

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО
ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА

**ЗАВРШЕН ИЗВЕШТАЈ
ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ
Образец ОБ-3**

ШИФРА НА ПРОЕКТОТ:

НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ: Молекуларна лабораторија за одличност за детекција
на гени со најнова технологија за новогенерациско
секвенционирање

РАКОВОДИТЕЛ НА ПРОЕКТОТ: проф. Гордана Петрушевска

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ: науч. сор. Александар Ефтимов

ИНСТИТУЦИЈА: Институт за патологија, Медицински факултет, УКИМ, Скопје

ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ:

Од: Октомври 2021

До: Октомври 2023

БРОЈ НА ДОГОВОР: Проектна линија 3, Договор арх.бр. 15-15590/8 и анекс 1 арх.
бр.15-15590/70 од 30. 12. 2021 г.

ИЗВЕШТАЈНА ГОДИНА: 2023

ДАТУМ НА ПОДНЕСУВАЊЕ НА ИЗВЕШТАЈОТ: 20. 11. 2023 _____

Овој образец се пополнува во 3 копии и се доставува до Министерството за образование и наука како составен дел на елаборатот од завршниот извештај

1. УЧЕСНИЦИ ВО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ ВО ИЗВЕШТАЈНАТА ГОДИНА
(Име и презиме, научно, наставно-научно звање, матична институција)

а) Раководител на проектот: проф. Др. Гордана Петрушевска

б) Главен истражувач: науч. сор. Александар Ефтимов, д-р фарм.

б) Соработници – истражувачи

1. ас.др спец. Панче Здравковски

2. ас.др. спец. Селим Комина

в) Соработници - млади истражувачи

1. ас. д-р Владимир Ристевски

2. д-р Милка Кочовска

3. д-р Тамара Ангеловска

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ*-ПРОЕКТОТ:

2а. ЦЕЛИ

- A. Резултат – набавена опрема: новогенерациски секвенатор со 500 милиони читања по анализа и апарат за автоматско подготвување на библиотеки.
- B. Резултат – воспоставени методи за испитување на повеќе од 5000 гени за малигни и ретки болести, и неинвазивна пренатална дијагностика
- B. Резултат – проширен е опсегот на Институт за патологија на акредитација со новите аналитички методи; се зголемува можноста за апликбилност на проекти од ЕУ.

2б. ИНДИКАТОРИ

- 1. Набавената опрема е инсталирана во лабораторијата и е пуштена во функција најдоцна до 3 месеци по доставата.
- 2. Добиени резултати од новите методи за испитување на гени кај малигни и ретки болести, и пренатална дијагностика.
- 3. Сертификат од Институтот за акредитација за проширен опсег на Институтот за патологија на акредитација со новите аналитички методи. Учество на конкурси за проекти од COST, HORIZON 2020

3. ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

Аплицираниот проект е од проектната линија 3: Поддршка за модернизација и развој на лабораториски ресурси (набавка на опрема):

Со реализацијата на проектот се доопреми Лабораторијата за молекуларна патологија, со карактеристики на статус на одличност.

При тоа беа добиени три апарати со карактеристики на врвна технологија (последна генерација) во доменот на молекуларната патологија:

- (1) Апарат за новогенерациско секвенционирање кој работи по принцип на секвенционирање со синтеза, база по база, за детекција на поединечни бази;
- (2) Апарат за автоматско припремање на библиотеките;
- (3) Автоматски дијагностички ДНК секвенатор.

* По потреба употребете дополнителни листови за сите точки од завршниот извештај.

Набавката на предвидената опрема е значајна за:

- рана дијагноза на заболувањата со редукција на огромниот одлив на финансиски средства за користење на услуги надвор од државата;
- ран скрининг на заболувања и абнормалност во пренаталната дијагностика и намалување на смртноста на плодовите и новородените деца;
- надградба на постоечките дијагностички капацитети на Институтот за патологија, чија дејност е основна за давање на последниот збор во дијагностиката на болестите;
- отворање на нови полигони за научно-истражувачка работа и учество во меѓународни проекти со отворање на простори и врати за нови млади истражувачи;
- Намалување на одлив на млади способни кадри.

