



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

OLÁH EDIT

ÚJ KORSZAK A DAGANATOS
BETEGSÉGHAJLAM GENETIKAI
HÁTTERÉNEK MEGISMERÉSÉBEN



Oláh Edit

ÚJ KORSZAK A DAGANATOS BETEGSÉGHAJLAM
GENETIKAI HÁTTERÉNEK MEGISMERÉSÉBEN

Székfoglaló előadások a Magyar Tudományos Akadémián

Oláh Edit

ÚJ KORSZAK A DAGANATOS BETEGSÉGHAJLAM
GENETIKAI HÁTTERÉNEK MEGISMERÉSÉBEN



Magyar Tudományos Akadémia, 2021

Az akadémiai székfoglaló előadás elhangzott 2013. október 16-án.

© Oláh Edit, 2021

© Magyar Tudományos Akadémia, 2021

Magyar Tudományos Akadémia
1051 Budapest, Széchenyi István tér 9.
mta.hu

A Magyar Tudományos Akadémia megbízásából kiadja az MTA Könyvtár és Információs
Központ.

A kiadásért felel: Freund Tamás, az MTA elnöke

Nyelvi lektor: Földes Zsuzsanna

Borítóterv és tördelés: Szabó Éva | avesophia.hu

Borítókép: MTA Székház, Díszterem (Mudra László fotója)

Nyomdai munkálatok: Prime Rate Kft.

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-984-0

ISBN (E-PUB) / (PDF)

DOI 10.36820/szekfoglalo.2021.olah

Minden jog fenntartva!

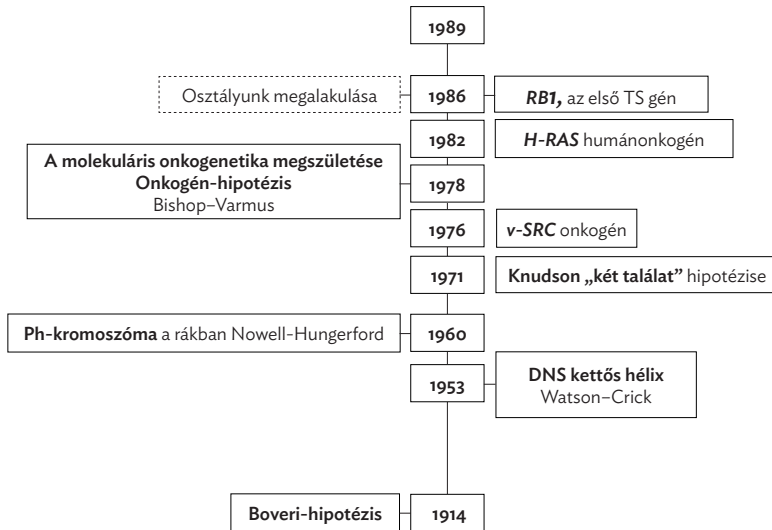
Az előadás a daganatok kialakulásában szerepet játszó génváltozásokat feltáró **molekuláris onkogenetikai** kutatások első évtizedeit tekinti át munkacsoportunk e területen végzett tevékenységének rövid bemutatásával. Kiemelten beszélek a **familiáris és örökletes daganatok kórereditéről**, illetve a daganatos **betegség hajlam** tanulmányozása során született friss eredményeinkről. Az előadás áttekintést ad arról, hogyan hasznosulnak kutatási eredményeink a nagy genetikai rákkockázattal élők kiszűrésére végzett molekuláris genetikai diagnosztikai tevékenységünkben. Bemutatom azt is, hogyan változtatta meg az új genomi technológia (NGS) alkalmazása a kutatásainkat és klinikai genetikai vizsgálataink gyakorlatát.

Először egy rövid tudománytörténeti visszapillantást adok a **daganatképződés genetikai hátterét** igazoló jelentősebb felfedezésekről, amelyek a 20. században és az ezredfordulón születtek (*1-2. ábra*). Ehhez kapcsolódva bemutatom, hogyan indultak el a **molekuláris onkogenetikai kutatások Magyarországon**.

A **molekuláris onkogenetika** kialakulása (a daganatok molekuláris kórereditének tanulmányozása) az 1970-es évek közepére-végére tehető (*1. ábra*). Azt, hogy ennek művelője lehettem, nagyrészt Eckhardt Sándor professzornak köszönhetem, aki 1986-ban – félelmeim ellenére – megbízott a molekuláris biológiai csoportunkból megalapított Molekuláris Genetikai Osztály vezetésével. Ekkor a **molekuláris biológiai forradalom** közepén voltunk, három évtizeddel túl a DNS-szerkezet megismerésén. A genetikai tényezőknek a daganatok kialakulásában ekkor még nem tulajdonítottak nagy jelentőséget. Általánosan elfogadott volt az a nézet, hogy a daganatok kialakulásában a környezeti-életmódbeli hatások a meghatározóak (ami igaz is, gondoljunk csak a dohányzással összefüggő 17 különféle daganatos megbetegedésre).

A daganatok klonális eredetét és kialakulásuk többlépcsős modelljét ugyan széles körben elfogadták, de annak bizonyítékát, hogy az egyes „lépcsőfokok” mögött **daganatkeltő gének** (a genom megváltozott génjei) állnak, e gének felfedezése szolgáltatta. John Michael Bishop és Harold Varmus amerikai virológusok daganatkeltő vírusokban fedezték fel az első onkogéneket (*v-SRC*) (Stehelin et al. 1976), bizonyítva, hogy azok eredetileg a gazdasejt protoonko-

génjeiből származnak (c-SRC). 1989-ben „a retrovirális onkogének sejtjes eredetének felfedezéséért” elnyerték az orvostudományi Nobel-díjat.



1. ábra: A genetika és a daganatos betegségek (1914–1989)

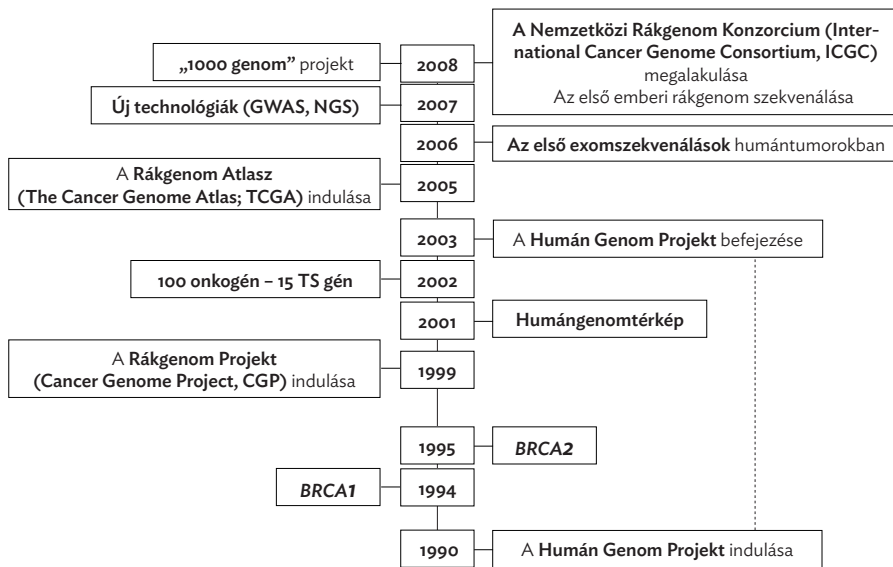
Nem sokkal később a daganatképződéssel kapcsolatban a fehérjét kódoló gének két nagy csoportját lehetett megkülönböztetni: a daganatokban túlműködő onkogéneket és a kieső vagy alulműködő tumorszuppresszor géneket. Az első humánogént (*H-RAS*) négy évvel az osztályunk megalapítása előtt fedezték fel emberi hólyagrákból kialakított sejtenyészetben, az első tumorszuppresszor gént (*RB1*) 1986-ban azonosították a familiáris és sporadikus előfordulású retinoblastoma (szemdaganat) tanulmányozásával. Elérkezett az idő a korábbi citogenetikai vizsgálatainkban látott kromoszómaváltozások (Oláh–Weber 1979; Oláh et al. 1983) mögött álló génváltozások feltárására.

Az 1980-as években kezdtem meg **molekuláris onkogenetikai kutatásaimat** Magyarországon a **daganatkeltő gének (onkogének, tumorszuppresszor gének)** tanulmányozásával. Az új molekuláris biológiai módszerekkel először az akkor ismert nyolc onkogén kifejeződését (mRNS-expresszióját) és DNS-szintű változásait elemeztük daganatsejtenyészetekben.

A „belépőjegyet” a nemzetközi színtérre az akkori kutatási projektjeim molekuláris szintű tematikai kiterjesztésével nyert eredmények jelentették. A daganatos sejtszaporodás egyik kulcszímének gátlásával differenciálódásra (hemoglobintermelésre) bírt, leukémiás betegből származó sejtek onkogén-kifejeződésének és anyagcsere-mintázatának tanulmányozásával – több munkacsoport nagyszerű együttműködésével – új összefüggéseket tártunk fel a sejt-differenciálódás molekuláris szabályozó folyamatairól (Oláh et al. 1988). További kísérletsorozattal sikerült igazolni munkahipotézisünk helyességét, miszerint a daganatok kialakulásában meghatározó szerepű **onkogének kifejeződésének gátlásával a malignus fenotípus visszaszorítható**, amivel **új daganatterápiás irányzat lehetőségére** hívtuk fel a figyelmet. A daganatok onkogén-kifejeződési mintázatának meghatározása, a génexpresszió szabályozása és terápiás célú befolyásolása munkacsoportunk egyik legeredményesebb területének bizonyult. Utóbbi kutatásainkban a purin- és a pirimidin-anyagcsere „kulcszímek” gátló, új daganatellenes gyógyszerek, vírusellenes készítmények és természetes hatóanyagok, pl. flavonoidok molekuláris hatásait tanulmányoztuk (Oláh et al. 1990a; 1990b; 1996; Csókay et al. 1997; Bozsik et al. 2007; Kökény et al. 2009). 1990-ben kezdtük meg az onkogének és a tumorszuppresszor gének szomatikus károsodásainak feltárását különböző **emberi tumorszövetekben** (emlő-, petefészek-, here-, tüdő- és csontrák) (Csókay et al. 1993; Papp et al. 1996; Sztán et al. 1997; Van der Looij et al. 2001; Forgács et al. 2001).

A **genomi korszak** (1990–2003) kezdetét a Humán Genom Projekt (Human Genome Project, HGP) indulása, végét a HGP hivatalos zárása jelzi (bár az emberi genomszekvencia első változatának elkészültét már 2000-ben bejelentették). Az 1990-es évek első fele a HGP-hez kapcsolódó „génvadászat” időszaka. A daganatkeltő gének százait ismertük meg, köztük számos rizikógén. Az orvostudományban mérföldkőnek számít – öröklött meghibásodásuk esetén – az örökletes emlő- és petefészekrák-szindróma daganataira hajlamosító *BRCA1*, majd a *BRCA2* gének felfedezése (ezekről még részletesen lesz szó). A genomi korszakban elért eredményeimet 2007-ben mint friss levelező tag „A molekuláris genetika helye az onkológiában” című székfoglaló előadásomban foglaltam össze.

Az **elmúlt évtizedben**, a 2003-tól számított **posztgenomi korszakban** a daganatos betegségek genetikai (genomikai) alapjainak megértésében óriási jelentőségű tudományos felfedezések születtek (2. ábra). Ez sok ezer kutató áldozatos munkájának, a Humán Genom Projekt sikeres befejezésének, új technológiáknak és a bioinformatika fejlődésének köszönhető. Beindultak az első „rákgenomprojektek” a daganatsejtek kóroki (*driver*) mutációinak leírására és a genomikai-transzkriptomikai-epigenomikai, illetve proteomikai jellemzők feltárására ötvenféle daganatban és klinikailag releváns molekuláris alcsoportjaikban. 2008-ban szekvenálták az első rákgenomot. Kiemelendő az évtized második felében kifejlesztett két új genomelemző technológia: a GWAS (genomszintű asszociációs vizsgálatok), illetőleg az NGS (új generációs szekvenálás).



