehozása. Huszonöt európai ország kötelezettségvállalása arra vonatkozott, hogy 2022-ig határokon átnyúló hozzáférést biztosítson egymillió szekvenált genomhoz. A B1MG azonban „túlmutat” az 1+MG kezdeményezésén azáltal, hogy hosszú távú eszközöket hoz létre az adatok 2022 utáni megosztására, és lehetővé teszi azok orvosszakmai, valamint tudományos használatát. A két program folytatása a most is működő Genomic Data Infrastructure program (<https://gdi.onemilliongenomes.eu>). A programokban dolgozó szakértők céljai közé tartozik az európai lakosság egy referenciagenomjának elkészítése, amiben a tagországok populációarányosan reprezentáltak. Ide tartozna a „magyar referenciagenom” létrehozása is.

A GDI projekt általános célja, hogy megkönnyítsék a nemzeti genomgyűjteményekhez való, határokon átnyúló közösségi hozzáférést az orvosbiológiai kutatás és a személyre szabott orvoslás számára. A több mint egymillió szekvenciát tartalmazó referenciagenom-gyűjtemény adathálózat példátlan lehetőségeket teremt a daganatos, gyakori, ritka és a fertőző betegségek személyre szabott gyógyászatának fejlesztéséhez. A program kiemelt célja, hogy a személyes adatok megosztásához szükséges adatvédelmi és jogszabályi keretek megfelelőek és biztonságosak legyenek. Az egyik pillér a genomikai adatok megosztásának törvényi és etikai szabályozását készíti elő és ajánlásokat dolgoz ki az adatközpontok kialakítására és működésére. A tervezett 15 európai adatközpontból Európában már hat olyan központ működik, ahol az adatokat gyűjtik és tárolják, és ezek a jövőben egy összekapcsolt rendszert fognak alkotni. Annak a felhasználói felületnek a kialakítása, amelyen keresztül az orvosok és kutatók könnyen lekérdezhetik a szükséges genomikai információkat, szintén a program egyik célja (<https://gdi.onemilliongenomes.eu/>).

A programok kiemelten fókuszálnak az adatminőségre, szabványokra, műszaki infrastruktúrára, valamint az etikai, jogi és társadalmi következményekre vonatkozó követelmények felmérésére és olyan műszaki és végrehajtási iránymutatások elkészítésére, amelyek az európai legjobb gyakorlatot rögzítik. Fontos szempont a hosszú távú működés támogatása,

a szakaszos fejlesztésre vonatkozó útmutatás és a gazdasági értékelés módszertanának kidolgozása. A genomikai adatok érzékeny és törvény által védett adatokat jelentenek, amelyek megosztásához a paciensek beleegyezése elengedhetetlen. A különböző irányelvek harmonizálása ebben a kontextusban is áttekintésre kerül. A projekt szerveződése különböző munkacsoportok kialakítását tette szükségessé, amelyek egy területre (pl. szekvenálási technológiák munkacsoport, jogi és etikai munkacsoport, finanszírozási munkacsoport stb.) tartozó ajánlások kidolgozását végzi. A program egyik első feladata volt, hogy tagországi szinten is kialakításra kerüljenek a multidiszciplináris szakmai csoportok (National Mirror Group), akik a B1MG irányelveit a gyakorlati megvalósításba tudják átvinni. Ennek eredményeként a hazai genetika/genomika szakembereit sikerült bevonni és létrehozni az ún. tükrörcsoportot (National Mirror Group), amelynek feladata a hazai genetikai adatok hazai alkalmazásának elősegítése. Ezt követően került sor a tagországokban elérhető genomszekvenálási kapacitások felmérésére (7). Hazánkban a WES és WGS is kutatási feladatokban került mind ez ideig alkalmazásra. A WGS a projekt szakmai előírásainak megfelelően két központban érhető el, de a populációarányos esetszámok nagyságrendileg elmaradnak az elvárttól, bár a többi tagországhoz képest hazánk a középmezőnyben van. A technológiai fejlettség tekintetében a hazai központokban a laboratóriumi és bioinformatikai feltételek adottak, a számítástechnikai infrastruktúra is elérhető, de a hosszú távú tárolás, archiválás és a strukturált adatmegosztás további fejlesztéseket igényel.