4. ОСВРТ НА ОПРАВДАНОСТА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО ПОГЛЕД НА ПОСТИГНУВАЊЕТО НА ДЕФИНИРАНИТЕ ЦЕЛИ И ОЧЕКУВАНИТЕ РЕЗУЛТАТИ СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

- 4.1. Набавената опрема е инсталирана во лабораторијата и е пуштена во функција најдоцна до 3 месеци по доставата.
- 4.2. Добиени резултати од новите методи за испитување на гени кај малигни и ретки болести, и пренатална дијагностика.
- 4.3. Сертификат од Институтот за акредитација за проширен опсег на Институтот за патологија на акредитација со новите аналитички методи.
- 4.4. Учество на меѓународни конкурси за проекти од COST, HORIZON

По завршување на постапките за јавна набавка на неопходни реагенси, дел од апаратите се во функција и добиени со првите резултати:

- Детекција на моноклоналност за BCR и TCR, MSI.
- Анализа на ексом со панел од 324 гени

5. ДЕТАЛЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИОТ ПРОЕКТ:

Во врска со набавката на опремата од проектот на МОН – Институт за патологија, Медицински факултет, Скопје, за проектот „Молекуларна лабораторија за одличност за детекција на гени со најнова технологија за ново-генерациско секвенционирање“, проектна линија 3, согласно член 3 и 6 од Договорот со ваш арх. бр. 15-15590/8 од 22.11.2021 год. и анекс 1 ваш арх. бр. 15-15590/70 од 30.12.2021 год. го доставуваме следниот финален (финансиски и наративен) извештај за реализација на Проектот: Во врска со реализацијата на проектот „Молекуларна лабораторија за одличност за детекција на гени со најнова технологија за ново-генерациско секвенционирање“, во првата половина од 2022г. беше реализирана постапката за јавна набавка на предвидената опрема согласно Договорот и финансискиот план, составен дел од Договорот која вклучуваше:

1. ИВД апарат за масивно паралелно новогенерациско секвенцирање (средства од МОН)

2. Апарат за автоматско припремање на библиотеките (средства од МОН)

3. Автоматски дијагностички ДНК секвенатор (сопствени средства)

Во врска со набавката, напоменуваме дека со претходните Извештаи до МОН беа доставени копии од:

1. ИЗВЕШТАЈ од спроведената постапка од страна на договорниот орган – Универзитет Св. Кирил и Методиј, Медицински факултет, Скопје, 50 Дивизија бр. 6, а со број на огласот за јавна набавка (на ЕСЈН): 01627/2022.

2. ОДЛУКА за избор на најповолна понуда по постапка објавена на ЕСЈН со Оглас бр. 01627/2022 (интерен бр. на постапка 01/2022) .

3. ДОГОВОР за јавна набавка на стоки склучен помеѓу Медицински факултет, Скопје и Друштво за промет со медицински помагала и реагенси ЕЛТА 90 МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА ДОО Скопје, за набавка на ИВД апарат за масивно паралелно новогенерациско секвенцирање (средства од МОН) и Апарат за автоматско припремање на библиотеките (средства од МОН).

4. ДОГОВОР за јавна набавка на стоки склучен помеѓу Медицински факултет, Скопје и Друштво за промет и услуги БИОТЕК ДОО експорт-импорт Скопје, за набавка на Автоматски дијагностички ДНК секвенатор (сопствени средства).

5. Фактура бр. 00658/2022 од ЕЛТА 90 МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА ДОО Скопје, за набавка на ИВД апарат за масивно паралелно новогенерациско секвенцирање (средства од МОН).

6. Фактура бр. 22-310-0052291 од Друштво за промет и услуги БИОТЕК ДОО експорт-импорт Скопје, за набавка на Автоматски дијагностички ДНК секвенатор (сопствени средства).

7. Фактура бр. 01118/2022 од ЕЛТА 90 МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА ДОО Скопје, за Апарат за автоматска припрема на библиотеки (средства од МОН).

ФИНАНСИСКИ ИЗВЕШТАЈ:

Табеларен приказ спрема анекс 1 на договор (ваш арх. бр. 15-15590/70 од 30.12.2021 год.)

Табела 1: Преглед на планираните трошоци за реализација на проектот

Реден број на ставка	Трошок	Намена	Прва годи на 2021	Втора година 2022	Трет а годи на 2023	Вкупно за 3 години	Извор на финансир ање (Буџет на МОН)	Сопстве но учество	Други извори на финансир ање
1	14.000.00 0,00	Апарат за дијагностичк о целосно егзомско секвенциони рање	/	14.000.00 0,00	/	14.000.00 0,00	14.000.00 0,00	/	/
2	7.000.000, 00	Апарат за автоматска припрема на библиотеки	/	7.000.000, 00	/	7.000.000, 00	7.000.000, 00	/	/
3	9.000.000, 00	Автоматски дијагностичк и 16-канален ДНК секвенатор	/	9.000.000, 00	/	9.000.000, 00		9.000.000 ,00	/
Вкупно потреб ни средств а за проект от (Вредн ост на проект от)				30.000.00 0,00		30.000.00 0,00	21.000.00 0,00	9.000.000 ,00	/

5.1 Детален наративен и финансиски извештај за опремата која е примена согласно Договорот со МОН

По завршувањето на делот од проектот за набавка на предвидената опрема согласно погоре наведениот Финансиски извештај односно согласно Финансискиот план составен дел од Договорот ваш арх. бр. 15-15590/8 од 22.11.2021год. и анекс 1 на договор (ваш арх. бр. 15-15590/70 од 30.12.2021 год.), заклучно со месец декември 2022 реализирана е исплата (Трансфер) на финансиски средства до Медицински

факултет и потоа до економските оператори согласно предвидените трошоци во Финансискиот план на проектот и склучениот договор меѓу МОН и Медицински факултет, во висина од 21. 000.000,00 (средства од МОН) и 9.000.000,00 (сопствени средства).