2. ábra: A genetika és a daganatos betegségek (1990–2008)

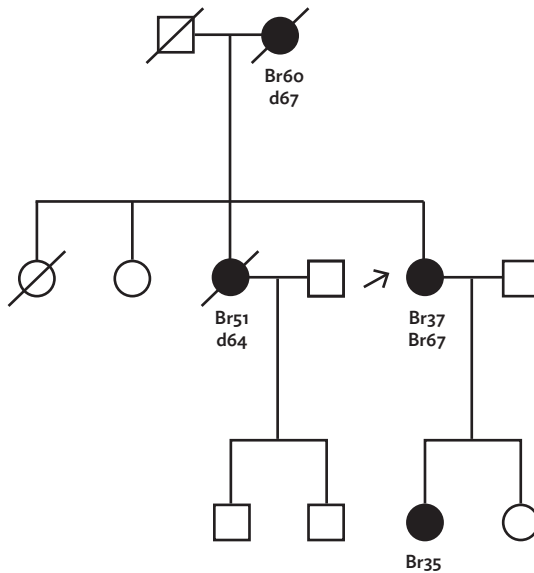
Az ezredfordulóra egyértelművé vált, hogy **a sejtek szintjén a rák genetikai betegség**, amelynek fő hajtóerejét a sejtekben felhalmozódó genetikai változások, elsősorban **mutációk** adják (ezek a DNS bázissorrendjének rögzült, az utódsejteknek átadott megváltozásai). A **daganatkeltő gének** a humán genom kóroki mutációt hordozó génjei, mutációik révén a daganatképződés oki tényezői.

Az ún. **vezető (driver) mutációk** közvetlenül vagy közvetve szelektív növekedési előnyt biztosítanak annak a sejtnek, amelyben kialakulnak. A daganatképződés szempontjából meghatározó mutációk következtében a malignus tumor kifejlődése a normális testi (szomatikus) sejtből az egyéni élet alatt történik, és csak bizonyos szöveti sejteket érint (pl. emlő vagy bélrendszer). A kialakult daganatsejtek genomja, a **rákgenom** (szomatikus genom) egyre jobban eltér az öröklött/veleszületett genomtól (amely a beteg egészséges szöveteiben, pl. vérből nyert DNS-ben vizsgálható). Ritka esetekben, már az **öröklött genom** valamelyik génje is tartalmazza az ivarsejtet (a csírvonalon) átörökített káros mutációt, amely így az utód minden sejtjében jelen van. Ezek a **hajlamosító gének (rizikógének)** a daganatos **betegség-hajlam/fogékonyság** öröklött genetikai tényezői, amelyek a familiáris halmozódást mutató **örökletes daganatok** kialakulásáért okolhatók (3. ábra). Azonban ezeknél is további genetikai változások szükségesek ahhoz, hogy daganat alakuljon ki.

Az örökletes daganatok a **daganatszindrómák** jellegzetes daganatai. Ezeket és rizikógénjeiket – a familiáris retinoblastoma és a Li-Fraumeni-szindróma-gének (*RBI*, *TP53*) kivételével – az 1990-es évektől ismertük meg (Oláh 1999). Jelenleg harminc körüli örökletes daganatszindrómáról tudunk, amelyeket három onkogén kivételével tumorszuppresszor gének öröklött meghibásodásai okoznak. Ezek többségében nagy áthatolóképességű hajlamosító gének, amelyek autoszomális domináns öröklésmentet mutatnak. Eszerint a génhibát hordozó szülő a mutáns és az ép (vad) génjét egyaránt 50-50%-os valószínűséggel örökítheti tovább a következő generációba.

A világszerte tömeges előfordulású **rosszindulatú daganatos megbetegedéseknek csak töredéke örökletes megbetegedés** (pl. a nők leggyakoribb daganatos megbetegedése, az emlőrák esetében ez az érték 10% alatt van). Ritka előfordulásuk ellenére az örökletes daganatszindrómák rizikógénjeinek felfedezése nemcsak a nagy genetikai kockázattal élők kiszűrését tette lehetővé, ezáltal az érintett családok egészségügyi ellátását változtatta meg nagymértékben, hanem a daganatok **molekuláris szabályozó útvonalainak** megismeréséhez is (4. ábra) hozzájárult. A daganatkeltő gének driver mutációi elsődlegesen a sejtszaporodás és a sejtvesztés (apoptózis) egyensúlyát szabályozó genetikai

útvonalak (**jelpályák**) megzavarásával vesznek részt a daganatok kialakulásában (Oláh et al. 2006). A rákgenomok sokszor ijesztőek (az emlő- és vastagbélrákokban 50–80 mutáció sem ritka), de még a rákgenomban is működik – igaz mutált formában – a viszonylag kisszámú genetikai útvonal génjeinek, géntermékeinek roppant bonyolult hálózata.



3. ábra: Emlőrák halmozódása a családban

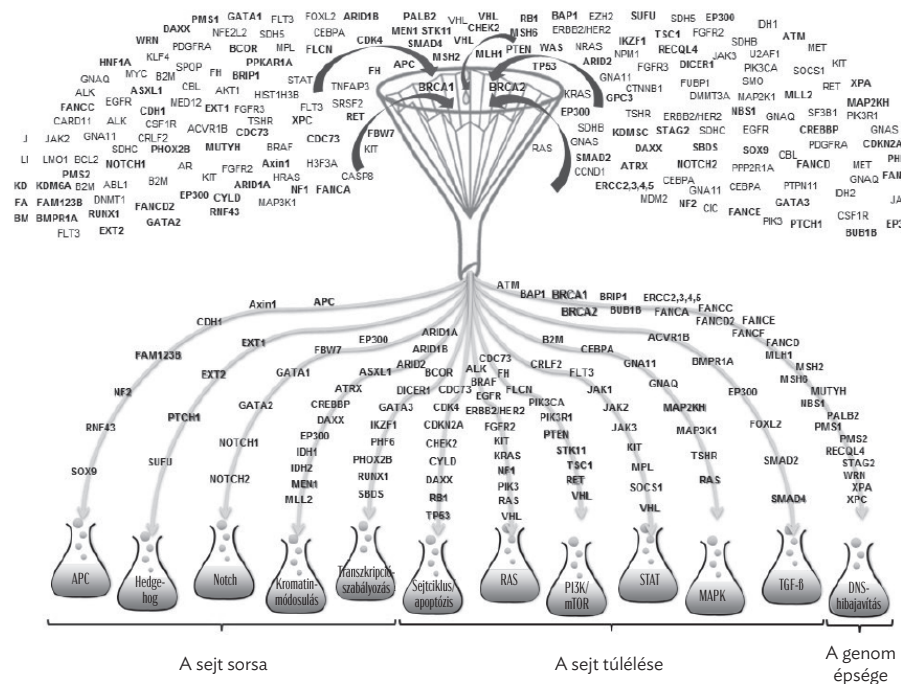
Jelmagyarázat: **Br** – az emlőrákos beteg a megbetegedés életkorával; **d** – a halálozás életkora; nyíl – a családban elsőként vizsgált személy; kör – nő; négyzet – férfi; áthúzás – elhalálozott személy

A következőkben az **örökletes daganatok** (elsősorban a női és férfiemlőrák, a petefészekrák és a vastagbélrák) **molekuláris genetikai (genomi) kórereditének** feltárásában elért legjelentősebb nemzetközi kutatási eredményekről beszélünk (utalva saját eredményeinkre is).

Fontos megjegyeznünk, hogy a szülők ivarsejtjeivel a **daganatos betegségek nem örökölhetők**, „csak” a rizikógén-mutációk jelenléte miatti fokozott **betegség hajlam**.

Minden okunk megvan rá, hogy a **BRCA1 és BRCA2 (BRCA1/2) gének** – közel 20 évvel a felfedezésük után is – uralják az emlőrák-genetikát. A **BRCA**-tumorkok fiatal életkorban támadják meg a nőket, agresszívok, az életet fenyegetik, gyakran három vagy négy nőt is sújt a betegség a családban (3. ábra). De nézzük az előzményeket!

1990-ben **Mary-Clair King** amerikai genetikus és munkatársai – nagy kockázatú emlőrákos családokon tett korszakos felfedezése a 17-es kromoszóma hosszú karjára lokalizálta az első „emlőrákgén”-t (Hall et al. 1990), amelyet **BRCA1**-nek (BReast CAncer type 1) neveztek el. A **BRCA1** gén természetesen az emberi genom része, amelynek ritkán előforduló öröklött variánsairól feltételezték, hogy – egyes családokban – fokozzák az emlőrák kialakulásának kockázatát. Példátlan nagy erővel és éles nemzetközi versenyben indultak meg a kutatások a gén felfedezésére.



4. ábra: Daganatkeltő gének a molekuláris szabályozó útvonalakon

1992-ben egy sikeres pályázatomban köszönhetően a régióból elsőként csatlakozhattam az Emlőrák Konzorcium (Breast Cancer Linkage Consortium, BCLC; ma: Breast Cancer Association Consortium, BCAC) keretében EU-támogatással már megkezdett **új molekuláris onkogenetikai kutatásokhoz**, amelyek célja az emlőrák örökletes és szerzett formáiért felelős genetikai változások feltárása volt. Részt vettem az emlőrákos családok vér- és tumorszövetekből nyert DNS-minták genetikai elemzésében, amelynek fő célja a *BRCA1* gén kromoszomális helyének pontos meghatározása, majd klónozása volt. Ebben a mormon emlőrákos családokkal dolgozó amerikai csoport néhány hónappal megelőzött bennünket (Miki et al. 1994). A *BRCA2* gént egy évvel később fedezték fel a 13-as kromoszóma hosszú karján (Wooster et al. 1995). Ezzel megnyílt az út a ***BRCA1/2* gének kóroki mutációinak** feltárása előtt. A korai kutatások eredményeiből már megtudtuk, hogy a *BRCA* tumorszuppresszor gének a kettős szálú törések javításában vesznek részt. A daganatképződés szempontjából ez a legfontosabb hibajavítási mechanizmus, mert kettősszál-törések nemcsak külső károsító hatásokra alakulhatnak ki, hanem a sejt genetikai állományának hibás másolódása következtében is. A hibajavítás elmaradásának következménye, hogy az utódsejtekbe hibás gének kerülnek.

A *BRCA1/2* gének csíravonalas (apai vagy anyai ivarsejttel öröklött) mutációi az **örökletes emlő- és petefészekrák-szindróma (HBOC)** daganataira hajlamosítanak. A HBOC jellemzői: az emlőrák és/vagy petefészekrák halmozott előfordulása a család egyik ágán több generációt érintve. Az örökletes emlőrák általában fiatal korban alakul ki, sőt generációnként egyre fiatalabb korban történik a megbetegedés. A betegség gyakran többgócú, kétoldali, vagy több elsődleges daganatra hajlamosíthat. Jóval ritkábban, de férfiemlőrák, prosztatarák, hasnyálmirigyrák és néha más daganat is kialakulhat. Ezeket már a korai konzorciumi vizsgálatokkal azonosítottuk (Thompson et al. 2002). A mutáció átörökítésének valószínűsége az utódnemzedékbe 50%.

A legtöbb esetben az örökletes és a szomatikus megbetegedések tumorspektruma azonos. A *BRCA* gének mutációi a tumorszövetben (szomatikus szinten) azonban ritkán figyelhetők meg, különösen emlőrákos esetekben.

Feltételeztük, hogy a szomatikus működés zavaraiért **RNS-szintű változások** lehetnek felelősek. A PhD-képzéshez kapcsolódó vizsgálatokat nem részletezem, de a *BRCA1* gén kifejeződésének tanulmányozásával nyert eredményeink alapján felvetettük az RNS-érés szerepét az emlőrákok kialakulásában, és elemeztük a „csendes” helyeket a transzkripció folyamatában (Orbán–Oláh 2001a; 2001b; 2003).

