

A genetikai tesztek jelentősége a személyre szabott orvoslás korszakában

Molnár Mária Judit^{1,3}, Magyarósi Szilvia^{1,2}, Németh György^{2,3}

¹Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, ²Richter Gedeon Nyrt., Budapest, ³Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság

A genomika fejlődése tette lehetővé, hogy manapság a genetikai markerek a betegellátás több szintjén is meghatározó fontosságúak (prevenció, menedzsment, terápia monitorozása). Mindezek következménye az lett, hogy az orvostudomány a bizonyítékon alapuló betegellátási elvek felől a személyre szabott ellátás felé kezd elmozdulni. Ennek alapfeltétele azonban az, hogy megfelelő minőségű validált genetikai tesztek álljanak rendelkezésre. Az új genetikai teszteknek számos formája alakult ki, mint a preconceptionális, preimplantációs, prenatális, preszimptomás, diagnosztikus és a betegnek, mint fogyasztónak közvetlenül kínált forma. Valamennyire érvényes, hogy a teszteknek analitikai és klinikai validáláson kell átesniük széles körű felhasználásuk engedélyezése előtt. Ugyanakkor e tesztek elterjedését alapvetően befolyásolja áruk, illetve a biztosítók általi befogadás. Magyar Onkológia 57:16-20, 2013

Kulcsszavak: preventív orvoslás, predikció, genetikai teszt, monogénes betegség, poligénes komplex betegség, közvetlenül a fogyasztóknak

Due to the rapid development in genomics, genetic markers gain importance in all areas of medicine including prevention, management and therapy of patients. As a result, medicine started to shift away from evidence based procedures to a more personalized one. However, the later one requires high quality validated genetic tests. These new tests appeared as preconceptional, preimplantational, prenatal, presymptomatic, diagnostic and direct to consumer forms. Before approval such tests must be analytically and clinically validated. Broader use of these genetic tests is dependent on their price and reimbursement schemes.

Molnár MJ, Magyarósi S, Németh G. Significance of genetic tests in the era of personalized medicine. Hungarian Oncology 57:16-20, 2013

Keywords: preventive medicine, prediction, genetic testing, monogenic disorders, polygenic complex disorders, direct to consumer service

Levelezési cím: Dr. Molnár Mária Judit, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, 1083 Budapest, Tömő u. 25–29. Tel.: 06-1-459-1492, e-mail: molnarmj@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013. január 2. • Elfogadva: 2013. február 10.

BEVEZETÉS

Moore törvénye szerint a számítógépek teljesítménye 18 havonta megduplázódik, talán ehhez hasonlíthatjuk a molekuláris biológiai technológiának köszönhető fejlődést a genomika területén. Az elmúlt húsz évben a molekuláris biológiai technológiáknak köszönhetően a humán genom szekvenálási költségei rendkívüli módon csökkentek. Míg 2003-ban a teljes humán genom szekvenálásának költsége több mint 1 milliárd USD volt, addig napjainkban alig haladja meg az 1000 USD-t. Ennek köszönhetően a nyilvánosan elérhető teljes humán genomok száma fokozatosan emelkedik, amely a genomikai adatoknak a klinikai diagnosztikában való felhasználását egyre jobban felgyorsítja. A genetikai tesztek a személyre szabott orvoslásban különösen fontos szerepet kapnak, hiszen számos esetben az individualizált kezelés alapját genomikai biomarkerek képezik (1).

MONOGÉNES VERSUS POLIGÉNES BETEGSÉGEK

A humán betegségek között vannak egy gén által meghatározott ún. monogénes betegségek, melyekben egy adott gén hibája mellett igen nagy valószínűséggel kialakul a betegség; ill. poligénes, komplex betegségek, melyekben a genetikai tényezők csak a genetikai hajlamot határozzák meg, de azok önmagukban nem elegendőek betegség kialakításához. Ahhoz, hogy a komplex betegségek kialakuljanak, a genetikai rizikótényezők mellett különböző környezeti tényezők is szükségesek.

A monogénes betegségek kutatása az elmúlt 20-30 évben rendkívül sikeres volt, ugyanis míg 1982-ben egyetlen monogénes betegségben ismertük a betegség hátterében álló genetikai rendellenességet, a mai ismereteink szerint több mint 3500 humán monogénes betegségben ismert a kórképet eredményező géndefektus. A poligénes, komplex betegségek etiológiájának kutatása nem volt ilyen eredményes.