При тоа беше даден табеларен приказ на Финансискиот извештај, согласно одредбите на склучениот договор за реализирање на горе-наведениот проект.

Табела 2: Преглед на планирани и реализирани финансиски средства за периодот 01.01.2022 – 31.12.2022

Трошок	Намена	Планирани средства за 2022 според финансискиот план на проектот	Реализирани средства заклучно со 31.12.2022	Преостанати средства за исплата за 2022 од МОН	Преостанати средства за 2022 (сопствени средства)
14.000.000,00	Апарат за дијагностичко целосно егзомско секвенционирање	14.000.000,00 (МОН)	13.999.999,00 (МОН)	0	0
7.000.000,00	Апарат за автоматска припрема на библиотеки	7.000.000,00 (МОН)	6.999.995,00 (МОН)	0	0
9.000.000,00	Автоматски дијагностички 16-канален ДНК секвенатор	9.000.000,00 (сопствени средства)	9.000.000,00 (сопствени средства)	0	0
ВКУПНО		30.000.000,00	30.000.000,00	0	0

Во извештајната 2023 година во текот на месец јануари, по усвојување на Годишниот план за јавни набавки во рамките на Медицинскиот факултет, УКИМ, Скопје, по пробното пуштање на апаратите HONOR 1616 и NextSeq Dx со донирани реагенси се отпочна со припрема за отпочнување на постапка за јавна набавка на китови и реагенси за изведување на тестови и анализи на веќе набавените препарати.

Во Извештајот за месец јуни беше наведено дека постапката за набавка на китови и реагенси за изведување на тестови и анализи на веќе набавените препарати за Автоматскиот дијагностички ДНК секвенатор HONOR 1616, (сопствени средства) е завршена и во тек е постапка за испорака на истите. Постапката за набавка на китови и реагенси за ИВД апарат за масивно паралелно новогенерациско секвенцирање NextSeq Dx (средства од МОН) е завршена и во тек е постапка за добивање на реагенсите и соодветните софтвери за анализа со обуки на персоналот за работа со истите. Исто така, во месец јуни беше доставена соодветна маса (донирана) со одредена носивост, на која ќе биде поставен Апаратот за автоматска припрема на библиотеките.

Во текот на месец јули се добиени првите финални резултати изработени на апаратот ИВД апарат за масивно паралелно новогенерациско секвенцирање NextSeq Dx со донирани реагенси и истите во месец август електронски се обработени на АВЕНИО софтвер за информатичка биомедицинска обработка на податоците (во ПРИЛОГ на ФИНАЛНИОТ ИЗВЕШТАЈ заедно со овој ОБРАЗЕЦ). Конечно, во месец октомври беа отстранети техничките просторни проблеми и беше реализирана инсталацијата на третиот апарат за автоматска припрема на библиотеките, и воедно се добиени основните реагенси за функционирањето на овие апарати. Во наредниот период се очекува да се реализира обука за работа со апаратот за автоматска припрема на библиотеките.

Обврските содржани во член 4 од Договорот за доделување на средства за финансирање на научно-истражувачки проект од посебен јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) под наслов „Молекуларна лабораторија за одличност за детекција на гени со најнова технологија за новогенерациско секвенционирање“ од Институт за патологија, Медицински факултет во Скопје, и нивното исполнување со превземените мерки во подолните точки се наведени.

6. ЗНАЧАЈНИ НАУЧНИ СОЗНАНИЈА ЗДОБИЕНИ СО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ:

Анализите кои се изведуваат на опремата добиена со овој грант е комплексна и сензитивна бидејќи се разботи за анализи со кои се истражуваат промените во човечкиот геном (ексом). Истите се изведуваат во повеќе чекори, во текот на 5 до 10 дена, а потоа дополнително е потребна биоинформатичка анализа која и во врвни реномирани лаборатории, трае месец дена и подолго. Во овој извештај доставуваме кратки прикази на дел од анализираните случаи.

Случај 1. 26 годишен пациент со Т лимфобластен лимфом:

- добиените резултати од анализата со техниката за новогенерациско секвенцирање укажуваат на одредени гени за осетливост во развој на малиген Т лимфобластичен лимфом (PIK 3CA), иако целоснио придонес за овој ген останува нејасна. Sprema податоците од литературата за да се евалуира неговата улога потребна е мета-анализа на големи целосни егзомски секвенцирачки податоци на голем број случаи (>10.000) и >150.000 контроли. Исто така, потребно е да се евалуира и туморското оптоварување на серии од повеќе 15.000 анализи. Види Прилог 1.