Az 1+MG projekt három témára fókuszál: 1.) daganatkutatás/onkológia, 2.) a populációgenetikai és 3.) a ritka betegségekhez kapcsolódó genetikai adatokra. A projektek eredményei nem csekélyek, bár az 1 millió referenciagenom szekvenálása mind ez ideig nem valósult meg. 2020 és 2023 között a B1MG és 1+MG projekt során a genomvizsgálatok technikai standardjainak, az adatok megosztása jogi, etikai és számítástechnikai szempontrendszerének kidolgozása zajlott. Az onkológiára vonatkozó minimális adattípus 8 adatcsoportba sorolható (8). Ezek közé tartoznak a vizsgálatot végzőre, a vizsgálat módszertanára és a vizsgálati mintára vonatkozó paraméterek. Emellett az adott daganatra vonatkozó klinikai információk, az adott betegségre és a társbetegségekre vonatkozó adatok, illetve a kezelésre és a kezeléssel összefüggő szövődményekre vonatkozó paraméterek strukturált adat formájában történő megjelenítése szükséges. A környezeti tényezők és a biomarkerek külön kategóriát képeznek.

A szekvenálás, mint fő kategória 9 paraméterre vonatkozó adatokat jelent. Ezek az adatok is strukturálhatók, így megosztásra és adatbázisba történő rendezésre, további feldolgozásokra és elemzésekre alkalmasak. Az adatbázis tartalmazhatja a mérési (raw), de az elemzett adatokat is (pl. fastq.gz vesú.vcf típusú file-ok). Az alkalmazott laboratóriumi módszerek (pl. génpanel, WES, WGS stb. protokollok kódja) és bioinformatikai elemzésekre vonatkozó paraméterek

harmonizációja szükséges ahhoz, hogy egységesen kerüljenek feldolgozásra a különböző technológiákat alkalmazó laboratóriumokból érkező mérési adatok.

Intézetünkben a WGS klinikai alkalmazását vizsgáltuk. Három olyan kórkép molekuláris diagnosztikájában került alkalmazásra a teljesgenom-szekvenálás sikeresen, ahol a korábbi technológiák kudarcot vallottak [9–12]. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a kutatási potenciál mellett a WGS a napi klinikai diagnosztikába is beépíthető, természetesen a megfelelő racionális szempontok mentén. Eredményeink alapján az örökletesség kimutatásához az esetek csekély számában indokolt WGS, de a biztos klinikai fenotípus esetében a betegségasszociált gének teljes vizsgálatában – beleértve a nem kódoló régiókat – szükséges. A három sikeres esetben mély intronikus patogén variánsokat, illetve promoterdeléciót azonosítottunk a fenotípus hátterében. Új gén betegségkókozó variánsait jól definiált fenotípus hátterében nem sikerült kimutatnunk.

A B1MG és 1+MG projektek 2024-től a Genome of Europe projekt keretében folytatódnak [13]. A program célja egy európai referenciagenom létrehozása. A projekt során több mint 100 000 egyén teljesgenom-szekvenálási eredményeit kívánják feltérképezni és megosztani. A nemzeti kohorszok segítségével az Európai Unió populációjának teljes referenciája válhat elérhetővé, amelynek segítségével pontosabb képet fogunk kapni arról, hogy milyen hasonlóságok és különbségek vannak az európai lakosság között, ami a nemzeti egészségügyi stratégiák alapjául is szolgálhat.