A számos, nagy kohorton végzett teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (GWAS) sem tudták tisztázni sok olyan betegségben a genetikai hátteret, ahol a heritabilitás iker-vizsgálattal bizonyított. Csak néhány betegségben sikerült a megoldást megtalálni, ilyen pl. az időskori makuladegeneráció, ahol a komplement faktor H polimorfizmusa igazolódott a betegség hátterében (2), vagy az Alzheimer-kór, ahol az ApoE ϵ 4 polimorfizmusának jelenléte idős korban hajlamosít a betegségre.

A többi kórképben, ahol nem sikerült a genetikai etiológiát egyértelműen tisztázni, manapság a közlemények a „missing heritability”-ről számolnak be és ennek az okát elemzik.

A GENETIKAI MARKEREK SZEREPE A BETEGELLÁTÁSBAN

A genetikai markerek a betegellátás több szintjén (prevenció, menedzsment, terápia monitorozása) is meghatározó fontosságúak.

1. Preventív orvoslás: míg a tünetmentes időszakban a poligénes, komplex betegségekre hajlamosító genetikai markerek felismerése, addig a monogénes betegségekben a preszimptomás állapotban a betegség azonosítása a fő feladat. A monogénes betegségekben az ismert génmutáció megteremti a prenatális diagnosztika lehetőségét.

2. Betegségmenedzsment: a genetikai markerek szerepelhetnek diagnosztikai markerekként, elősegítve a pontos molekuláris diagnózis felállítását; a heterogén, nagy, ún. spektrumbetegségekben az egyes alcsoportok azonosítását teszik lehetővé; az onkológiában citogenetikai változások, génextpressziós mintázatok változása segíthet az optimális terápia kiválasztásában. Szerepet játszanak a betegség klasszifikációjában, megállapíthatják a hordozói státuszt és a tumorok esetében diagnosztikai segítséget jelenthetnek.

3. Terápiás követés, farmakogenomika: az egyes gyógyszerek hatékonyságát, mellékhatását a genetikai markerek meg tudják jósolni, illetve segíthetik az egyes klinikai vizsgálatokban az optimális kohort kialakítását.

A genetikai, genomikai markerek az egészségügyben megkönnyítik a preventív, hatékony egészségmenedzsment megvalósulását, hiszen ez esetben az egészséges populációt szűrjük még a klinikai tünetek kialakulása előtt. Ennek segítségével felismerjük, hogy az adott populációban kik azok, akik hajlamosítottak bizonyos betegségek kialakulására.

Az ő esetükben további biomarkerek követésével már nagyon korai stádiumban felállítható a betegség diagnózisa, és a farmakogenomikai paraméterek ismeretében már korán az optimális gyógyszert tudjuk felírni a számukra. Így már a klinikai tünetek korai stádiumában kezelhető a beteg, és elkerülhetünk számos másodlagosan kialakuló következményt. Ezzel szemben a mai orvoslást ún. reaktív orvoslásnak nevezzük. A mai orvosi gyakorlat szerint a beteg általában már kifejezett klinikai tünetekkel rendelkezik, amikor orvoshoz fordul. Ekkor különböző hosszúságú idő alatt sikerül a diagnózist felállítani, és sok esetben a sokadik gyógyszerválasztást követően találjuk meg az optimális terápiát és kezdenek el enyhülni a beteg panaszai. Ezzel időt veszítünk, előrehaladottabb állapotban kezeljük a tüneteket, súlyosabb szövődmények, sok esetben gyógyszer mellékhatások alakulnak ki, amely tényezők a kezelés költséghatékonyságát csökkentik.