Во науката за вакви анализи потребни се грантови за финансирање од елитни истражувачки фондации, на пр. Genome Canada Genome Quebec, Canadian Institutes of Health Research European Union Horizon 2020 Research and Innovation Programme Wellcome Trust.

Прилог 1.:

DRAFT

Roche

Case ID

1205018

Patient sex

Male

Diagnosis

Lymphoblastic lymphoma

Tumor purity

80%

Ordering physician

not specified

Patient MRN

not specified

Patient DOB

01/01/1970

Sample type

Formalin Fixed Paraffin Embedded Tissue Scroll

Sample collection date

not specified

Ordering institution

not specified

Patient name

not specified

Patient ethnicity

not specified

Sample site

Lymph node

Sample receipt date

not specified

Ordering institution ID

not specified

Report summary: Lymphoblastic lymphoma

7 Clinically significant biomarkers

2 Relevant therapies

1 Clinical trial

1 Other biomarker

1 Combination

Variants & other biomarkers	Therapies approved/recommended in current diagnosis	Therapies approved/recommended in other indications
s.c. combination CDKN2A deletion, CDKN2B deletion	none	none
s.c. present in combination CDKN2A deletion	none	none
s.c. present in combination MTAP deletion	none	none
s.c. variant CHEK2 p.J157T	none	olaparib
s.c. variant PIK3CA p.H1047L	none	apellisib + fulvestrant
s.c. variant FBXW7 p.R465C	none	none
s.c. variant NOTCH1 p.L1596H	none	none
s.d. variant TNFAIP3 p.P457fs	none	none
other biomarker Genomic LOH Undetermined	none	none

* Therapy with altered response, † Therapy with resistance

2	combination CDKN2A deletion, CDKN2B deletion Partial loss of 9p21.3 including the CDKN2A and CDKN2B genes is associated with poor prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCLBCL). CDKN2A and CDKN2B co-deletion is associated with adverse prognosis in adolescent and adult B-precursor ALL, including Ph-negative ALL. no approved therapies	DRAFT Tier II-C
	variant present in combination CDKN2A deletion Copy Number 0.000000 Equivocal False Tier II-C CDKN2A loss is more common in ABC DLBCL than GCB DLBCL (WHO). CDKN2A loss or inactivation is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCLBCL) (WHO). In a clinical study, MYC, BCL2, CDKN2A, and KLHL6 alterations were associated with shorter progression-free survival in DLBCL patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. A sequencing panel of 26 genes, including this gene, improved risk stratification of multiple myeloma patients. Patients with hematologic malignancies harboring CDKN2A mutations match inclusion criteria for clinical trials, such as a trial with a CDK4/6 inhibitor. Patients with lymphoma harboring homozygous loss of CDKN2A match inclusion criteria for clinical trials, such as a trial with a MAT2A inhibitor. Patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma harboring CDKN2A mutations match inclusion criteria for clinical trials, such as trials with CDK4/6 inhibitors. CDKN2A loss or inactivation is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCLBCL). In a clinical study, MYC, BCL2, CDKN2A, and KLHL6 alterations were associated with shorter progression-free survival in DLBCL patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. A sequencing panel of 26 genes, including this gene, improved risk stratification of multiple myeloma patients. Patients with hematologic malignancies harboring CDKN2A mutations match inclusion criteria for clinical trials, such as a trial with a CDK4/6 inhibitor. Patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma harboring CDKN2A mutations match inclusion criteria for clinical trials, such as trials with CDK4/6 inhibitors. no approved therapies	
	variant present in combination MTAP deletion Copy Number 0.000000 Equivocal False Tier II-C Patients with MTAP-deficient lymphomas match inclusion criteria for clinical trials, such as trials with PRMT1 and MAT2A inhibitors. no approved therapies	

Случај 2. Пациент на 73 годишна возраст со Аденокарцином на дебелото црево
НГС анализа на NecSeq со RUO AVENIO CGP кит за анализа на 324 гени.

Детектирани се: 8 клинички сигнификантни биомаркери, 3 биомаркери со неодредено значење, 1 комбинација.

KRAS wildtype/NRAS wildtype I-B combination со можност за терапија со Cetuximab, Panitumumab

MSS - Нема достапна терапија, но потенцијално улога во осетливоста кон развој на дебелоцревен карцином.

TMB Low II-C - без значење за болеста

MYC amplification II-C - без значење за болеста

NTRK3 amplification. Без значење за болеста

Види Прилог 2.