EURÓPAI KONZORCIÁLIS PROJEKTEK A PRECÍZIÓS ONKOLÓGIAI ELLÁTÁS TERÜLETÉN

A fent említett két projekthez (B1MG és 1+MG) kapcsolódóan két másik pályázat, a PCM4EU és PrimeRose projektek nyertek el támogatást. Az Országos Onkológiai Intézet munkatársai több munkacsoportban is aktív szerepet játszanak [14]. A projektek kiindulási alapja a teljesgenom- és a nagy paneles szekvenálással elért eredményeknek a mielőbbi klinikai alkalmazása. Hazánkban ezen projektek mentén 2020-ban megalakult az Országos Molekuláris Onkoteam, amelynek feladata az összes ilyen vizsgálatkérés szakmai anyagának átvizsgálása és javaslatok megfogalmazása a finanszírozó felé a támogatás indoklásáról, illetve a megfelelő vizsgálat elvégzése. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) a döntést követően engedélyezi a vizsgálatot, majd a vizsgálatok eredményei alapján engedélyezi a legmegfelelőbb célzott terápiát. Ennek az eljárásnak a kialakítása rendkívül fontos lépés volt, hiszen hazánk ezen a területen nem szenvedett hátrányt az EU-tagországokhoz képest, mivel a szakmai irányelvek is ebben az évben jelentek meg [15, 16].

A projekt kétéves hazai tapasztalata alapján az 5%-os terápiás sikerességről 25%-ra emelkedett azon betegek aránya, akik részére a legmegfelelőbb terápia került alkalmazásra [1]. Ezen projektek révén kialakításra került szakmai műhelyekben a centralizáció, a megfelelő infrastruktúra és

szakemberi háttér segítségével kb. 100-szoros költségcsökkenést lehetett elérni az onkogenomikai diagnosztikában. Ez azt eredményezte, hogy 2019-hez képest az Onkológiai Intézetben diagnosztizált betegek száma 5-szörösére, a vizsgált genetikai eltérések száma pedig a 2 gén helyett több százra nőtt [3]. Ez az előzetes eredmény pilotként előre jelezheti a többi orvosszakmai területen is a diagnosztikai lehetőségek rohamos fejlődését, amit a nagy kapacitású genetikai diagnosztika jelent.

TOVÁBBI LEHETŐSÉGEK, DIGITALIZÁCIÓ ÉS MESTERSÉGES INTELLIGENCIA (MI) BEVONÁSA

Az NGS során a képjelből digitális információ képződik, így digitalizáció nélkül ez a terület nem létezne. A képfeldolgozás, adatelemzés, mintázatok felismerése fontos része az MI felhasználásának, így magától értetődik, hogy a molekuláris genetikai diagnosztikában is alkalmazásra kerül. Az, hogy milyen típusú NGS-módszert alkalmazunk, attól függ, hogy mi a laboratórium fő profilja. Célzott gének elemzésére specializálódott laboratóriumokban a kis/közepes génpanelek, asztali szekvenálók javasoltak, míg populációgenetikában, ritka betegségek és az onkológia területén szükséges a nagy szekvenálási kapacitás. Valamennyi módszernek megvannak az előnyei és korlátai, ezért az egyes technikákat egymással kiegészítve használva biztosítható a legjobb ár-érték arány. A digitalizáció és az MI potenciális bevonása ezen a területen már jelen van és a későbbiekben várható a még jelentősebb térhódítása. Napjainkban az MI felhasználása a molekuláris genetikai diagnosztikában az alábbi folyamatokban terjedt el: 1.) szekvenálási adatokból a génvariánsok felismerése, az emberi genomhoz történő illesztése (variánszhívás); 2.) a genetikai variánsok klinikai következményeinek megítélése, megjóslása. Ez a terület az, ahol számtalan algoritmus kerül használatra; egyesek az azonosított variánsok fehérjeszerkezetre gyakorolt hatásait elemzik pl. SIFT, PANTHER-PSEP, PolyPhen2, míg mások a klinikai adatokat is tartalmazó adatbázisokból a klinikai információk kigyűjtését és rendszerezését végzik (NCBI ClinVar, Cosmic, Franklin, betegségspecifikus adatbázisok stb.). Ez utóbbi algoritmusok igazából nem tekinthetők MI-nek, de olyan algoritmusok, amelyek minden lépése felügyelt és kontrollált. A „fekete doboz” típusú MI alkalmazása a klinikai munkában csak felügyelettel képzelhető el [17].