KLINIKAI PÉLDÁK A GENOMIKAI MARKEREK FELHASZNÁLÁSÁRA

Prevenációs orvoslás

A mai mindennapi klinikai gyakorlatban már tudunk számos példát hozni. A monogénes betegségekben a betegség megelőzése a fontos szempont. Abban az esetben, ha a preszimptomás állapotban már ismerjük, hogy valaki hordozza vagy nem a betegséget kiváltó genetikai hibát, a prenatális diagnosztikával a következő generációban megelőzhető a betegség. A poligénes, komplex betegségeknél a betegségre hajlamosító genetikai-genomikai rizikótényezőket keressük. Pl. BRCA1/2 gének mutációja az emlő- és petefészekrák rizikóját nagymértékben emeli, így a preszimptomás állapotban egy ilyen rizikófaktornak az ismerete lehetővé teszi a beteg számára, hogy pozitív családi anamnézis mellett már a betegség kialakulása előtt tegyen annak érdekében, hogy ne alakuljon ki a klinikai tünet. Lehetőség van pl. emlőablációra az emlőrák kialakulása előtt.

Betegségmenedzsment

A fenotípus alapján sok esetben nincs lehetőségünk a pontos etiológiát megállapítani. Pl. Parkinson-kór esetén a betegséget okozhatja monogénes betegség, pl. a parkin, PINK1, DJ1 gének mutációja, de lehetnek a tünetek poligénes, komplex betegség következményei, sőt esetenként encephalitis következményeként alakul ki a betegség (pl. Economo-encephalitis). Ilyen esetben a genetikai diagnosztika nagyon fontos a pontos diagnózis és a betegség stratifikációja szempontjából.

A poligénes, komplex multifaktoriális betegségekben, pl. emlőtumorban bizonyos fehérjék expressziója (pl. HER2) lehetővé teszi olyan gyógyszer választását, amely csak azon betegek számára hatékony, akiknél a HER2 expresszióját lehet igazolni a tumorszövetben. Más esetekben a többes biomarkerek egyidejű vizsgálata segít a betegség menedzselésében. Pl. a „Tissue of Origin” teszt 1550 mRNS egyidejű expressziós mintázatának vizsgálatával segít a primer tumor keresésében.

Bizonyítékokon alapuló orvoslás versus személyre szabott orvoslás

A XX. század végén terjedt el a bizonyítékokon alapuló orvoslás a klinikai gyakorlatban, és az még napjainkban, a XXI. század elején is meghatározó. A molekuláris biológiai technológiáknak köszönhetően azonban a bizonyítékokon alapuló orvoslás vagy bizonyítékokon alapuló gyógyszerhasználat felől a személyre szabott, azaz individualizált orvoslás felé fordul a világ. Vajon hogyan viszonyul a két szemléletmód egymáshoz? A gyógyszerekkel szembeni elvárások az elmúlt 100 évben sokat változtak. Míg az 1900-as

évek elején a fő szempont az volt, hogy ne ártson a gyógyszer, a 60-as éveket követően a biztonságosság mellett a hatékonyság is előtérbe került, a 80-as években a garantált minőség is fontos tényezővé vált, az ezredfordulón a gazdaságosság és az ezredforduló után 10-15 évvel pedig az individuális kezelések, a személyre szabott gyógyszeralkalmazás az egyik legfontosabb elvárás. Az egyénre szabott orvoslás lehetőséget ad számunkra, hogy ne csak a statisztikai válasz alapján döntsük el egy gyógyszerről, hogy hatékony vagy nem hatékony. A kérdés, hogy pl. egy bizonyos gyógyszer hatásos vagy nem hatásos egy adott indikációban, különböző módon közelíthető meg. Ha tisztán statisztikai oldalról közelítem meg a kérdést, akkor egy széles indikációban (pl. stroke) az adott gyógyszer vonatkozásában eddig közölt összes vizsgálat metaanalízise segítségével keresek választ a kérdésre, és lehet, hogy az elemzés negatív eredménnyel zárul a vizsgált kohort heterogenitása miatt. Ezzel szemben a személyre szabott következtetésnél olyan egyéni jellegzetességek érvényesíthetők a kohort kialakítása során, mely alapján alcsoportok képezhetők, és egyes alcsoportokban az adott gyógyszer hatékony lehet abban az esetben is, ha nagy heterogén csoportban a statisztika nem hozott egyértelmű következtetést.

GENETIKAI TESZTEK

A személyre szabott orvoslás időszakában a genetikai tesztek egyre fontosabb szerepet töltenek be az orvoslásban. A különböző típusú genetikai tesztek ismerete, és az azokkal kapcsolatos szabályozások és etikai megfontolások betartása elengedhetetlen (3).