Kutatómunkám fókuszában a *BRCA1/2* gének felfedezése óta a Magyarországon előforduló variánsaikhoz köthető daganatos megbetegedések feltárása és elemzése áll:

1. Az első *BRCA*-publikációink a gének felfedezése után néhány hónappal jelentek meg. Magyarországi nagy kockázatú **emlő- és petefészekrákos családokban** azonosítottuk a ***BRCA1*- és *BRCA2*-mutációk spektrumát** és az első kettős *BRCA*-mutációt hordozó esetet (Ramus et al. 1997a; 1997b). Már az első elemzésekkel kirajzolódtak a mutációs **forró pontok**, ahol gyakoribb a gének meghibásodása. Ezek a *BRCA1* gén 5382insC, 300T>G és 185delAG mutációi, illetve a *BRCA2* gén 9326insA és 6174delT mutációi voltak. Haplotípus-elemzésekkel azonosítottuk a *BRCA* gének „alapító” mutációit, és meghatároztuk azok „életkorát” (Neuhausen et al. 1998).
2. 1997-ben a kezdeményezésemre megalakult **Közép- és Kelet-európai Rákgenetikai Hálózat** hét országában segítettem a *BRCA*-vizsgálatok bevezetését. Elsőként publikáltuk az **emlő- és petefészekrákos családok** megbetegedéseiért felelős, az egyes országokra jellemző mutációs mintázatokat (Papp et al. 1999; Csókay et al. 1999a; Van der Looij et al. 2000b).
3. Családtörténetre nem válogatott **emlő- és petefészekrákos csoportokban** elemeztük a magyarországi családok öt „alapító” *BRCA1/2*-mutációjának előfordulási gyakoriságát, és azt találtuk, hogy ezek az összes (500+90) vizsgált eset 3,6%-át magyarázzák meg (Van der Looij et al. 2000a). A *BRCA1* gén 5382insC és 300T>G mutációi voltak a leggyakoribbak (7/18 és 9/18 mutáció). A *BRCA1* 185delAG és a magyar származásúakra jellemző *BRCA2* 9326insA mutáció csak 1-1 esetben volt

megfigyelhető, az askenázi zsidó származásúak ősi *BRCA2* 6174delT mutációja ebben a betegcsoportban nem volt kimutatható. Magyarországon az összes emlőrákos megbetegedés mintegy 7%-a, az összes petefészekrákos megbetegedés 14%-a lehet a *BRCA* gének csírvonalon öröklött mutációinak következménye. Későbbi, több ezer betegen végzett vizsgálataink megerősítették e korai megfigyeléseket.

4. Kimutattuk, hogy a **férfiemlőrák** európai halálzási listáját vezető magyarországi megbetegedések több mint 20%-a a *BRCA2* gén öröklött mutációinak következménye (Csókay et al. 1999b).

A fenti, korai eredményeink felhasználhatóak voltak a veleszületett *BRCA1*-vagy *BRCA2*-mutációt **hordozókban** az **élettartamra** számított **rákkockázati** értékek első meghatározására (Antoniou et al. 2003). Eszerint a daganatos populációkon mért rizikó lényegesen alacsonyabb, mint a daganatos családok kockázati értékei: emlőrákra 56 vs. 87%, petefészekrákra 27 vs. 44%, de ezek még sokszorosát jelentik a népesség szintjén mért kockázatnak (női emlőrák: 10%, petefészekrák: <2%, férfiemlőrák: 0,1%). Hozzájárultunk a BOADICEA modell kifejlesztéséhez, amely génvizsgálat nélkül is jelzi a hibás *BRCA* gének jelenlétét (Antoniou et al. 2008).

Az elmúlt közel két évtizedben 9000 feletti *BRCA1/2*-génvizsgálatot végeztünk, közel **1000 patogén génvariánst** azonosítottunk (kis deléciókat/inzerciókat, splice variánsokat és nagy genomi átrendeződéseket). A betegminták és a genetikai-klinikai, illetve epidemiológiai adatok rohamos bővülésével lehetőség nyílik a *BRCA1/2* gének veleszületett mutációival kapcsolatos rákkockázat egyre pontosabb meghatározására. Széles körű nemzetközi összefogásban jelenleg is fontos kutatások zajlanak.

Az elmúlt évtizedben további „emlőrákgének”-et ismertünk meg. Mielőtt ezekről szövegeznénk, foglalkozzunk a familiáris és örökletes emlőrákokkal. Az emlőrák a nők leggyakoribb daganatos betegsége. Túlnyomó többségük sporadikus előfordulása, az összes emlőrákos megbetegedés mintegy 15%-a fordul elő emlőrákos családokban. A legjelentősebb hajlamossító gének, a *BRCA1* és a *BRCA2* gén patogén variánsaival a **familiáris rákkockázat** mintegy 10%-a

magyarázható, tehát megerősíthetjük, hogy az emlőrákok túlnyomó többsége nem az öröklötten hibás *BRCA* gének miatt alakul ki. A HBOC mellett megismertünk néhány további emlőrákszindrómát és nagy kockázatú rizikógéneket, de ezek a populáció szintjén rendkívül ritkán fordulnak elő (pl. a p53 fehérjét kódoló *TP53* gén öröklötten mutáns variánsa a Li-Fraumeni-szindrómában 500 000-ból egy újszülöttet érint), tehát a familiáris emlőrákok kialakulásában a szerepük messze 1% alatti. A *BRCA1/2* génekhez hasonló jelentőségű rizikógén felfedezése már nem várható.

Az utóbbi években kezd feltárulni előttünk az **örökletes emlőrák (és az emlőrákhajlam) roppant bonyolult szerkezete**. Kockázatuk és a népességbeli gyakoriságuk alapján a rákkockázat kialakításában részt vevő génvariánsok spektruma a néhány nagyon ritka, de igen magas kockázatot közvetítő variánstól (pl. *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*) a gyakori, de önmagában alacsony kockázatú variánsokig terjed. A gyakoribb, de csak mérsékelten kockázattal növelő „emlőrákgén”-variánsok a familiáris emlőrákkockázat mintegy 2-5%-áért felelhetnek. Kiderült, hogy a *BRCA* gének tíz másik génnel együtt a *FANC-*BRCA** útvonalon fejtik ki hibajavító és a genom épségét megőrző (tumorszuppresszor) hatásukat. Az ismert, gyakori előfordulását, de egyenként kis kockázatú variánsok (többnyire SNP-k, az egyes nukleotidokat érintő polimorfizmusok) a familiáris emlőrákkockázat mintegy 18%-át magyarázzák meg. Jelenleg tehát az emlőrákos családok nem egészen felében ismerjük a genetikai kockázati tényezőket. Az új genotipizálási módszerek (GWAS, NGS) alkalmazásától várjuk a **hiányzó genetikai örökség** feltárását.

A genom szintű asszociációs vizsgálatokkal (**GWAS**) már több tucat, emlőrákra hajlamosító lokuszt sikerült azonosítani. A genetikai elemzések arra utalnak, hogy **az emlőrák sokgénés betegség**, amelyben a népesség szintjén gyakori, de önmagukban kis klinikai hatású variánsok ezrei vehetnek részt. Ezeknek és az emlőrákhajlam bonyolult felépítésének megismerésére nagy mintaszámra és hatalmas adatbázis (big data) kifejlesztésére van szükség (a konzorciumok jelenlegi 300 000-es beteg- és ugyanennyi kontrollesetűnek minimum a duplájára kell gondolni). A nemzetközi GWAS-kutatások célja (1) új hajlamosító lokuszok felfedezése révén az emlőrák és az emlőrákalcsoportok

etiológiájáról meglévő tudás fejlesztése; (2) új kockázati modellek kifejlesztése, amelyek az ismert rizikótényezők mellett tartalmazzák a sokgénés rákkockázati értékeket (PRS) az egyéni (*personalized*) rákkockázat felmérésében; végül (3) új lokuszok megismerése az emlőrákprognózis, a hosszú távú túlélés, a kezelések-re adott válasz és a második emlőrák vonatkozásában.

Saját kutatásaim jelen célkitűzéseit és kereteit évtizedek óta fennálló, élő **nemzetközi konzorciális együttműködések/projektek** és hazai pályázatok tematikája határozta meg, amelyek célja új genetikai rizikótényezők genomszintű feltárása mellett a *BRCA1/2*-mutációt hordozók rákkockázatát meghatározó és módosító genetikai és nem genetikai tényezők feltárása, valamint a kutatási eredmények azonnali hasznosítása a rutin molekuláris genetikai (rákhajlam-) diagnosztikában. Vezetésemmel az Országos Onkológiai Intézet (OOI) multidiszciplináris munkacsoportja (HUNBOCS) 1993 óta vesz részt az emlőrák/petefészekrák genetikai hátterét tanulmányozó nemzetközi konzorciális együttműködésekben. Kiemelhető a 2005-ben alakult CIMBA konzorcium (The Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*), amelynek tagjai a világ ötven országából szerveződtek új, a rákkockázatot módosító genetikai változások felfedezésére a patogén *BRCA1*- vagy *BRCA2*-mutációt hordozó beteg személyekben és egészséges családtagjaikban. A CIMBA-adatbázis jelenleg 30 000 feletti női és férfi-*BRCA1/2*-mutációt hordozó személy adatait tartalmazza, köztük a közel 1000 magyarországi mutációt hordozó személy genetikai-klinikai és patológiai adataival (és DNS-mintájával). Megjelentek az első rangos közlemények. Most csak egyetlen megakonzorciumi együttműködésről beszélek, amely három hormonálisan szabályozott daganat (emlő-, petefészek- és prosztatarák) genetikai és környezeti alapjainak tanulmányozására alakult konzorcium eredményeit foglalja össze 200 000 beteg és kontroll genotípusának (210 000 feletti SNP) elemzésével. A vizsgálat hetven új hajlamosító lokuszt tárt fel, megkezdődött a **sokgénés emlő- és petefészekrák-hajlam** elemzése a daganatok **alcsoportjaiban** is. A konzorcium friss eredményeit a *Nature Genetics* 2013. áprilisi számában publikáltuk (Bojesen et al. 2013). Jelentős felfedezés a **közös rák-hajlamrégiók azonosítása** a három hormonálisan szabályozott daganat több kromoszómarégiójára vonatkozóan. Az 5-ös kromoszóma *TERT*-lokuszában

megismertünk több variánst, amelyek önállóan is befolyásolhatják az emlőrák és a petefészekrák kockázatát. A *TERT* (telomeráz) gén a sejtöregedés génje. A kromoszómavégek minden sejtosztódással rövidülnek, ami végül a sejt pusztulásához vezet. A daganatsejtek képesek a kromoszómavégek visszaépítésére, ezáltal a korlátlan szaporodási képesség megszerzésére. A *BRCA1/2*-mutációt hordozókban nem egyértelmű az összefüggés a telomer hossza és a betegségek között. A magyar *BRCA1*-minták vonatkozásában azonban érdekes megfigyelés, hogy az rs10069690 *TERT*-variáns esetében nem a megváltozott hosszúságú telomer okozza a rákkockázatot emlőrákra és invazív petefészekrákra, hanem a génelcsendesítés és a csonka splice-variánsok kialakulása.

Az **új generációs szekvenálás (NGS)** technológiája a genomikai kutatásokban és a genetikai kockázatot felmérő klinikai genetikai tesztekben is viharos sebességgel váltja fel a korábbi szekvenálási eljárásokat. A DNS-szekvenálás (a nukleotidsorrend meghatározása) hagyományos módja a Sanger-féle szekvenációelemzés, amely az 1990-es években radioaktív izotópot felhasználó, manuális módszer volt. A *BRCA1* és a *BRCA2* gének kóroki mutációinak feltárása nem mindennapi feladatnak bizonyult, hiszen a humán genom két óriási génjét „betűnként” kellett elolvasnunk, mivel a mutációk a két gén összes kódoló szekvenciájában, bárhol előfordulhatnak. Az új generációs szekvenáló (NGS) készülékek, amelyek 2008-tól kerültek kereskedelmi forgalomba, néhány éve még elképzelhetetlen mértékben megnövelték a DNS-szekvenációelemzésének hatékonyságát. Az NGS egyszerűbbé, gyorsabbá és olcsóbbá tette a DNS-vizsgálatot. Sok gén és sok személy egyidejű vizsgálata lehetséges. Ugyanakkor a szekvenálási kapacitás gyors bővülése mellett a genetikai variánsok klinikai hasznosságának értelmezése rendkívül nagy kihívás még a nemzetközi vizsgálatainkban is. Különösen gyakran szembesülünk ezzel a problémával az ún. *missense* mutációk kapcsán, amikor a nukleotidváltozás egyetlen aminosavat változtat meg, és nem ítéltető meg a variáns klinikai hatása. Ezt a variáns csoportot angol rövidítéssel VUS-nak hívjuk (*Variants of Unknown Significance*).