A genetikai variáns interpretációjában a jelenleg használt algoritmusok öt kategóriába sorolják a géneltéréseket: biztosan patogén, valószínűleg patogén, bizonytalan jelentőségű (variant of unknown significance, VUS), valószínűleg benignus és biztosan benignus csoportokba [18]. Ennek feltétele, hogy a bioinformatikai elemzés során alkalmazott algoritmusok hozzáférjenek a klinikai adatokat is tartalmazó adatbázisokhoz, számos esetben ez fizetős szolgáltatást jelent, illetve figyelní kell az adatbázisok verziószámát is, mert rendszeresen frissülnek az adatok, így több esetben egy korábban VUS-ként nyilvántartott variáns egy következő verzióban már benignus,

vagy patogén kategóriába is kerülhet. A variánshívás és elsődleges interpretáció eredménye egy viszonylag kis méretű file, ami azokat a variánsokat tartalmazza, amelyek a leleten potenciálisan szerepelni fognak. Kis génpanelek esetében kb. 10-20, de teljes exom vagy teljes genom szekvenálását követően kb. 3-5 millió variáns is lehet egy minta vizsgálata során. Ezek további szűrése és klinikai értelmezése szakorvos feladata. A klinikai/molekuláris genetikusnak nagyon körültekintően kell interpretálnia ezeket az eredményeket, és pl. emlőrák esetén súlyos kezelési döntéseket VUS-ra alapozva tilos meghozni. Minden VUS esetén a vizsgálatot végző labornak ismertetnie kell a klinikai genetikus felé az új klinikai összefüggéseket [19]. Ebből adódik, hogy molekuláris genetikai diagnosztikát végző laboratóriumoknak a mintatárolás (biobanki tevékenység), a módszerekhez szükséges infrastruktúra, a bioinformatika és biztonságos adattárolás kialakítása mellett a klinikai genetikusok felé is biztosítani kell a kapcsolatot.

Intézetünkben évente kb. 300 vizsgálatot komprehenzív panellel, és kb. 3500-at kisebb vagy közepes génpanelekkel végzünk. A szomatikus vizsgálatok mellett az örökletes eltérésekkel élők vizsgálata is egy jelentős esetszámot (évente kb. 2000 örökletes genetikai eltérés vizsgálata, kb. 20%-os találati aránnyal) jelent. Az adatok feldolgozásához az informatikai ökoszisztéma úgy került kialakításra intézeti szervereken, hogy minden mérési adat a szakemberek részére elérhető legyen.

Az európai ajánlásokat is figyelembe véve, intézetünkben kialakításra került egy szerverrendszer, ami biztosítja, hogy az adat a generálódása helyén marad, és ehhez a feldolgozáshoz alkalmazott programok férnek hozzá. A feldolgozást követően a kimeneti file-ok olyan helyre kerülnek, ahol a másodlagos/harmadlagos szakorvosi feldolgozás is megtörténik, és végül egy a betegek és a kezelőorvosok számára is értelmezhető, informatív lelet készül. A fenti munkafolyamatok során a bioinformatikai szervereink az első teszt-WGS-elemzés során az intézet számítástechnikai kapacitásának 98%-át foglalta le. Ezt követően szükséges volt a folyamatok behatárolása, optimalizációja, amelynek során a tárolás, illetve az elemzés helyben és időben elkülönült. Speciális funkciókat ellátó bioinformatikai szerverek a megfelelő elemzési algoritmusokkal elvégzik az elsődleges feldolgozást, majd ezek output file-jait tovább elemzik a diagnosztikában szakképzett molekuláris biológusok és szakorvosok egyéb szoftvercsomagokkal. A folyamat több lépése hétvégén fut, amikor a hálózati terhelés ezt leginkább elbírja. Az eredményeket tartalmazó validált leletet pedig az orvoinformatikai rendszeren keresztül az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térbe (EESZT-be) is eljuttatják.

A diagnosztikai folyamat eredményei különböző típusú adatokat generálnak, amelyek tárolása, a hozzáférés/elérés során felmerülő jogi és etikai szempontok mellett az adatmennyiség mérete miatt is új kihívások elé állítja a molekuláris genetikai diagnosztikai tevékenységet végzőket. Egy

komplex patológiai minta genomikai profilozása kb. 10 GB adatot jelent, egy WGS kb. 30 GB-ot. A multidiszciplináris tumorboardban a genomikai adatok mellett a radiológiai vizsgálatok és a beteg klinikai paramétereit tartalmazó adatokhoz is szükséges hozzáférni, hogy a választandó terápiát a legpontosabb és legfrissebb adatok alapján tudják meghatározni. Intézetünkben évente kb. 500 TB adat generálódik, amelynek mozgatása, tárolása és feldolgozása óriási kihívás [20].