A genetikai teszteknek számos típusa ismert: prekonceptcionális, preimplantációs, prenatális, preszimptomás, diagnosztikus, „közvetlenül a fogyasztóknak” genetikai tesztek.

Prekonceptcionális szűrés

A fogantatás előtti genetikai vizsgálat a családtervezés fontos lépése lehet azok számára, ahol a családokban különböző genetikai hibák halmozódnak. Ilyen esetben a házaspár a gyermekvállalás előtt szeretné tudni, hogy milyen betegségek és genetikai rizikótényezők hordozói, és ennek alapján szeretnék a következő generációban becsülni az egyes betegségek rizikóját. Azon házaspárok számára, akiknél nem ismertek a felmenők között genetikai betegségek, elsősorban monogénes betegségekre állítanak össze ilyen genetikai szűrőcsomagot, mely az egyes etnikumokban más és más betegségekre szűr. A legrészletesebb szűrőcsomagot jelenleg az askenázi zsidó populációban használják, ahol Tay-Sachs-kór, cisztás fibrózis, Canavan-kór, familiáris diszautómia, mukolipidózis,

Niemann–Pick-kór, Gaucher-kór és Fanconi-anémia szerepel az alapszűrőcsomagban. Az európai populációban a népesség heterogenitása, más házassági szokása miatt kevés olyan betegség van, melyekre preconcepcionális szűrés javasolt. A cisztás fibrózis és a spinális izomatrófia az, amelyekben a mutációt hordozók száma olyan nagy, hogy érdemes lehet szűrni az egészséges egyéneket is ennek a betegségnek a hordozó státuszára. Az afrikai, ázsiai és a mediterrán populációkban a hemoglobinopathiák szűrését javasolják.

Preimplantációs diagnosztika

Egyre több esetben kéri a szülők, leginkább vallási, morális megfontolások miatt a preimplantációs diagnosztikát. Ennek a diagnosztikának a lényege, hogy egy 8 sejt embrió egy-egy blasztomerjét vizsgáljuk. A genetikai vizsgálat választja ki azokat az egészséges embriókat, amelyeket implantálnak. Indikációja idősebb szülők esetén az aneuploiditás, nagyobb kromoszóma-rendellenességek, olyan kórképek, ahol nincs lehetőség genetikai tanácsadásra. Ez utóbbi kategóriába tartoznak az mtDNS-alapú mitokondriális betegségek, amelyekben a betegség jellegéből adódóan nem tudjuk megbecsülni előre a következő generációban az ismétlődés rizikóját, hiszen nem tudjuk, hogy az egyes petesejtekben milyen módon fog alakulni a mutáns mtDNS-heteroplazmia aránya. Ilyen esetekben csak a preimplantáció segíthet az egészséges embriók szelektálásában.

Prenatális diagnosztika

A prenatális diagnosztika egy elterjedt genetikai diagnosztikai módszer, amely során korionboholy-bioptátumból vagy amniocentézisből izolált magzati sejtekből, vagy anyai vérből kivont főtális sejtekből izolált DNS-molekulából történik az adott gén genetikai vizsgálata. Általában azon betegségek esetén szoktuk ezt a diagnosztikát választani, amelyeknek a jelenléte a családban ismert, és az adott betegséget, az adott mutációt keressük a magzatban.

Preszimptomás genetikai tesztek

Valamennyi olyan genetikai teszt, amely olyan stádiumban történik, amikor még az adott betegség klinikai tünetei nem jelentkeztek, preszimptomásnak minősül. Általában a családban halmozódó betegségek hívják fel a figyelmet arra, hogy genetikus betegség veszélye áll fenn. Ez a vizsgálat csak 18 év fölött végezhető el, amikor az egyén felelősségteljesen tud dönteni arról, hogy szeretné-e tudni azt, hogy egy adott, sok esetben súlyos betegség vár rá 10-20 év múlva. Ilyen esetekben a genetikai tanácsadónak nagyon körültekintő felvilágosítást kell adnia a vizsgálatot kérő egyénnek. A felvilágosítást követően írásos beleegyezési nyilatkozat aláírása után vehető

vér a vizsgálatra, és minden esetben genetikai tanácsadás keretén belül közölhető a genetikai vizsgálat eredménye. Pozitív eredmény esetén a betegség jellegétől függően a pszichológiai segítségnyújtást is fel kell ajánlani a tanácsot kérőnek.