Прилог 2.:

DRAFT

Case ID 7004149_draft_reportJong	Sex Male	Diagnosis Colon adenocarcinoma	Tumor purity not specified	Ordering contact not specified
Record Number not specified	DOB 01/01/1950	Sample type not specified	Sample collection date not specified	Institution name not specified
Name not specified	Ethnicity not specified	Sample site not specified	Sample receipt date not specified	Institution ID not specified

Report summary: Colon adenocarcinoma

8 Clinically significant biomarkers
25 Relevant therapies
19 Clinical trials

3 Other biomarkers

1 Combination

Variants & other biomarkers	Therapies approved/recommended in current diagnosis	Therapies approved/recommended in other indications
IA KRAS wildtype, NRAS wildtype	cetuximab, panitumumab	See variant details for possible therapy options.
IB combination MSS, TMB Low	none	See variant details for possible therapy options.
IC MYC amplification	none	none
IC NTRK3 amplification	none	none

IC present in combination TP53 p.R273H	none	acalabrutinib, acalabrutinib + obinutuzumab, alemtuzumab, alemtuzumab + rituximab, decitabine, duvelisib, ibrutinib, idelalisib, idelalisib + ofatumumab, idelalisib + rituximab, lenalidomide, lenalidomide + rituximab, methylprednisolone + rituximab, nivolumab, nivolumab + rituximab, obinutuzumab, obinutuzumab + venetoclax, ofatumumab, pembrolizumab, pembrolizumab + rituximab, rituximab, rituximab + venetoclax, venetoclax
IC variant ARID1A p.Q766fs	none	none
IC variant APC p.R216*	none	none
IC variant SMAD4 p.Q245*	none	none
IC variant AR p.F814V	none	none
IC present in combination MSS	none	See variant details for possible therapy options.
IC present in combination TMB Low	none	See variant details for possible therapy options.
IC other biomarker Genomic LOH Undetermined	none	none

* Therapy with altered response, † Therapy with resistance

Случај 3. Пацинет возраст 72 години со дијагноза Малигни хемангиома - хемангиоперцитома.

НГС анализа на NecSeq со RUO AVENIO CGP кит за анализа на 324 гени.

Детектирана е амплификација на повеќе гени кои имаат функција во патогенезата на развој на неоплазмата, при што за една од овие амплификации NF1pR1970fs, постои достапна персонилизирана терапија .. Slumenitib.

Case ID 7004110_draft_report_short	Sex Male	Diagnosis Malignant hemangioma	Tumor purity not specified	Ordering contact not specified
Record Number not specified	DOB 01/01/1950	Sample type not specified	Sample collection date not specified	Institution name not specified
Name not specified	Ethnicity not specified	Sample site not specified	Sample receipt date not specified	Institution ID not specified

Report summary: Malignant hemangioma

9 Clinically significant biomarkers
3 Other biomarkers
1 Combination

1 Relevant therapy
1 Resistive therapy

combination MSS, TMB Low	present in combination CD274 amplification	present in combination MAPK1 amplification	present in combination PDCD1LG2 amplification
present in combination CDKN2A deletion	present in combination CDKN2B deletion	present in combination NF1 p.R1970fs	variant ATM p.R2993*
variant MLH1 p.T82A	present in combination JAK2 amplification	present in combination TMB Low	present in combination MSS
other biomarker Genomic LOH Undetermined			

2

combination

Microsatellite Stable (MSS), Tumor Mutation Burden (TMB) - Low

Tier II-C

no approved therapies

variant present in combination

CD274 amplification

Copy Number 8.000000

Equivalocal True

Tier II-C

no approved therapies

variant present in combination

MAPK1 amplification

Copy Number 9.000000

Equivalocal False

Tier II-C

no approved therapies

not specified	Name not specified	Case ID 7004110_draft_report_short	Diagnosis Malignant hemangioma	Draft date 08/02/2023	Lab director not specified Lab# not specified	1/6
---------------	-----------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------	---	-----

not specified	Z004110_draft_report_short	Malignant hemangioma	08/02/2023	not specified Lab# not specified
variant present in combination PDCD1LG2 amplification	Copy Number 8.000000	Equivocal True	DRAFT Tier II-C	
no approved therapies				
variant present in combination CDKN2A deletion	Copy Number 0.000000	Equivocal False	Tier II-C	
no approved therapies				
variant present in combination CDKN2B deletion	Copy Number 0.000000	Equivocal False	Tier II-C	
no approved therapies				
variant present in combination NF1 p.R1970fs	VAF 26%	RD 884	Tier II-C	
Therapies approved/guidelines-recommended in: other indications				
☒ selumetinib ☐ imatinib resistance				
variant ATM p.R2993*	VAF 19%	RD 881	Tier II-C	
no approved therapies				
variant MLH1 p.T82A	VAF 70%	RD 749	Tier II-C	
no approved therapies				
variant present in combination JAK2 amplification	Copy Number 8.000000	Equivocal True	Tier II-D	
no approved therapies				
variant present in combination Tumor Mutation Burden (TMB) - Low	Value 8.83	Tier I-B		
no approved therapies				

variant present in combination Microsatellite Stable (MSS)	Value 0.0115	DRAFT Tier II-C
no approved therapies		
other biomarkers Loss of Heterozygosity (LOH) - Undetermined		Unclassified
no approved therapies		
— End of findings section —		