TOVÁBBI CÉLOK ÉS ELVÁRÁSOK

A bemutatott európai együttműködések közös üzenete a tagországok felé az egységesítés, harmonizálás és az egyenlőtlenségek felszámolása. Az adat alapú orvosláshoz szükséges a tagországi csomópontok kialakítása és üzemeltetése, amelyekben a döntéshozók és finanszírozók együttműködésére van szükség. A genomikai adatok klinikai alkalmazásokban történő felhasználásához az egyik legfontosabb egy nemzeti genetikai/genomikai csomópont kialakítása lenne, ami biztosítaná az egységes feldolgozást, és megoldaná a tárolást. A különböző szintű jogosultságokkal a diagnosztika mellett kutatási feladatok és epidemiológiai tanulmányok végzésére is alkalmas lenne. A betegellátásban felhasználásra kerülő validált lelet pedig az EESZT-ben a betegdokumentációhoz tartozna.

Jelenleg ezeknek a genomszekvenálási adatoknak az elemzése nem egységes, mindenki a saját feldolgozása során eltérő sémát követ, olyan algoritmusokat használ, amelyek vagy ingyenesen elérhetők (óriási veszély a nem visszavezethető dokumentáció és az interpretációban alkalmazott adatbázisok verziója) vagy szekvenáló platformra specifikus. Jelenleg egyetlen szoftvercsomag, a VarSeqDX validált és rendelkezik minőségbiztosítással klinikai alkalmazásra (IVD-minősített), abban az esetben, ha a felhasználója platform használatára is rendelkezik Dx minősítéssel (kiképzett szakember) [21]. A Dán Genom Központ nemzeti szinten használja ezt a platformot, így könnyítve meg a molekuláris genetikai diagnosztikai munkát. Különösen fontos szempont, hogy a központosított tárolással az adatszívárgás is megelőzhető, az adatok tárolását és hozzáférését pedig szintén egy felelős szervezet biztosítja.

Jelenleg a molekuláris diagnosztika helyspecifikus végzése azt is eredményezi, hogy a leletkiadási, leletátfordulási idők nagyon eltérők a különböző laboratóriumok között, a betegek az esetek jelentős részében nem kapnak eredményt, vagy nem a legmegfelelőbb teszt kerül elvégzésre. A genomikai fejlesztési és akciópontok megegyeznek a 2024-es EU-s országjelentésben nevesített fejlesztési irányokkal is [22]. Ebben 6 olyan kategória került kiemelésre, amelyek esetében az Európai Bizottság azt javasolja, hogy az EU az egészségügyi ágazatban az MI-technológiák fejlesztésének és bevezetésének támogatására összpontosítson. Szükséges az egészségügyi ágazatra irányuló MI továbbfejlesztését és elfogadását támogató szakpolitikai és jogi keret; az e területre irányuló további beruházásokat támogató kezdeményezések;

olyan intézkedések és kezdeményezések, amelyek lehetővé teszik az egészségügyi adatokhoz való hozzáférést, azok felhasználását és cseréjét. Az MI használata céljából fontosak az egészségügyi szakemberek továbbképzésére és az MI fejlesztőinek a jelenlegi klinikai gyakorlatokkal és szükségletekkel kapcsolatos oktatására irányuló kezdeményezések. Ezek mellett az MI egészségügyi ágazatban való felhasználásába vetett bizalom kiépítését célzó intézkedések és a kutatás klinikai gyakorlatba való átültetését támogató folyamatok is elengedhetetlenek.