A betegségek (köztük a daganatok) genetikai alapjait kutató „1000 genom” projekt referencia-adatbázisa szekvenciavariánsainak túlnyomó többsége SNP (84/88 millió). A **variánsoknak kevesebb mint 10%-a** az ún. indel (inszerció/

deláció) vagy nagyobb szakaszokat érintő kópiaszám-változás (*copy number variation*, CNV), amelyek között kereshetők a **daganatok ritka előfordulású, patogén variánsai**. Az adatbázis szekvenciavariánsainak több mint fele VUS, amelyek klinikai hatása jelenleg még nem ítélfelhető meg.

Három NGS-platformmal van tapasztalatunk. A 454 jelzésű (később Titanium FLX) piroszekvenáló 2010-ben került az Országos Onkológiai Intézetbe. 2013 júniusától pedig a laboratóriumi diagnosztikai célra kifejlesztett MiSeq (Illumina) NGS-készüléket – Magyarországon elsőként – az osztályunkon helyezték üzembe. Mindkét platformon a magyarországi emlőrákos családokban azonosított **BRCA1/2-mutációk** kimutathatóságát elemeztük, ami már a klinikai alkalmazás irányába mutat. A MiSeq NGS-platform a MiSeq Reporter értékelőprogrammal kiválóan használható 96 betegminta egyidejű vizsgálatára.

Az NGS technológia **saját kutatási célú felhasználása a BRCA1/2-mutációra negatív emlőrákos családokban, fiatalkori emlőrák-, férfiemlőrák- és kontrollesekben** kezdődött meg a „hiányzó genetikai örökség” feltárására a Debreceni Egyetem Genomikai Központjában lévő Illumina HiSeq NGS-platformon. A debreceni kollégákkal több száz gén és nem kódoló RNS (mikro-RNS) szekvenciaváltozásait tanulmányoztuk, az eredmények értékelése még folyamatban van:

Az örökletes daganatok/rákhajlam molekuláris diagnosztikája

A molekuláris diagnosztikai vizsgálat célja a nagy genetikai kockázattal élő (a rizikógének patogén mutációit hordozó) egyének kiszűrése, ezzel az érintett betegek egyéni gondozásának, a betegség korai felismerésének, esetleg megelőzésének és a terápiás döntéshozatalnak az elősegítése. A többszintű genetikai tanácsadás keretében végezhető vizsgálat körülményeit szigorú nemzetközi szakmai előírások/ajánlások határozzák meg. Kiemelt szempont, hogy egészségügyi genetikai teszteket olyan személyeken végezzünk, akiknél az egyéni vagy a családi kórtörténet felveti egy nagy kockázatú rizikógén jelenlétének gyanúját. Ilyen esetek: a daganatszindróma rizikógénjeire jellemző megbetegedések többgenerációs halmozódása a családban, a sporadikus esetekkel ösz-

szevetve a fiatalabb korban kialakuló betegség, páros szervek esetén kétoldali daganat. Patológiai adatok is utalhatnak rizikógén jelenlétére (Lakhani et al. 2005), mivel korábban a *BRCA1*-hez köthető emlőrákokat a transzkriptomikai kutatásokkal azonosított „bazális” molekuláris alcsoportba sorolták (Sørlie et al. 2001). Ezekre bizonyos citokeratin fehérjék jelenléte mellett a jellegzetes „tripla negatív” receptorstátusz utal (az ösztrogénreceptor, a progesteronreceptor és a HER2 növekedési faktor receptor negativitása). **Az egyéni rákkockázat diagnosztikája tehát a genetikai, klinikai és patológiai adatok együttes figyelembevételével történik.**

Az **Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztálya** a molekuláris genetikai **(rákhajlam-)diagnosztika hazai és nemzetközi központi vizsgáló helye**. 1995-től közel 10 000 génvizsgálatot végeztünk, ezek többsége (mintegy 9000 eset) *BRCA*-teszt volt. Familiárisan halmozódó és fiatalkori daganatos megbetegedésekben (örökletes női és férfi emlőrákra, petefészekrákra és vastagbélrákra gyanús esetekben) elemeztük a rizikogének mutációs státuszát. A vizsgált gének: *BRCA1* és *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1* stb.

Az NGS klinikai alkalmazását is megkezdtük a *BRCA* gének mutációs státuszának meghatározására. Nem lakossági szűrést végzünk, hanem szakorvosi beutalóval ellátott betegeknél kezdjük meg a család vizsgálatát, akiknél az egyéni és familiáris kórtörténet felveti a nagy genetikai rákkockázat (mutációhordozás) gyanúját. Napjainkban a teszt eredménye már jelentősen befolyásolja a nagy genetikai rizikóval élő betegek (és családtagjaik) ellátását, ami **multidiszciplináris együttműködésben** történik. Például a pozitív/negatív *BRCA*-mutációs státusz befolyásolhatja a sebészeti beavatkozás típusát (radikális vagy szervmegtartó műtét). Tudjuk azt is, hogy a *BRCA1/2*-mutáció-hordozók a platinaszármazékokra a legérzékenyebbek, mert azok kétszálú DNS-töréseket okoznak, amelyeket csak az ép *BRCA1/2* képes javítani. Kialakulóban van a másik hibajavító enzimre, az ún. poli(ADP-ribóz)-polimerázra (PARP) tervezett inhibitorok alkalmazása, abból a megfigyelésből kiindulva, hogy egy hibajavító rendszer öröklött meghibásodása (pl. *BRCA2*-génmutáció) esetén nagyobb eséllyel pusztíthatjuk el a daganatsejteket, ha egy másik hibajavító rend-

szert is blokkolunk (a „szintetikus letalitás” jelensége) (Helleday 2011; Bryant et al. 2005).

Az új generációs szekvenálás (NGS) technológiájának bevezetése a rák-hajlam diagnosztikai célú DNS-szekvencia-elemzésének hatékonyságát is elképzelhetetlen mértékben megnövelte. Ennek jellemzésére szolgáljon a saját tapasztalatunk. Száz beteg *BRCA*-vizsgálatának elvégzéséhez, az eredmény kiadásához húsz évvel ezelőtt egy évre volt szükség, ma az új NGS-technológiával ez két hét alatt kivitelezhető. Ugyanakkor komoly erkölcsi dilemmával állunk szemben – különösen a sok száz génváltozást kimutató génpanelek vonatkozásában –, mivel a genetikai vizsgálat eredménye nem szükségszerűen eredményez jobb klinikai ellátást. Emiatt és a szükségtelen „preventív” műtéti beavatkozások elkerülésére egyelőre a nagy génpanelek szekvenálásával szemben előnyben részesítjük a célzott szekvenálásokat, ezeket is hozzáértő multidiszciplináris klinikai kockázatfelmérés keretében, hogy a nagy genetikai kockázatu személyek/családok egészségügyi ellátását biztosítani lehessen.

Az örökletes vastagbél/végbél szindrómák molekuláris diagnosztikája és az új Lynch-szindróma-rizikógén, az *EPCAM* (korábbi nevén *TACSTD1*) felfedezése

Az örökletes vastag- és végbélrákszindrómák két csoportját különböztethetjük meg. Az egyik csoport polipózis talaján alakul ki. Legismertebb képviselője a familiáris adenomatózus polipózis (FAP), amelyben az *APC* gén öröklött meghibásodása miatt polipok százai, ezrei borítják a vastagbelet. Megelőző műtét nélkül a mutációhordozókban 40 éves koruk előtt kialakul a vastagbél- és/vagy a végbélrák. Az FAP-családok első hazai komprehenzív szekvenálási és genomi elemzése folyamatban van. A többféle daganatos megbetegedésre hajlamosító Peutz-Jeghers-szindróma-rizikógén (*STK11*, másik nevén *LKB1*) öröklött mutációja valamennyi érintett családban kimutatható volt (Papp et al. 2010).

A másik csoportba sorolható a nem polipózis talaján kialakuló örökletes vastagbélrák-szindróma (angol rövidítéssel HNPCC) vagy másik nevén Lynch-szindróma. Mindkét csoport rizikógénjeit az 1990-es években ismertük

meg. Elvégeztük átfogó elemzésüket, majd a magyarországi mutációs mintázatokot publikáltuk (Papp et al. 2007).

Az előadás a **HNPCC/Lynch-szindróma** kapcsán **munkacsoportunknak az elmúlt öt évben tett legjelentősebb felfedezésének** bemutatására szorítkozik. A szindrómát száz éve írta le Aldred Scott Warthin amerikai orvos, ötven évvel később Henry Lynch újra felfedezte, ezért elterjedt a Lynch-szindróma megjelölés is. A szindróma örökletes megbetegedéseit ugyancsak hibajavító gének öröklött meghibásodása okozza, de míg a *BRCA1/2* gének a DNS kettős szálait javítják, ezek a gének, amikor épek, a téves (*mismatch*) bázispárokat javítják. Öröklött meghibásodásuk esetén megnő a fiatalkori vastagbélrák és nőkben a méhnyálkahártya-daganatok kockázata, ritkábban gyomor- és petefészekrák, nagyon-nagyon ritkán néhány egyéb daganatfajta is kialakulhat.

A gének meghibásodása miatt a genomban nagy számban felszaporodnak a genetikai hibák, és a tumorban ún. mikroszatellita-instabilitás (*MSI-high*) figyelhető meg (a daganatos és normálminták összehasonlításakor szembe-tűnő a DNS-markermintázatok eltérése). A patológusok immunhisztokémiai módszerekkel is kiszűrjük a gyanús tumorokat azáltal, hogy hiányzik a génről képződött fehérjetermék. Az ismert HNPCC-gének (Magyarországon leggyakoribbak az *MSH2* és *MLH1* gének mutációi) vizsgálatával számos mutációra negatív családot láttunk (Papp et al. 2007). Az összes negatív esetet, ahol az *MSH2* gén immunhisztokémiával hibásnak tűnt (nem képződött fehérjetermék), kiválasztottuk, és elkezdtük vizsgálni az *MSH2* gén genomi környezetét, benne a szomszédos *EPCAM* (korábban *TACSTD1*-nek nevezett) gént, amely a sejtadhézióban fontos. Kiderült, hogy a normálmintához képest a tumorban az *EPCAM* gén 3' vége hiányzik. Így elveszett az ún. stopkodon, ezért az *MSH2* fehérjetermelése az *EPCAM* gén szabályozása alá kerül. A **rizikógének kialakulásának új mechanizmusát írtuk le mRNS-szinten** is, a csonka *EPCAM*- és ép *MSH2*-másolatok fúzióját Alu-szekvenciákon (a genomban szétszóródott mobilis elemeken) keresztül. Ezt az eredményt először a *Nature Genetics* folyóiratba küldtük be, de a főszerkesztő rövid idő alatt visszautasította a közleményt (egy holland munkacsoport egy hónappal később beküldött, hasonló üzenetű cikkét pedig elfogadták). Közleményünket (Kovács et al. 2009) a *Human Mutation* fo-

lyóirat – „remarkable discovery”-ként – azonnal elfogadta. Az új Lynch-szindróma-gén hamarosan a szindróma molekuláris diagnosztikájának része lett. Az *EPCAM*-deléciókat tovább tanulmányozva a Lynch-szindróma alcsoportjait lehetett elkülöníteni. Nemzetközi együttműködésben kimutattuk, hogy a vastagbélrák, illetve a méhnyálkahártya- (endometrium-) karcinóma kockázata a töréspont helyétől függ, az *MSH2* génhez közeli törések nagyobb kockázatot jelentenek a nőgyógyászati daganatok kialakulására (Kempers et al. 2011).

A rákhajlaml kutatás az orvosbiológiai kutatások elmúlt két évtizedének egyik legsikeresebb területe. Az eredmények nemcsak a nagy genetikai kockázattal élők kiszűrését tették lehetővé, és változtatták meg az érintett családok egészségügyi ellátását, hanem a többségében nem örökletes, általában sporadikus előfordulású daganatok kialakulásáról is sok új ismeretet tártak fel. A genomi onkológia elmúlt tíz évről elmondhatjuk, hogy ez a **sikerek, kihívások és lehetőségek évtizede** volt. Kulcsszavak, kifejezések, amelyeket most tanultunk meg: NGS, GWAS, big data, VUS, mesterséges intelligencia. A klinikai oldalon pedig a genetikai eltérésekre alapozott, személyre szabott egészségügyi ellátás. Szemünk előtt zajlik az onkológiai gyakorlat átalakulása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szakmai pályafutásom során nagyon sokan segítettek itthon és külföldön egyaránt. Feladataimat áldással végeztem. Szerencsésnek érzem magam, hogy a molekuláris onkogenetika és onkogenomika korai időszakának és kiteljesedési korszakának is aktív részese lehetek.