7. КОРИСНИЦИ НА ИСТРАЖУВАЧКИТЕ РЕЗУЛТАТИ, НАЧИНИ НА ПРЕНЕСУВАЊЕ И ПРИМЕНА НА ИСТИТЕ:

Согласно обврските содржани во член 4 од Договорот за доделување на средства за финансирање на нааучно-истражувачки проект од посебен јавен интерес (поддршка за развој на лабораториски ресурси) под наслов „Молекуларна лабораторија за одличност за детекција на гени со најнова технологија за новогенерациско секвенционирање“ од Институт за патологија, Медицински факултет во Скопје, а финансиран од МОН:

1. *Формиран е истражувачки тим, кој го сочинуваат погоре наведените Главен истражувач (науч. соработник Александар Ефтимов) и млади истражувачи: Панче Здравковски, ас. др Владимир Ристевски, др Милка Кочовска)*

Во тек се изработки на следните докторати:

Ас.д-р Селим Комина Евалуација на Xpert Bladder Cancer тест за детекција во откривање на карцином на мочен меур кај пациенти со хематурија.

Ас.др Панче Здравковски Имунохистохемиски и молекуларен пејсажна високо малигните глиоми кај возрасни: импликации на преживување, предикција и прогноза.

Ас.др Даниела Бајдевска (Детекција на оштетување на механизмот за поправка на грешки во ДНК кај пациенти со дебелоцревен карцином и во корелација со степенот на туморското откапување)

2. Во тек е воведување со валидација на следните аналитички методи:
 - Ново-генерациско секвенционирање со кит AVENIO SGP comprehensive test for 324 genes
 - Новогенерациско секвенционирање со онколошки панел за детекција на 500 гени од ДНК и минимум 50 гени од РНК.
3. Институтот за патологија и неговите 2 оддели со 6 лаборатории е акредитиран по стандард EN: ISO 15189. Во 2024 г во месец март ќе се направи реакредитација на Институт вклучувајќи ги и ново-воведените методи, со оглед на тоа дека се работи за дијагностички тестови кај пациенти со малигна болест. Согласно барањата на стандардот: (-) точно е дефинирана постапката по која се изведува аналитичката метода; (-) јасно се дефинирани предусловите кои треба да бидат исполнети за функционирањето на истражувачкиот капацитет; (предвидени се записи за секојдневното користење на опремата; (-) предвидени се средства од сопствениот Годишен буџет за одржување и сервисирање на опремата.
4. Пристапни политики за истражувачката инфраструктура:

7.1 Пристапни политики до истражувачката инфраструктура за едукативни цели:

Изработени се Планови за бесплатен пристап и користење за едукативни цели на Лабораторијата за молекуларна патологија за студентите од прв, втор и трет циклус на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет, согласно наставната програма за студентите на додипломски студии, за студентите од втор циклус на постдипломски студии и специјализација, и за докторантите од трет циклус на студии, за студентите на медицина, фармација, стоматологија и биологија.

Прв циклус

**Базичните истражувања
и молекуларна онкологија 4 часа/1 месец 200 студенти**

Втор циклус**Молекуларни методи****во онколошката патологија****20 часа/1 месец****5 студенти****Трет циклус****Напредна молекуларна биологија****со онкологија****25 часа/1 месец****5 студенти**

Инфраструктурата на истражувачкиот капацитет може да се користи за едукативни цели и за студенти од други единици на УКИМ, според одобрени наставни програми, кои се одобрени од Институтот за патологија. Практичната реализација ќе се реализира после опремување на лабораторијата со реагенси и потрошен материјал, секако со соодветна постапка за набавка.

Дел од тимот е вклучен во едукација на кадри од соседните земји – Албанија, Косово.

Наставата ја вршат добро обучени лица, по претходна согласност од страна на раководителот на институтот.

7.1.1 Пристапни политики до истражувачката инфраструктура за дијагностички и и комерцијални цели:

Истражувачкиот капацитет посебно е веќе усмерен за дијагностички цели кај пациенти со малигни болести, а поврзано со можноста за примена на современата биолошка терапија.

Покрај тоа, заради финансиска одржливост истражувачката инфраструктура може да се користи за комерцијални и некомерцијални корисници од нашата држава, како и од корисници од државите во регионот.