A teljes folyamat csak egy ún. digitális ökoszisztémában valósulhat meg. Számos EU-s multicentrikus pályázat célja ezeknek a folyamatoknak a tagországok részére történő megismertetése, valamint mind a szakma, mind a döntéshozók felkészítése arra, hogy milyen feltételeknek kell teljesülnie a biztonságos digitális egészségügy bevezetéséhez. Ennek egyik elengedhetetlen feltétele a genetikai adatok megosztására vonatkozó jogszabályok kidolgozása, egy felelős szervezet létrehozása, mely a nemzeti csomópont működését felügyeli és az informatikai hátteret üzemelteti.

ÖSSZEFOGLALÁS

A genetikai diagnosztika és a precíziós onkológia területén hazánk az EU-átlag közelében teljesít. Ez részben annak is

köszönhető, hogy 2020-ban megalakult az Országos Molekuláris Onkoteam, ami koordinálja a nagy költségigényű genetikai vizsgálatok végzését és az eredmények alapján az egyedi méltányossági terápiák engedélyezési folyamatát. A feladatok szabályozottak, a NEAK kezeli a kéréseket, koordinálja a szakértői üléseket. Ezt követően az országban 3 központban érhető el az a technológia, amivel a vizsgálatok költséghatékonyan elvégezhetők.

Ez a hazai gyakorlat unikális az EU-ban, mert a legtöbb uniós tagállamban a precíziós medicina, a komprehenzív genomikai profilozás klinikai kutatás keretén belül valósul meg, és a javasolt kezelések egyedi klinikai vizsgálatok, pl. DRUP-trialek keretén belül történnek. Ezek az esetszámok populációarányosan elmaradnak a hazai tapasztalattól. A komprehenzív genomikai vizsgálatok (WES és WGS) klinikai diagnosztikában történő alkalmazása jelenleg kutatási projektek keretén belül érhető el, intézetünk úttörő a WGS helyének meghatározásában a klinikai munkafolyamatban.

Finanszírozási adatok: A jelen munkát a Nemzeti Laboratóriumok Program (Nemzeti Tumorbólógia Laboratórium – NLP-17), Széchenyi Programiroda (KÁF/331/4/2023) és Genomic Data Infrastructure (GDI, <https://gdi.onemilliongenomes.eu/>) projektek támogatták.

IRODALOM

1. Butz H, Patócs A: Brief summary of the most important molecular genetic methods (PCR, qPCR, microarray, next-generation sequencing, etc.). *Exp Suppl* 111:33-52, 2019
2. Edsjö A, Gisselsson D, Staaf J, et al: Current and emerging sequencing-based tools for precision cancer medicine. *Mol Aspects Med* 96:101250, 2024
3. Tóth E, Küronya Z, Soós E, et al: Application of comprehensive molecular genetic profiling in precision cancer medicine, Hungarian experiences. *Acta Oncol* 16:433-440, 2024
4. Edsjö A, Russnes HG, Lehtiö J, et al: High-throughput molecular assays for inclusion in personalised oncology trials – State-of-the-art and beyond. *J Intern Med* 295:785-803, 2024
5. Van Der Velden DL, Hoes LR, Van Der Wijngaart H, et al: The drug re-discovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 574:127-131, 2019
6. <https://b1mg-project.eu/>
7. <https://gdi.onemilliongenomes.eu>
8. Riba M, Sala C, Culhane AC, et al: The 1+Million Genomes minimal data-set for cancer. *Nat Genet* 56:733-736, 2024
9. Patócs A, Nagy P, Papp J, et al: Cost-effectiveness of genetic testing of endocrine tumor patients using a comprehensive hereditary cancer gene panel. *J Clin Endocrinol Metab* 109:3220-3233, 2024
10. Pálka S, Tőke J, Bozsik A, et al: Whole genome sequencing resolves 10 years diagnostic odyssey in familial myxoma. *Sci Rep* 13:14658, 2023
11. Bozsik A, Butz H, Grolmusz VK, et al: Genome sequencing-based discovery of a novel deep intronic APC pathogenic variant causing exonization. *Eur J Hum Genet* 31:841-845, 2023
12. Horti-Oravec K, Bozsik A, Pócza T, et al: Whole genome sequencing completes the molecular genetic testing workflow of patients with Lynch syndrome. *NPJ Genom Med* 10:5, 2025
13. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/news/genome-europe-project-launched-first-step-towards-european-reference-genome>