Mindenekelőtt hálás köszönettel tartozom **prof. Eckhardt Sándor** akadémikusnak, 1971–1992 között az Országos Onkológiai Intézet (OOI) főigazgatójának, hogy pályámon mindvégig támogatott. Neki köszönhetem szakmai életutam több meghatározóan pozitív fordulatát. Megtisztelő, de könnyűnek nem mondható feladatokkal bízott meg (pl. a Budapesten 1986-ban rendezett Rák Világkongresszus Nemzetközi Tudományos Tanácsadó Testületének tagsága mellett felkért a tudományos programiroda vezetésére is). Megbízott az 1986-ban alapított Molekuláris Biológiai Osztály (1994-től: Molekuláris

Genetikai Osztály) vezetésével, ami akkor a nemzetközi szinten is még csak kialakulóban lévő molekuláris onkogenetika (onkogén kutatások) hazai bevezetését jelentette.

Pályi István professzornak, az OOI Onkopatológiai Kutatóintézet Sejtbiológiai és Szövettenyésztő Osztály vezetőjének köszönöm, hogy elindított szakmai pályámon.

Néhai **George Weber** professor, az egyesült államokbeli Indianai Egyetem Kísérletes Onkológiai Laboratóriumának igazgatója által vezetett intézet – Eckhardt professor ajánlásával – első tanulmányutam színhelye lehetett, ahova vendégkutatóként (majd vendégprofesszorként is) többször visszatértem. Két évtizedes együttműködésünk eredményeinek is köszönhetően fiatalon bekerülhettem a nemzetközi rákkutatás vérkeringésébe és vezető testületeibe.

Kásler Miklós professzornak, az OOI főigazgatójának (2018-tól az emberi erőforrások minisztere) köszönhetem az osztály mai helyének kialakítását (1993-ban fejeződtek be az építkezési/felújítási munkálatok a 7. épületben). Visszatértem abba az épületbe, ahol 1970-ben intézeti pályafutásom elkezdődött. Kásler Miklós professor folyamatosan támogatta a munkámat, a legújabb NGS (Illumina, MiSeq) platform beszerzése nagy segítséget jelentett a korszerű rák-hajlam-kutatásainkban és diagnosztikai tevékenységünkben.

Hálás köszönettel tartozom a **munkacsoportom**nak. Csupa pályakezdő fiatal munkatárssal raktuk le a hazai molekuláris onkogenetika alapjait. Közülük két tehetséges munkatársamnak kiemelten is köszönetet mondok: **Járainé Köte Zsófiának**, aki 1985-ben került mellém (1998-tól az Egyesült Királyságban él) és **Papp János** kollégámnak, aki 1990-ben frissdiplomásaként lett munkatársam, azóta szinte valamennyi kutatási és diagnosztikai tevékenységünket nagymértékben segítette. Témavezetésemmel tízen szerezték PhD-minősítést. Az eredmények, amelyeket elsőszerzőségünkkel publikáltunk, őket is dicsérik. A már említettek mellett: Csókay Béla, Marco van der Looij (Hollandia), Orbán Tamás, Forgács Éva (USA), Kovács Marietta, Kökény Szabolcs, Pápai Zsuzsa (társ-témavezetésemmel) és Sztán Marianna. A jelenlegi munkatársaim, Papp János, Vaszkó Tibor, Bozsik Anikó és Pócza Tímea a nagy mennyiségű rutin diagnosztikai munka mellett részt vettek az NGS-vizsgálatok beindításában, és 2013-tól az or-

szágban első Illumina Miseq platform *BRCA*-diagnosztikai alkalmazásában. Az osztály folyamatos működését Pongó Gabriella adminisztrátor és a humángenetikai és klinikai szakasszisztensek: Frankó Judit vezető asszisztens, Domokos Gabriella, Baloghné Kovács Mária és Ferenczi Judit biztosították.

Az 1980-as években, az új molekuláris biológiai módszerek bevezetéséhez az MTA Szegedi Biológiai Központ és az Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet vezetőitől és munkatársaiktól (Venetianer Pál, Raskó István, Hídvégi Egon és Financsek István) kaptam sok segítséget.

A klinikai molekuláris onkogenetika új irányzata (ezen belül az általunk bevezetett rákhajlam-diagnosztika) új típusú **multidiszciplináris együttműködést** kíván, ami intézetünk szinte valamennyi klinikai és diagnosztikai osztályával megvalósult. E helyen Besznyák István akadémikus és néhai Liszka György professzor kivételes támogatását szeretném kiemelni, amit az indulásnál nyújtottak. A jelenben Ottó Szabolcs professzor és munkatársai (Központi Laboratórium); dr. Gődény Mária és munkatársai (Radiológiai, Képpalkotási Osztály); a Sebészeti Központ (dr. Mátrai Zoltán és munkatársai) és a kemoterápiás osztályok (dr. Gécz Lajos, dr. Láng István, dr. Rubovszky Gábor és munkatársaik) segítségét kell kiemelnem.

A **nemzetközi szakmai kapcsolataim** közül az emlőrák-genetika, illetve -genomika vezető nemzetközi konzorciumaival 1993 óta fennálló együttműködéseimet említem, amelyek révén a terület élmezőnyével dolgozhattam együtt, és vezető intézetekbe küldhettem tanulmányútra fiatal munkatársaimat is:

1. International Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) / Breast Cancer Association Consortium (BCAC) (1992/2005–) – Bruce A. Ponder, Peter Devilee, Doug Easton;
2. International BRCA1/2 Carrier Consortium Studies (IBCCS) (1997–) – David Goldgar, Matti Rookus;
3. The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) (2005–) és az OncoArray Hálózat – Georgia Chenevix-Trench, Antonis Antoniou.

Két kutatót szeretnék még külön is kiemelni. **Bruce Ponder** professzornak (Cambridge, Onkológiai Központ) köszönhetem, hogy már 1992-ben bekapcsolódhattam a vezetésével megalakult (és az EU által támogatott) BCLC konzorcium működésébe. **Mary-Claire King** professzornak, a *BRCA1* gén felfedezőjének köszönöm megtisztelő együttműködését, a vele 1997-ben elnyert Fogarty-ösztöndíj (és a korábban Weber professzorral is elnyert Fogarty-ösztöndíj) támogatásával kiépíthettem és jelentősen bővíthettem osztályunk műszerparkját. King professzor segítette még a nemzetközi elvárásoknak megfelelő *BRCA*-diagnosztika hazai bevezetését is.

Köszönöm a folyamatos hazai és nemzetközi **pályázati támogatásokat** (OTKA, OMFB, ETT, Jedlik-, Széchenyi-tervpályázat, NKFIH, illetve EU, NIH, Norvég Alap, WHO IARC).

Az NGS kutatási program beindításában Gyuris Tibor és Bálint Bálint László (Debreceni Egyetem OEC) segítettek, az NGS-adatok bioinformatikai értékelésében pedig Gézsi András, Sárközy Péter és Antal Péter (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem).

Külön köszönetemet szeretném kifejezni a több mint **9000 betegnek**, akikkel genetikai tanácsadás alkalmából találkoztam az elmúlt húsz évben. Hozzájárultak, hogy a vizsgálati mintájukat a rutindiagnosztikai vizsgálat mellett kutatásainkhoz is felhasználhassuk.

Végezetül, szeretném megköszönni **családom** megértését, szeretetét, támogatását és türelmét. Sok időt elvett tőlük hivatásom gyakorlása.

IRODALOM

- Antoniou et al. (2003) = Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Oláh E (...) Easton DF (2003): 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(5): 1117–30.
- Antoniou et al. (2008) = Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Southey MC, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Oláh E (...) Easton DF (2008): The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer*, 98(8): 1457–66.
- Bojesen et al. (2013) = Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP (...) Montagna M, Oláh E (...) Greene MH, Easton DF, Berchuck A, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Dunning AM (2013): Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet*, 45(4): 371–84, 384e1–2.
- Bozsik et al. (2007) = Bozsik A, Kökény S, Oláh E (2007): Molecular mechanisms for the antitumor activity of inositol hexakisphosphate (IP6). *Cancer Genomics Proteomics*, 4(1): 43–51.
- Bryant et al. (2005) = Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005): Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 434(7035): 913–7.
- Csóky et al. (1993) = Csóky B, Papp J, Besznyák I, Bősze P, Sárosi Z, Tóth J, Zalay Z, Oláh E (1993): Oncogene patterns in breast and ovarian carcinomas. *Eur J Surg Oncol*, 19(6): 593–9.
- Csóky et al. (1997) = Csóky B, Prajda N, Weber G, Oláh E (1997): Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin. *Life Sci*, 60(24): 2157–63.
- Csóky et al. (1999a) = Csóky B, Tihomirova L, Stengrevics A, Sinicka O, Oláh E (1999a): Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258. Online. *Hum Mutat*, 14(1): 92.

- Csóky et al. (1999b) = Csóky B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyák I, Ramus S, Ponder B, Oláh E (1999b): High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res*, 59(5): 995–8.
- Forgács et al. (2001) = Forgács E, Zöchbauer-Müller S, Oláh E, Minna JD (2001): Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. *Pathol Oncol Res*, 7(1): 6–13.
- Hall et al. (1990) = Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC (1990): Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 250(4988): 1684–9.
- Helleday T (2011): The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. Review. *Mol Oncol*, 5(4): 387–93.
- Kempers et al. (2011) = Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Papp J, Oláh E, Ligtenberg MJ (2011): Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*, 12(1): 49–55.
- Kovács et al. (2009) = Kovács ME, Papp J, Szentirmay Z, Ottó S, Oláh E (2009): Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat*, 30(2): 197–203.
- Kökény et al. (2009) = Kökény S, Papp J, Weber G, Vaszkó T, Carmona-Saez P, Oláh E (2009): Ribavirin acts via multiple pathways in inhibition of leukemic cell proliferation. *Anticancer Res*, 29(6): 1971–80.
- Lakhani et al. (2005) = Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Oláh E (...) Stratton MR, McGuffog L, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium (2005): Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res*, 11(14): 5175–80.
- Miki et al. (1994) = Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W et al. (1994): A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182): 66–71.
- Neuhausen et al. (1998) = Neuhausen SL, Godwin AK, Gershoni-Baruch R, Schubert E, Garber J, Stoppa-Lyonnet D, Oláh E, Csóky B (...) Goldgar D (1998): Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet*, 62(6): 1381–8.