За пристап до истражувачката опрема на надворешни корисници е изготвен КОДЕКС

- *Истражувачката опрема/инфраструктура е достапна за корисниците во согласност со процедурите, кои се дефинирани со КОДЕКС за пристап до истражувачката опрема.*
- *Корисникот може да ја користи истражувачката инфраструктура само во присуство и под надзор на овластен персонал од лабораторијата.*
- *Секој корисник потпишува Информирана согласност со која се потврдува дека е информиран со содржината на пристапните политики, за обврските и условите под кои е дозволен пристапот и истата ја доставува до архивата на Факултетот.*
- *По одобрување на пристапот од страна на стручниот колегиум, се изготвува Договор меѓу Медицинскиот факултет и надворешниот*

корисник во кој се прецизираат деталите, цената на услугата и предвидените трошоци,

- *Раководителот го одобрува времето/распоредот за работа и истражување на истражувачката инфраструктура.*
- *Обезбедувањето на услугите на истражувачката инфраструктура корисникот не смее да ги прекршува позитивните закони и подзаконските одредби, кои се поврзани со користење на јавните средства од различни извори.*

8. ТЕХНОЛОШКИ ИНОВАЦИИ И ПАТЕНТИ

Искористувањето на овој истражувачки капацитет во рамки на интернационални проекти би овозможил и отворање на можности за нови технолошки иновации и патенти во доменот на молекуларната медицина како што се можности за идентификација на нови канцерски гени кои се осетливи во развојот на канцер и придонес за кодирачките варијанти како ризик во развојот на канцерот.

9. МОЖНИ ЕКОНОМСКИ И КОМЕРЦИЈАЛНИ ЕФЕКТИ:

Со цел да се обезбеди економска издржливост на капацитетот, а во интерес на здравствените осигуреници превземени се активности за **ФОРМИРАЊЕ НА ЦЕНИ ЗА ИСТРАЖУВАЧКИТЕ ИНФРАСТРУКТУРНИ УСЛУГИ**.

Така покрај постоечките цени од Ценовникот на ФЗО одобрена е и цена за новиот тест за новогенерациско секвенцирање на повеќе од 400 гени од страна на ФЗО, чија одлука е објавена во Службен весник на 20 јуни, 2023 г .

Приходите добиени од обезбедувањето на услугите на истражувачката инфраструктура ќе се користат за покривање на директните трошоци поврзани со активностите на истражувачката инфраструктура, одржување и сервисирање на опремата; реализација на обуки и проекти со учество на конференции и конгреси за учесниците во изведувањето на анализите. Исто така, дел од добиените средства ќе бидат наменети со добри политики на заштеда за понатамошно реобновување и замена на истражувачката инфраструктура со понова генерација на апарати, во минимум од 4 години и максимум 8 до 10 години.

20231462630

ФОНД ЗА ЗДРАВСТВЕНО ОСИГУРУВАЊЕ НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА

Врз основа на членот 56 ставот 1 точката 3, во врска со членот 54 ставот 1 точката 8 на Законот за здравственото осигурување („Службен весник на Република Македонија“ број 25/2000, 34/2000, 96/2000, 50/2001, 11/2002, 31/2003, 84/2005, 37/2006, 18/2007, 36/2007, 82/2008, 98/2008, 6/2009, 67/2009, 50/2010, 156/2010, 53/2011, 26/2012, 91/2013, 187/2013, 43/2014, 44/2014, 97/2014, 112/2014, 113/2014, 188/2014, 20/2015, 61/2015, 98/2015, 129/2015, 150/2015, 154/2015, 192/2015, 217/2015, 27/2016, 37/2016, 120/2016, 142/2016 и 171/2017 и „Службен весник на Република Северна Македонија“ број 275/2019, 77/2021, 285/2021 и 60/2023), Управниот одбор на Фондот за здравствено осигурување на Република Северна Македонија, на седницата одржана на 20 јуни 2023 година, донесе

**ОДЛУКА ЗА ДОПОЛНУВАЊЕ НА ОДЛУКАТА ЗА УТВРДУВАЊЕ НА
РЕФЕРЕНТНИТЕ ЦЕНИ ВО СПЕЦИЈАЛИСТИЧКО-КОНСУЛТАТИВНАТА
ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА**

Член 1

Во Одлуката за утврдување на референтните цени во специјалистичко-консултативната здравствена заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 164/2008, 22/2009, 33/2010, 92/2010, 96/2010, 108/2010, 122/2010, 147/2010, 171/2010, 33/2011, 99/2011, 153/2011, 155/2011, 164/2011, 181/2011, 54/2012, 84/2012, 18/2013, 54/2013, 88/2013, 47/2014, 98/2014 106/2018, 203/2018, 20/2019 и 35/2019 и „Службен весник на Република Северна Македонија“ број 70/2019, 144/2020, 226/2020, 110/2021 и 283/2021), во членот 2, во табелата со поднаслов МОЛЕКУЛСКА МЕДИЦИНА (ЦИМГИ), по услугата МОЛ434 – „Секвенционирање на гени за миелоидни малигнитети со NGS-технологија“, се додава следната табела:

Шифра	Вид на здравствена услуга	Предлог референтна цена
МОЛ435	Молекуларно профилирање на тумори со екстензивен панел на канцер-гени (≥ 400) со NGS технологија	120.000

Член 2

Оваа одлука влегува во сила осмиот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Северна Македонија“, а ќе се објави по добивањето согласност од министерот за здравство.