„Közvetlenül a fogyasztóknak” genetikai tesztek

A „közvetlenül a fogyasztóknak” szolgáltatott („direct to consumer”) tesztek egy új kategóriát jelentenek. E genetikai tesztek lényege, hogy a beteg nincs közvetlen kapcsolatban a diagnosztikai laboratóriummal, akár postán is elküldheti a biológiai mintáját az elemzésre. A minta általában nyál vagy szájnyalvákahártya-kaparék, így a mintavétel otthon is megoldható. A megfelelő összeg befizetését követően néhány hét múlva írásos formában kapja meg az egyén a betegségekre, gyógyszer mellékhatásokra hajlamosító gének vizsgálatának eredményét. A vizsgálatok általában a gyakoribb monogénes betegségekben a mutációs forrópontok, egyes alapító mutációk hiányát vagy jelenlétét, a különböző gyógyszerhatékonyt, -mellékhatást megjósoló markereket azonosítják.

Ezek a „direct to consumer” genetikai tesztek napjainkban kb. 1100 különböző genetikai marker vizsgálatát kínálják. A tesztet soha nem orvosok indikálják, direkt marketing, tévé, internet, nyomtatott hirdetések segítségével találják meg a profitorientált szolgáltatók a felhasználókat, megrendelőket. A tesztek sok esetben nem is egészségügyi okokat szolgálnak, hiszen bizonyos tulajdonságok predikciójára is vállalkoznak, mint pl. hogy valaki hajlamos-e a korai kopaszodásra, vagy milyen atlétikai tulajdonságai lesznek. A probléma akkor kezdődik, amikor a beteg megkapja a 10-20 oldalas, számára teljesen érthetetlen genetikai eredményeket, hiszen abban az esetben, ha valakinek nincs megfelelő genetikai képzettsége, semmitmondóak a gének nevei, az egyes nukleotid-polimorfizmusokat (SNP) jelölő rs számok. A kíváncsiskodó ilyenkor genetikai tanácsadó hiányában maga próbál az internet segítségével genetikai tanácsot kérni, melyhez különböző honlapok (pl. „AskTheGeneticist”) állnak a rendelkezésére. Ha ezzel nem ér célba, megpróbálja a neten egyéb honlapok (pl. az SNPedia) segítségével az egyes különböző polimorfizmusok jelentőségét kitalálni, és megérteni, hogy mely betegségekre nagyobb a hajlama és mely betegségtől védik a génjei.

Christensen és munkatársai (4) felmérése szerint a fogyasztók által indikált genomikai tesztek rendkívül nagy mértékben terjednek a világon. Addig, amíg az orvosok és genetikai tanácsadók által indikált genetikai vizsgálatok egyenletes emelkedést mutatnak, a „direct to consumer” tesztek száma exponenciális mértékben nő. Miért is veszélyes ez? A molekuláris genetika robbanásszerű fejlődése számos publikációt eredményezett a kérdésben viszonylag rövid idő alatt, így azok nagyon korán kerültek be

klinikai alkalmazásba. Sok esetben baj lehet az analitikai validitással, klinikai validitással és a klinikai haszonnal. Az analitikai validitás azt jelenti, hogy akkor pozitív a teszt, ha a marker jelen van, és akkor negatív, ha a marker hiányzik. Az analitikai validitást befolyásolja a teszt szenzitivitása és specificitása. A klinikai validitás azt jelenti, hogy a teszt akkor pozitív az egyénben, ha az adott betegség jelen van, és akkor negatív, ha nincs jelen. A pozitív eredmény prediktálja a betegséget, a negatív eredmény annak a hiányát jelzi. A klinikai haszon pedig azt jelenti, hogy a teszt elvégzésének a haszna nagyobb a rizikónál. Nem véletlen, hogy a Magyar Tudományos Akadémia 2012 őszén hivatalos állásfoglalást publikált a „közvetlenül a fogyasztók” által rendelt genetikai tesztekéről, felhívva annak veszélyeire a lakosság figyelmét. Az állásfoglalás 2 európai szervezet, az EASAC és FEAM állásfoglalását vette át (5).