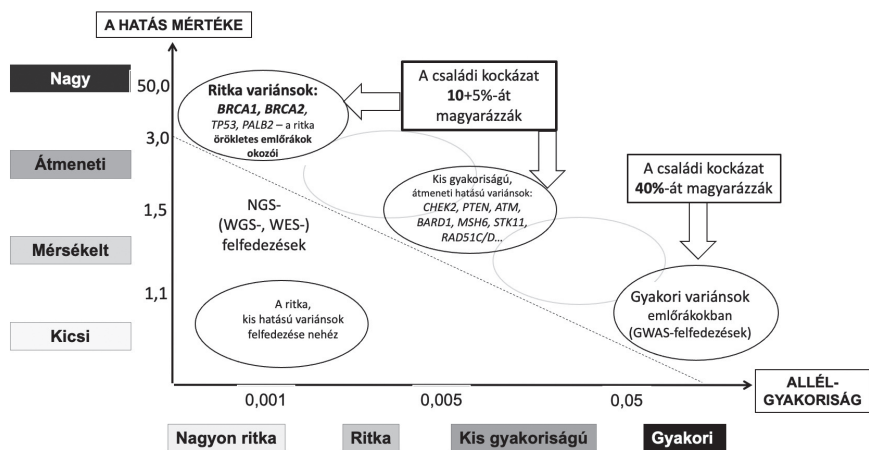
- Oláh E (1999): Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák). *Orvosi Hetilap*, 140 évf., 9. sz.: 451–466.
- Oláh et al. (1983) = Oláh E, Tóth K, Sugár J, Hegedüs L, Somfai-Relle S (1983): Effects of some sugar alcohol derivatives on mutation and induction of sister chromatid exchanges. *Cancer Res*, 43(10): 4530–6.
- Oláh et al. (1988) = Oláh E, Natsumeda Y, Ikegami T, Köte Z, Horányi M, Szélnyi J, Paulik E, Kremmer T, Hollan SR, Sugar J et al. (1988): Induction of erythroid differentiation and modulation of gene expression by tiazofurin in K-562 leukemia cells. *PNAS USA*, 85(17): 6533–7.
- Oláh et al. (1990a) = Oláh E, Ezer R, Giaretti W, Eble J (1990a): Metabolic control of oncogene expression. *Biochem Soc Trans*, 18(1): 72–4.
- Oláh et al. (1990b) = Oláh E, Köte Z, Natsumeda Y, Yamaji Y, Járjai G, Lapis E, Financsek I, Weber G (1990b): Down-regulation of c-MYC and c-Ha-RAS gene expression by tiazofurin in rat hepatoma cells. *Cancer Biochem Biophys*, 11(2): 107–17.
- Oláh et al. (1996) = Oláh E, Csókay B, Prajda N, Köte-Járjai Z, Yeh YA, Weber G (1996): Molecular mechanisms in the antiproliferative action of taxol and tiazofurin. *Anticancer Res*, 16(5A): 2469–77.
- Oláh et al. (2006) = Oláh E, Kökény S, Papp J, Bozsik A, Keszei M (2006): Modulation of cancer pathways by inhibitors of guanylate metabolism. *Adv Enzyme Regul*, Review, 46: 176–90.
- Oláh E, Weber G (1979): Giemsa-banding karyotype of rat hepatomas of different growth rates. *Cancer Res*, 39(5): 1708–17.
- Orbán TI, Oláh E (2001a): Expression profiles of BRCA1 splice variants in asynchronous and in G1/S synchronized tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 280(1): 32–8.
- Orbán TI, Oláh E (2001b): Purifying selection on silent sites – a constraint from splicing regulation? *Trends Genet*, 17(5): 252–3.
- Orbán TI, Oláh E (2003): Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. *Mol Pathol*, 56(4): 191–7.
- Papp et al. (1996) = Papp J, Csókay B, Bószé P, Zalay Z, Tóth J, Ponder B, Oláh E (1996): Allele loss from large regions of chromosome 17 is common only in certain histological subtypes of ovarian cancer. *Br J Cancer*, 74(10): 1592–7.
- Papp et al. (1999) = Papp J, Raicevic L, Milasin J, Dimitrijevic B, Radulovic S,

- Oláh E (1999): Germline mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. *Oncol Rep*, 6(6): 1435–8.
- Papp et al. (2007) = Papp J, Kovács ME, Oláh E (2007): Germline MLH1 and MSH2 mutational spectrum including frequent large genomic aberrations in Hungarian hereditary non-polyposis colorectal cancer families: implications for genetic testing. *World J Gastroenterol*, 13(19): 2727–32.
- Papp et al. (2010) = Papp J, Kovács ME, Sólyom S, Kásler M, Børresen-Dale AL, Oláh E (2010): High prevalence of germline STK11 mutations in Hungarian Peutz-Jeghers Syndrome patients. *BMC Med Genet*, 11: 169.
- Ramus et al. (1997a) = Ramus SJ, Friedman LS, Gayther SA, Ponder BA, Bobrow L, van der Looij M, Papp J, Oláh E (1997a): A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 15(1): 14–5.
- Ramus et al. (1997b) = Ramus SJ, Köte-Járai Z, Friedman LS, van der Looij M, Gayther SA, Csókay B, Ponder BA, Oláh E (1997b): Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 60(5): 1242–6.
- Sørlie et al. (2001) = Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL (2001): Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS USA*, 98(19): 10869–74.
- Stehelin et al. (1976) = Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK (1976): DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*, 1; 260(5547): 170–3.
- Sztán et al. (1997) = Sztán M, Pápai Z, Szendrői M, Looij M, Oláh E (1997): Allelic losses from Chromosome 17 in human osteosarcomas. *Pathol Oncol Res*, 3(2): 115–120.
- Thompson et al. (2002) = Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium (2002): Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94(18): 1358–65.
- Van der Looij et al. (2000a) = Van der Looij M, Szabó C, Besznyák I, Liszka G, Csókay B, Pulay T, Tóth J, Devilee P, King MC, Oláh E (2000a): Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer*, 86(5): 737–40.

- Van der Looij et al. (2000b) = Van der Looij M, Wysocka B, Brozek I, Jassem J, Limon J, Oláh E (2000b): Founder BRCA1 mutations and two novel germline BRCA2 mutations in breast and/or ovarian cancer families from North-Eastern Poland. *Hum Mutat*, 15(5): 480-1.
- Van der Looij et al. (2001) = Van der Looij M, Papp J, Sztán M, Pulay T, Elfadil I, Besznyák I, Tóth J, Devilee P, Oláh E (2001): Allelic imbalance and microsatellite instability in BRCA1 associated breast and ovarian tumors. *Int J Oncol*, 18(4): 775-80.
- Wooster et al. (1995) = Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G (1995): Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378(6559): 789-92.

A RENDES TAGI SZÉKFOGLALÓT (2013) KÖVETŐ MOLEKULÁRIS GENETIKAI ÉS GENOMIKAI KUTATÁSAINK ÖSSZEFOGLALÓJA

A rendes tagi székhely (2013) óta eltelt nyolc évben a daganatok genetikai hátterének megismerésében továbbra is robbanásszerű fejlődés szemtanúi voltunk. A rákkutatás és a rákhajlamkutatás is bővelkedik fontos mérföldkövet jelentő felfedezésekben, amelyek transzformáló hatása az onkológia minden területét érinti. A teljes genomra kiterjedő, új generációs szekvenálások (NGS: WGS, WES, génpanelek elemzése), valamint a genom- és transzkriptomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS, TWAS) révén egyre jobban feltárul az emlőrákhajlam bonyolult felépítése. Az örökletes emlőrák komplex genetikai hátterében – a fokozott rákhajlam csírvonalbeli átörökítésében – magas rizikójú gének és mérsékelt rizikójú gének patogén variánsai (korábbi megnevezéssel: mutációi) és sokgénés tényezők (általában a gyakori, de alacsony kockázatú SNP-k) együtt vesznek részt. A magas rizikójú, de ritka prediszponáló gének a gyakori daganatok familiáris halmozódásának csupán töredékéért okolhatók. A „hiányzó örökletesség” számos elemét sikerült feltárni az utóbbi években. A GWAS új eredményei igazolták, hogy a népesség szintjén gyakori, de önmagukban kis kockázatú variánsok – többnyire SNP-k – együttes hatása jelentősen módosíthatja a rák iránti genetikai fogékonyságot. Feltételezhető, hogy ezekkel a patogén *BRCA1* és *BRCA2* génvariánsokra negatív emlőrákos családoknak akár 40%-a megmagyarázható (5. ábra). A GWAS-kutatások az új hajlamosító lokuszok és a cél gének felfedezésén túl új kockázati modellek kifejlesztését tették lehetővé, amelyek az ismert rizikótényezők mellett tartalmazzák a sokgénés rákkockázat (PRS) felmérését is. A germline genomika nagy ívű fejlődése a rákhajlam rizikótényezőinek feltárásában folyamatos. Mindezt a kutatók százainak példa nélküli nemzetközi összefogásában zajló, a genotípustól a fenotípusig terjedően jól tervezett genetikai és epidemiológiai vizsgálatoknak, az új genomi technológiák széles körű elterjedésének és a „big data” korszak integrált adatelemzésének és adatmegosztásának köszönhetjük.



5. ábra: Az emlőrákhajlam genetikai architektúrája és a megbetegedés familiáris kockázata 2021-ben
 NGS: új generációs szekvenálás; WGS: teljes genom szekvenálás; WES: teljes exom szekvenálás;
 GWAS: teljes genom asszociációs vizsgálatok

A **székfoglalót** (2013) **követően** folytattam a rákhajlam-diagnosztikai tevékenységemhez kapcsolódó molekuláris genetikai és genomikai kutatásokat, amelyek továbbra is az örökletes daganatok és a rákhajlam molekuláris alapjainak jobb megismerését, új genetikai rizikótényezők feltárását célozták. A hazai műhelymunka mellett a genomi és epidemiológiai kutatásokra továbbra is rangos nemzetközi kollaborációk keretében kerülhetett sor.

Munkásságom ideje alatt több mint 11 000 daganatos beteget és családtagjait küldték az OOI Molekuláris Genetikai Osztályára az örökletesség gyanújával (terhelő daganatos családi anamnézis és/vagy egyéni kórtörténet miatt). Leggyakrabban az örökletes emlő- és petefészekrák, illetve az örökletes vastagbélrák kialakulásával járó szindrómák rizikógénjeit azonosítottuk, és tanulmányoztuk a genotípus-fenotípus összefüggéseket. Közel 3000 DNS-mintát vizsgáltunk NGS-eljárással. A genetikai és klinikai elemzések mellett felmértük a betegek nem genetikai (életviteli, környezeti és reprodukciós) rizikótényezőit is.

Eredményeink a következőkben olvashatók.

1. A *BRCA1* és *BRCA2* gének kóroki variánsaival összefüggő örökletes daganatok Magyarországon

A *BRCA1* és *BRCA2* gének 1100 feletti csírvonalbeli kóroki variánsát azonosítottuk, 2014-től már NGS-sel. A patogén variánsok között nonszensz báziscserék, kereteltolódással járó kis deléciók/inszerciók, kanonikus splice variánsok, kópiaszám-változások (CNV-k) és kisebb arányban ún. nagy genomi átrendeződések (LGR) is előfordultak. Eredményeinket a hat kontinensre kiterjedő együttműködés részeként közöltük, meghatározva a *BRCA*-variánsok spektrumát, geográfiai/etnikai jellegzetességeit és a genetikai variánsok típusában és gyakoriságában fellelhető különbségeket (Rebeck et al. 2018). A nagyszámú eset elemzése alátámasztotta korai megfigyeléseinket (Ramus et al. 1997b; Van der Looij et al. 2000), miszerint Magyarországon a nők emlő- és petefészekrákjáért leggyakrabban a *BRCA1* gén 5382insC és 300T>G mutációi felelősek, továbbá hogy a ritkább *BRCA2*-mutációk között az 9326insA bizonyult a leggyakoribbnak. Az első kettős *BRCA1*- és *BRCA2*-mutációt hordozó esetet egy hazai emlő- és petefészekrákban is megbetegedett nőben azonosítottuk (Ramus et al. 1997a). A nemzetközi adatbázisban összegyűjtött 32 300 *BRCA1*- és *BRCA2*-esetből mindössze 93 eset volt „transz-heterozigóta” (Rebeck et al. 2016).

A *BRCA1/2* gének ritka LGR-variánsainak szerepét 2004 óta vizsgáljuk multiplex ligációfüggő próbaamplifikáció (MLPA) módszerrel. A közép- és a kelet-európai régió legnagyobb méretű, integrált vizsgálatával 51 családban sikerült – az NGS-re kifejlesztett másodlagos bioinformatikai értékeléssel is – azonosítani a patogén variánsokat (Bozsik et al. 2020).

A *BRCA1/2* gének csírvonalas kópiaszám-változásairól és az ezek jelentette rákkockázatról az eddigi legnagyobb nemzetközi együttműködéssel (26 000 a variánst hordozó betegen) sikerült genomszintű CNV-elemzést végezni (Hakkaert et al.).

A férfiak ritka örökletes daganatai. Rendkívül ritka (0,1%) populációs előfordulásuk miatt keveset tudunk a *BRCA1/2* gének csírvonalon öröklődő patogén

variánsaival összefüggő férfidaganatok fenotípusáról. 1996–2017 között a világ 33 országából a máig legnagyobb esetszámú *BRCA1/2* patogén variánst hordozó férfi beteg (1376) és egészséges személy (5526) genetikai, klinikai és patológiai adatait sikerült összegyűjteni a CIMBA konzorciumon keresztül (köztük 184 esetet Magyarországról). A férfi emlőrákos betegeken tett korai megfigyeléseinket (Csókay et al. 1999) alátámasztva kimutattuk, hogy a *BRCA2* patogén variánsait hordozók nagyobb valószínűséggel betegszenek meg, mint a *BRCA1* variánst hordozók, leginkább **emlőrákban** és fiatalabb korban (< 65 év) **prostatatarákban**. Nagyobb a valószínűsége a **hasnyálmirigyráknak** is, kisebb a **kolorektális daganatoknak**. A *BRCA2* és a *BRCA1* variánst hordozók tumorspektrumában feltárt különbségek rendkívül fontosak a jövőbeni ajánlások és irányelvek kidolgozásához, amelyek a patogén variánst hordozók tumorainak korai felismerését és a kockázat csökkentését hivatottak elősegíteni (Silvestri et al. 2020).

Közöltük, hogy a *BRCA1/2* kóroki variánsait hordozó férfi betegekben a prosztatatarák agresszivitása összefüggést mutat a rizikógénnek egyes genomi régióival (Patel et al. 2020).

Kimutattuk, hogy a *BRCA1/2*-pozitív férfiemlőrákok patológiai tulajdonságai eltérnek a *BRCA1/2*-pozitív női emlőrákokéitól, és kedvezőtlen prognózisúak (Silvestri et al. 2016).

Munkatársaimmal „variant ratio analysis”-nek nevezett új módszert fejlesztettünk ki az Y-kromoszóma AZFc régiójának genetikai vizsgálatára, ami NGS-re adaptálva alkalmas lehet az Y-kromoszómához köthető rákhajlam tanulmányozására (Vaszko et al. 2016).

2. Új genetikai rizikótényezők női és férfiemlőrákra és petefészekrákra

A magas kockázatú *BRCA1/2* gének csíravonalbeli patogén variánsai a familiáris megbetegedéseknek csupán 20%-át okozzák, ezért volt fontos a *BRCA1/2* gének mellett további, az emlőrákra prediszponáló gének azonosítása **magas kockázatú, de *BRCA1/2*-negatív családokban**. 350 olyan női és 90 férfiemlőrákos esetet választottunk ki további NGS-elemzésre, amelynek genetikai hátte-

re az emlőrák legfontosabb rizikógénjeivel nem magyarázható, annak ellenére, hogy a családi és az egyéni anamnézis felvetette az örökletesség gyanúját (fiatal életkor, a *BRCA1/2* génekhez köthető malignómák mendeli halmozódása a családnál több generációjában). Kimutattuk a genom integritásának fenntartását biztosító nyolc gén érintettségét. A többségében DNS-hibajavító gének csírvonalbeli patogén variánsai a „hiányzó örökletesség” 10%-át magyarázzák (nem közölt adatok). A *FANCM* gén kockázattnövelő variánsainak spektrumát és összefüggését az ún. tripla negatív emlőrakkal európai betegmintákban írtuk le (Figlioli et al. 2019; 2020).

A teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatokkal (GWAS) végzett széles körű genotipizálás, finom skálájú térképezés és a genomi adatok integrált *in silico* elemzése lehetővé tette *BRCA1/2* patogén variánsok hordozóiban az **emlőrákra hajlamosító és kockázattmódosító asszociációk/genomrégiók** kijelölését (Lawrenson et al. 2016; Vigorito et al. 2016; Zeng et al. 2016; Couch et al. 2016; Dunning et al. 2016; Hamdi et al. 2017; Zhang et al. 2020). Hajlamosító és kockázattmódosító GWAS-lokuszeket tártunk fel az emlőrák ösztrogénreceptor-negatív (ER-) alcsoportjában, amivel a familiáris kockázat 16%-a magyarázható (Milne et al. 2017). Új GWAS-lokuszeket azonosítottunk hámeredetű **petefészekrákok** különböző szövettani altípusaiban (Phelan et al. 2017), leírtuk az emlőrák- és a petefészekrák-rizikó első célgénjeit (Phelan et al. 2017; Ferreira et al. 2019; Lu et al. 2018).

Jelenleg 1100 feletti genomi régiót (GWAS-lokuszt) ismerünk mintegy harmincféle rákban, a legtöbbet emlőrákban (a rangos nemzetközi együttműködéseknek köszönhetően). A közelmúltig **a kockázat háttérében álló mechanizmusokat** nem ismertük. Jelentős eredmény, hogy az eddig emlőrákra megismert 150 legerősebb genomrégió finomtérképezésével 191 célgént lehetett nagy valószínűséggel beazonosítani. Ezek között a rák ismert „driver” génjei, transzkripciósfaktorok, továbbá a fejlődésben és az apoptózisban részt vevő gének, valamint az immunrendszer és a DNS integritás-ellenőrző pontjaihoz kapcsolódó gének találhatóak (Fachal et al. 2020). Transzkriptomszintű asszociációkat azonosítottunk a receptorstátusztól függő emlőrákkockázatra (Feng et al. 2020).

Több, különböző daganatos megbetegedés konzorciumának együttműködésében végzett hatalmas (összesen 600 000 európai daganatos és kontrolléset) genotípus (GWAS) adatainak integrált statisztikai értékelésével közös örökleteséget és szignifikáns genetikai korrelációt sikerült azonosítani különféle szolid daganatok között. Ez a „**cross-cancer heritability**” megfigyelhető volt a tüdőrák és fej-nyaki daganatok, az emlő- és petefészekrák, az emlő- és tüdőrák, illetve az emlő- és a kolorektális daganatok között. A funkcionális dúsulások a konzerzált és a szabályozó régiókban figyelhetők meg. A széles körű elemzés eredményei arra utalnak, hogy ezek a tumorok olyan szövetekből származnak, amelyek csírvonalas genetikai alapja, legalábbis részben, közös (Jiang et al. 2019).

3. A genetikai variánsok kockázati profiljának vizsgálata (egygénés és sokgénés modell)

Nemzetközi együttműködésben értékelésre került a **BRCA1/2** patogén variánszt hordozó **nők** (80 éves korig számított) **kockázata emlő-, petefészek- és ellenoldali emlőrákra**. Emlőrákra közel azonos a **BRCA1-** és a **BRCA2-**hordozók kockázata (72% és 69%), petefészekrákra a **BRCA1-** pozitív hordozók kockázata magasabb (44% vs. 17%). A második emlőrák kockázata az ellenoldali emlőben (20 éven belül az első tumor után) a **BRCA1-** pozitív esetekben közel négyszeres (40%) a kóroki variánszt nem hordozókhoz képest (11%), de **BRCA2-** pozitív esetekben is emelkedett (26%). Pontosítottuk az emlőrák- és a petefészekrák-kockázatért felelős külön génrégiókat. Eredményeink aláhúzzák a családi kórtörténet és a variáns génen belüli helyének fontosságát a rákkockázat felmérésében (Kuchenbaecker et al. 2017). Pontosítottuk a **petefészekrák-kockázati régiókat**, megerősítve, hogy az emlő- és petefészekrák kockázatát a **BRCA1/2-mutációk típusa és helye jelentősen befolyásolja** (Rebbeck et al. 2015; Kuchenbaecker et al. 2017).

A GWAS új megközelítéseket kínál a **genetikai rákkockázat egyéni és populációs szintű felmérésére**. A sok SNP-n alapuló, ún. **sokgénés kockázati értékelés** (*polygenic risk score, PRS*) a genetikai variánsok együttesének azon

számát jelöli, amely ahhoz szükséges, hogy egy személyben az örökölhető kockázat egy betegség iránt meglegyen.

A jelenleg ismert, emlőrákkal összefüggő 161 SNP-variánssal genotípus-elmélet és PRS kockázat-előrejelzést végeztünk a *BRCA1/2*-prediszpozíció nélküli, de magas kockázatú holland és magyar emlőrákos családok beteg és egészséges tagjain. Jelentős összefüggést (koszegregációt) igazoltunk a családi emlőrákos megbetegedések és a PRS között. Eredményeink alátámasztják a **PRS** alkalmazását a **genetikailag nem megmagyarázható emlőrákos családok nőtagjai** részére végzett kockázat-előrejelzésben és klinikai vezetésükben (Lakeman et al. 2019).

Legújabbán a *BRCA1* vagy *BRCA2* patogén variánst hordozó emlőrákos európai **nők ellenoldali emlőrák**kockázatának előrejelzésére igazoltuk a 313 variáns alapú PRS predikciós erejét (Lakeman et al. 2021).

Elsőként végeztünk sokgénés kockázati értékelést (PRS) a *BRCA1/2* patogén variánst hordozó **férfiak emlőrák- és prosztatarák**-kockázatának előrejelzésére. Nagy különbségeket figyeltünk meg az abszolút rákkockázatban, ami jelentős információ lehet a hordozók kockázati besorolásában (Lecarpentier et al. 2017). Friss, máig a legnagyobb eset-kontroll vizsgálatban kimutattuk, hogy a betegséggel összefüggő PRS-ek módosítják a *BRCA* gének patogén variánsait (különösen a *BRCA2*-t) hordozó férfiak emlőrák- és prosztatarák-kockázatát (Barnes et al. 2021).

A nem genetikai rizikótényezők

1997 óta értékeljük és továbbítjuk a *BRCA1/2* patogén variánsait hordozókban az életviteli, környezeti és reprodukciós tényezők adatait a nemzetközi konzorciumnak. Az alábbi esetekben vizsgáltuk az összefüggést az emlőrák/petefészekrák kockázatával: orális fogamzásgátlók (Schrijver et al. 2018; 2021), terhességek száma és ideje (Liao et al. 2018), testmagasság és testtömegindex (Qian et al. 2019a; 2019b). Végül azt vizsgáltuk, hogy a petevezeték és a petefészek mindkét oldali együttes eltávolítása csökkenti-e az emlőrák kockázatát is (Mavaddat et al. 2020).

4. A familiáris predispozíció rizikógénjei a (precíziós) onkológiában

A genetikai predispozíció/**rákhajlam diagnózisa** a nagy genetikai rákkockázattal élők (és családtagjaik) számára megteremtette a lehetőséget a betegség korai felismerésére, a precíziós rákterápiára és a következő tumor kialakulásának megelőzésére. Transzlációs kutatási eredményeinket folyamatosan hasznosítjuk a rákra predisponáló génekkel összefüggő kockázat pontosabb előrejelzésében és a klinikai gyakorlatban (Oláh–Mátrai 2019; Papp et al. 2016).

A hatalmas fejlődés ellenére naponta szembesülünk azzal, hogy az NGS-korszak az óriási lehetőségek mellett ijesztő kihívásokat is rejt a csírvonalbeli **ritka variánsok** rizikójának kutatásában, valamint az öröklődő rákhajlam és az örökletes daganatok klinikai genetikai diagnosztikájában. Ezek felfedezése jóval megelőzi a validálást és a transzlációt. Az **ismeretlen jelentőségű variánsok** (VUS-ok) nagy szürke zónát alkotnak még az ikonikus gének (pl. *BRCA1/2*) esetében is, kihívást jelentenek a genetikai tanácsadásban és a betegek klinikai vezetésében. Az európai *BRCA*-szakértők konszenzusos megállapításaiban és ajánlásában javasoltuk a VUS-ok feltüntetését a genetikai leletben, azonban az orvosi döntéshozatal (szűrés, kezelés vagy megelőzés) számára nem ajánlott a felhasználásuk, és továbbra is fontos a genetikai tesztek résztvevőinek bevonása a kutatásokba (Singer et al. 2019).

Az **új terápiák** célpontjai a malignus fenotípust jellemző („*hallmark*”) képességek (Hanahan–Weinberg 2011). Bár a terápiák nagy többsége a daganatok szomatikusan kialakuló „driver” patogén variánsai ellen irányul, a precíziós rákterápia első eredményei a familiáris germline-daganatok ellen is tapasztalhatók. Figyelemre méltó a hipermutált tumorok ellen klinikai kipróbálás alatt levő immunterápia (az immunellenőrző pontok gátlószereivel), de a leghatásosabb terápiák a *BRCA1/2* gének patogén variánsaival (és csak azokkal) összefüggő daganatok és a PARP enzimet gátló szerek kapcsán figyelhetők meg. Az olaparib- és a talazoparib-monoterápia a nem platinaalapú kemoterápiák szereihez hasonlóan elősegíti a progressziómentes túlélést megfelelő életminőséggel. Ezek a *BRCA1*- vagy *BRCA2*-csírvonal (*germline*) patogén (vagy potenciálisan patogén) variánsait hordozó, korai emlőrákos betegek HER2-negatív

eseteiben is bevethetők. Ebben a genetikailag erősen szelektált betegcsoportban olaparibkezeléssel – a lokális és (neo)adjuváns kezelés befejezése után – jelentősen hosszabb túlélést lehetett elérni invazív betegség / távoli áttét nélkül, mint a placebo csoportban, bár a teljes túlélés nem változott (Tutt et al. 2021).