A TECHNOLÓGIA HATÁSA A GENETIKAI DIAGNOSZTIKÁRA

A technológia fejlődésének köszönhetően olyan új perspektívák nyíltak meg a klinikai diagnosztika számára, mint a teljesgenom- és exomszekvenálás, azaz a genom legkomprehenzívebb megismerése (6). Ezek a vizsgálatok fel tudják ismerni a genomikai rendellenességek összességét (nukleotidszubsztitúció, strukturális átrendeződések, kópiaszám-változások, kromoszomális átrendeződések). A vizsgálatok lehetővé teszik vagy a teljes genom, vagy a teljes kódoló régiók (exom) szekvenciájának azonosítását. A vizsgálat eredményeként rendkívül sok adat keletkezik, melyet nem könnyű kezelni. Manapság a teljes exomvizsgálatokkal igyekszünk olyan ritka betegségek hátterét tisztázni, új géneket azonosítani, melyekben a korábbi diagnosztikák nem voltak célravezetőek. A géntérkép megismerése azonban számos véletlen találatot is eredményezhet, azaz olyan információkat hozhat, melyek jelentősek lehetnek az egyén egészsége szempontjából, de nem biztos, hogy szeretné tudni azokat. Ezek a véletlen találatok számos nehéz döntés elé állíthatják a vizsgálatot és a vizsgált egyént is, olyan etikai dilemmákat eredményezhetnek, melyekkel korábban nem találkozhattunk. Green és mtsai (7) felmérésében azt találták, hogy a genetikai tanácsadóknak csak 60-70%-a mondta volna meg valamilyen véletlenszerűen talált patogén mutáció jelenlétét a tőle tanácsot kérőnek. A felnőttek esetében nagyobb volt a megmondási hajlandóság, mint a gyerekek esetében. A gyerekek esetében csak mintegy 10 kórképről adtak volna felvilágosítást.

Ezek között ritka örökletes tumoros betegségek, mint pl. az örökletes emlő-, ováriumrák, Lynch-szindróma, APC-asszociált polyposis, von Hippel–Lindenau-betegség, MEN1, MEN2, PTEN hamartoma-szindróma, retinoblastoma voltak azok, melyeket legnagyobb gyakorisággal megmondtak volna a genetikai tanácsadók a betegeknek. A tumorok mellett a monogénes betegségek közül a Gaucher-kór, fenilketonuria, galaktozémia, homociszteinuria, tirozinémia I-es típusa, Pompe-kór, Wilson-kór, Fabry-kór, familiáris hiperkoleszterinémia, Romano–Ward-szindróma (Long QT-szindróma) azok a kórképek, amelyeknek az ismeretét hasznosnak találták a genetikai tanácsadók. Egy ilyen véletlen találatnak a tanácsot kérő felé való kommunikálása fölveti azt a kérdést, hogy mely eredményeket közöljük, hogy fogadják ezt az egyének, fog-e ez feszültséget, depressziót, szorongást okozni, meg fogják-e érteni ezt az információt, fognak-e rá emlékezni, amikor emlékezni kell, vajon hatással lesz-e az egyén életére. Jelenleg még kérdés az, hogy egy genetikai rizikó információja milyen módon befolyásolja az egyén viselkedését, az egészségügyi ellátásnak a kimenetelét és költségeit, valamint az, hogy befolyásolja-e a nem orvosi doméneket, mint pl. a biztosítók szokásait, a szociális kapcsolatokat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közleményt a Magyar–Szingapúri (NEUINFO09) TÉT pályázat és az NFÜ (korábban NKTH) által támogatott BIOINF09 TÉT_10-1-2011-0058 pályázata támogatta.

IRODALOM

1. Golubnitschaja O, Costigliola V. EPMA General report & recommendations in predictive, preventive and personalised medicine 2012: White paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine. EPMA J 3:14, 2012
2. Klein RJ, Zeiss C, Chew EZ, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308:385–389, 2005
3. <http://www.genome.gov/10002335>
4. Christensen C, Grossmann J, Hwang J. The innovator's prescription. A disruptive solution for healthcare. McGrawHill, 2009
5. http://mta.hu/data/cikk/13/7/19/cikk_130719/EASAC_Genetic_Testing_Web_Summary_HU.pdf
6. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. Genet Med doi: 10.1038/gim.2012.157.2013
7. Green RC, Berg JS, Berry GT, et al. Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing. Genet Med 14:405–410, 2012