Kitekintés – Genomkutatások az onkológiában (2021)

A rák a genom betegsége, ezért nem meglepő, hogy a genomkutatások eredményei legintenzívebben az onkológiát érintették, teljesen átalakítva az onkológiai tankönyv daganatetiológiai fejezeteit (Oláh 2018), a napi rutint és a betegellátást. A nagy ívű fejlődés napjainkban is folytatódik. Megállapíthatjuk, hogy a germline-genom öröklött változásainak sokkal nagyobb szerepe van a daganatok kialakulásában, mint azt valaha is gondoltuk. A csíravonalgenom-kutatás következő időszakának kulcsszavai továbbra is az új genomi technológiák, nagy komputerkapacitások, minőségi „big data” gyűjtemények, integrált adat-elemzések – és kutatók százainak megfeszített munkája. A fejlődés fenntartásához a kutatásokban az alap- és klinikai tudományok teljes integritása szükséges, hogy a transzláció az egyén és a populáció szintjén is megvalósuljon.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS (2013–2021)

Köszönettel tartozom Polgár Csaba professzornak, az OOI főigazgatójának (2018–), hogy lehetőséget adott munkám folytatására. Hálásan köszönöm a nemzetközi élmezőnybe tartozó – a rák genomikájával és epidemiológiájával foglalkozó –, rangos konzorciumok (CIMBA, BCAC, IBCCS) vezetőinek és sok nemzetet képviselő tagjainak a több évtized során kialakult, felbecsülhetetlen értékű kollaborációját. Ezek nélkül a bemutatott eredmények töredéke sem valósulhatott volna meg. Köszönetet mondok minden kollégának, akikkel volt szerencsém együtt dolgozni hosszú pályafutásom alatt. Kutatásainkat a kiváló minősítéssel zárult, „Sokgénes rákhajlam és a hiányzó genetikai örökletesség” című OTKA K-112228 (2015–2018) pályázat támogatásával végeztük. Megköszönöm családom szeretetét és támogatását. Hálásan köszönöm a megtartó és erőt adó kegyelmet.

Soli Deo Gloria!

In memoriam: Sajnos mentoraim és segítőim közül sokan már nincsenek közöttünk: Eckhardt Sándor, Besznyák István akadémikusok, Pályi István professzor és Pongó Gabriella munkatársam. Hálás tisztelettel és szeretettel őrzöm emléküket.

IRODALOM (2013–2021)

- Barnes et al. (2021) = Barnes DR, Silvestri V, Leslie G (...) Bozsik A, Mátrai Z (...) Oláh E et al. (2021): Breast and Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Natl Cancer Inst*, (közlésre elfogadva).
- Bozsik et al. (2020) = Bozsik A, Pócza T, Papp J, Vaszkó T, Butz H, Patócs A, Oláh E (2020): Complex Characterization of Germline Large Genomic Rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 Genes in High-Risk Breast Cancer Patients – Novel Variants from a Large National Center. *Int J Mol Sci*, 21(13), Paper: 4650, 17.
- Couch et al. (2016) = Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Mendoza-Fandino GA, Nord S, Lilyquist J, Olswold, C, Hallberg E, Agata S, Ahsan H (...) Oláh E et al. (2016): Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nat Commun*, Apr 27, 7: 11375.
- Csóky et al. (1999) = Csóky B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyák I, Ramus S, Ponder B, Oláh E (1999): High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res*, 59(5): 995–8.
- Dunning et al. (2016) = Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB (...) Oláh E et al. (2016): Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet*, 48(4): 374–86.
- Fachal et al. (2020) = Fachal L (...) Oláh E (...) Papp J (...) et al. (2020): Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 high confidence target genes. *Nat Genet*, 52(1): 56–73.
- Feng et al. (2020) = Feng H, Gusev A, Pasaniuc B, Wu L, Long J, Abu-full Z, Aittomäki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC (...) Oláh E et al. (2020): Transcriptome-wide association study of breast cancer risk by estrogen-receptor status. *Genet Epidemiol*, 44(5): 442–468.
- Ferreira et al. (2019) = Ferreira MA, Gamazon ER, Al-Ejeh F (...) Oláh E (...) Papp J et al. (2019): Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer. *Nat Commun*, 10(1): 1741.

- Figlioli et al. (2019) = Figlioli G (...) Oláh E (...) Pócza T et al.: The FANCM:p.Arg658* truncating variant is associated with risk of triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, Nov 1, 5: 38.
- Figlioli et al. (2020) = Figlioli G (...) Oláh E (...) Pócza T et al. (2020): The Spectrum of FANCM Protein Truncating Variants in European Breast Cancer Cases. *Cancers* (Basel), 12(2): 292.
- Hakkaart et al. = Hakkaart C (...) Oláh E (...) Pócza T et al. (közlésre beküldve): Copy number variants as modifiers of breast cancer risk for *BRCA1/BRCA2* pathogenic variant carriers. *Nat Commun*.
- Hamdi et al. (2017) = Hamdi Y (...) Oláh E (...) Simard J. (2017): Association of breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with genetic variants showing differential allelic expression: identification of a modifier of breast cancer risk at locus 11q22.3. *Breast Cancer Res Treat*, 161(1): 117–134.
- Hanahan D, Weinberg RA (2011): Therapeutic targeting of the hallmarks of cancer. *Cell*, 144: 646–74.
- Jiang et al. (2019) = Jiang X (...) Oláh E (...) et al. (2019): Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers. *Nat Commun*, 10(1): 431.
- Kuchenbaecker et al. (2017) = Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR (...) Oláh E (...) Olsson H. et al. (2017): Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA* 317(23): 2402–16.
- Lakeman et al. (2019) = Lakeman IMM (...) Oláh E (...) Devilee P (2019): Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non- *BRCA1/2* breast cancer families. *J Med Genet*, 56(9): 581–89.
- Lakeman et al. (2021) = Lakeman IMM (...) Oláh E et al. (2021): The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variant. *Genet Med*, 23(9): 1726–37.
- Lawrenson et al. (2016) = Lawrenson K, Kar S, McCue K, Oláh E et al. (2016): Functional mechanisms underlying pleiotropic risk alleles at the 19p13.1 breast-ovarian cancer susceptibility locus. *Nat Commun*, 7: 12675.
- Lecarpentier et al. (2017) = Lecarpentier J (...) Vaszkó T, Kásler M, Oláh E (...) Ottini L (2017): Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male *BRCA1*

- and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol*, 35(20): 2240–2250.
- Liao et al. (2018) = Liao Y, Terry MB, Kast K, Antoniou AC, McDonald JA, Mooij TM, Engel C, Nogues C, Buecher B, Mari V (...) [Oláh E](#) et al. (2018): The Influence of Number and Timing of Pregnancies on Breast Cancer Risk for Women With BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JNCI Cancer Spectrum*, 2: 4.
- Lu et al. (2018) = Lu Y, Beeghly-Fadiel A, Wu L, Guo X, Li B, Schildkraut JM, Im HK, Chen YA, Permuth JB, Reid BM (...) [Oláh E](#) et al. (2018): A transcriptome-wide association study among 97,898 women to identify candidate susceptibility genes for epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Res*, 78(18): 5419–5430.
- Mavaddat et al. (2020) = Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, Hooning MJ, Heemskerk-Gerritsen BA, Nogues C, Laborde L, Breyse E, Stoppa-Lyonnet D, Guthier-Villars M, [Oláh E](#) et al. (2020): Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, 22(1): 8.
- Milne et al. (2017) = Milne RL (...) Bozsik A, [Oláh E](#) (...) Simard J. (2017): Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nature Genet*, 49(12): 1767–1778.
- Oláh E (2018): Molekuláris onkogenetika: genetikai tényezők daganatos betegségekben (1. fejezet: A rosszindulatú daganatok etiológiája). In: Kásler M (szerk.): *Az onkológia alapjai*. Egyetemi tankönyv. Budapest: Medicina, 27–49.
- Oláh E, Mátrai Z (2019): Hereditary breast- and ovarian cancer syndrome, from suspicion to risk reduction. In: Mátrai Z, Gulyás G, Kovács T, Kásler M (eds): *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*. Budapest: Medicina, 607–636.
- Papp et al. (2016) = Papp J, Kovács ME, Mátrai Z, Orosz E, Kásler M, Børresen-Dale AL, [Oláh E](#) (2016): Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam Cancer*, 15(1): 85–97.
- Patel et al. (2020) = Patel VL (...) [Oláh E](#) (...) et al. (2020): Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Cancer Res*, 80(3): 624–638.

- Phelan et al. (2017) = Phelan CM (...) Oláh E (...) Pharoah PDP (2017): Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer. *Nat Genet*, 49(5): 680-691.
- Qian et al. (2019a) = Qian F (...) Oláh E (...) Huo D (2019a): Height and Body Mass Index as Modifiers of Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst*, 111(4): 350-364.
- Qian et al. (2019b) = Qian F (...) Oláh E et al. (2019b): Mendelian randomisation study of height and body mass index as modifiers of ovarian cancer risk in 22,588 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*, 121(2): 180-92.
- Ramus et al. (1997a) = Ramus SJ, Friedman LS, Gayther SA, Ponder BA, Bobrow L, van der Looji M, Papp J, Oláh E (1997a): A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 15(1): 14-5.
- Ramus et al. (1997b) = Ramus SJ, Kóte-Járai Z, Friedman LS, van der Looij M, Gayther SA, Csókay B, Ponder BA, Oláh E (1997b): Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 60(5): 1242-6.
- Rebbeck et al. (2015) = Rebbeck TR (...) Oláh E, Papp J et al. (2015): Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*, 313(13): 1347-61.
- Rebbeck et al. (2016) = Rebbeck TR, Friebel TM, Mitra N (...) Oláh E (...) Papp J et al. (2016): Inheritance of deleterious mutations at both BRCA1 and BRCA2 in an international sample of 32,295 women. *Breast Cancer Res*, 18(1): 112.
- Rebbeck et al. (2018) = Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, Oláh E (...) Mátrai Z (...) Papp J, Nathanson KL (2018): Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mut*, 39(5): 593-620.
- Schrijver et al. (2018) = Schrijver LH (...) Oláh E et al. (2018): Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(2): pky023.

- Schrijver et al. (2021) = Schrijver LH (...) Oláh E et al. (2021): Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 225(1): 51.e1–51.e17.
- Silvestri et al. (2016) = Silvestri V (...) Ivády G, Papp J, Oláh E (...) Ottini L. (2016): Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*, 18(1): 15.
- Silvestri et al. (2020) = Silvestri V (...) Géczi L (...) Oláh E et al. (2020): Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncology*, 6(8): 1218–1230.
- Singer et al. (2019) = Singer CF (...) Oláh E (...) Evans DG (2019): Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer-an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer*, 106: 54–60.
- Tutt et al. (2021) = Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Olympia Clinical Trial Steering Committee (...) Oláh E (...) and Investigators (2021): Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*, 384(25): 2394–2405.
- Van der Looij et al. (2000) = Van der Looij M, Szabó C, Besznyák I, Liszka G, Csókay B, Pulay T, Tóth J, Devilee P, King MC, Oláh E (2000a): Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer*, 86(5): 737–40.
- Vaszkó et al. (2016) = Vaszkó T, Papp J, Krausz C, Casamonti E, Géczi L, Oláh E (2016): Discrimination of Deletion and Duplication Subtypes of the Deleted in Azoospermia Gene Family in the Context of Frequent Interloci Gene Conversion. *PLoS One*, 11(10): e0163936.
- Vigorito et al. (2016) = Vigorito E, Kuchenbaecker KB, Beesley J (...) Oláh E et al. (2016): Fine-Scale Mapping at 9p22.2 Identifies Candidate Causal Variants That Modify Ovarian Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *PLoS One*, 11(7): e0158801.

Zeng et al. (2016) = Zeng C, Guo X, Long J (...) Oláh E et al. (2016): Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res*, 18(1): 64.

Zhang et al. (2020) = Zhang H (...) Oláh E et al. (2020): Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subType-specific analyses. *Nature Genet*, 52(6): 572–581.

Oláh Edit publikációi (185 tudományos közlemény, amelyekre 8910 független hivatkozás történt): <https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=1169389> (2021. 11. 14.)