Бр. 02-12382/7
21 јуни 2023 година
Скопје

Управен одбор
Претседател,
Dr. Bekim Pocesta, c.p.

10. МЕЃУНАРОДНА СОРАБОТКА ОСТВАРЕНА ПРИ РЕАЛИЗАЦИЈА НА ПРОЕКТОТ ВО ИЗВЕШТАЈНИОТ ПЕРИОД:

Со оглед на комплексноста на методологијата која се користи при изведувањето на анализите на овие апарати, со поддршка од ROCHE PHARMA обавено е:

- 2021-2022 - магистерски студии по Молекуларна Онкологија, Мадрид, Шпанија. Студии подржани од Европска школа за онкологија, Харвард Универзитет, и Оксфорд Универзитет (магистер по молекуларна онкологија во Македонија).
- 2022, мај - учество на симпозиум Global Expert Meeting, Roche, Берлин (2022) (главен) истражувач науч. сор. Александар Ефтимов;
- 2022, септември Конгрес на Европско Здружение за Молекуларна Онкологија, Париз
- 2022, јуни - еднеделен стручен претстој со обука во ДЕМО Центарот на ROCHE, Манхајм, Германија; (проф. Петрушевска Гордана, ас.др Панче Здравковски, доц. Магдалена Богдановска Тодоровска).

- 2023, октомври - Конгрес на Европско Здружение за Молекуларна Онкологија - Мадрид
- 2022, февруари - Ширење на искуство и едукација на колегите од соседните земји (Тирана, Албанија) (он лајн курс, гл. истражувач, Александар Ефтимов)
- едукативен курс ГЕНЕТСКО ТЕСТИРАЊЕ И ТЕХНОЛОГИИ ЗА СЕКВЕНЦИРАЊЕ И КАНЦЕРСКА ГЕНОМИКА И ПРЕЦИЗИОНА ОНКОЛОГИЈА, организирана од HARVARD MEDICAL SCHOOL, за два млади истражувачи: ас.др Владимир Ристески, д-р Милка Кочоска (2023)

11. ОБЈАВЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОИ ПРОИЗЛЕГУВААТ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО *

а) Оригинални научни трудови објавени во списанија во:

земјата:

Unveiling the neuropathology tumor landscape in North Macedonia: Single center 10-year statistical analysis with global comparison. (Во фаза на објавување - ПРИЛОЗИ, МАНУ)

странство: *AHNAK2 Urinary Protein Expression as Potential Biomarker for Bladder Cancer Detection: A Pilot Study (turkishjournalofurology.com).* Urol Res Pract 2022; 48: 423-430. DOI: 10.5152/tud.2022.22132

12. МАГИСТЕРСКИ, ДОКТОРСКИ СТУДИИ, СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ, УСОВРШУВАЊА, СТУДИСКИ ПРЕСТОИ И КОРИСТЕЊЕ НА ЕКСПЕРТИ ВО ТЕКОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО ИЗВЕШТАЈНАТА ГОДИНА

1. Детекција на оштетување на механизмот за поправка на грешки во ДНК кај пациенти со дебелоцревен карцином и во корелација со степенот на туморското откапување – докторска студија – во тек.

2. Dissecting the immunohistochemical and molecular landscape of high-grade gliomas in adults: implications for survival, prediction and prognosis. – докторска студија – во тек.

13. ИСТРАЖУВАЧКА ОПРЕМА НАБАВЕНА ВО ТЕКОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО:

(Вид, марка, година на производство, намена, цена на чинење)

- (1) Апарат за новогенерациско секвенционирање кој работи по принцип на секвенционирање со синтеза, база по база, за детекција на поединечни бази (ILLUMINA, 2021); (14.000.000,00 МКД)
- (2) Апарат за автоматско припремање на библиотеките (BIO MEK5 2020); (7.000.000,00 МКД)
- (3) Автоматски дијагностички ДНК секвенатор (HONOR 1616, 2021) (9.000.000 МКД).

14. РЕКАПИТУЛАЦИЈА НА ПОТРОШЕНИ СРЕДСТВА ЗА РЕАЛИЗАЦИЈА НА ПРОЕКТОТ: (во намени и извори на средства)

* Во прилог на точките 12 и 13 да се достави список.

За одржливоста на истражувачката инфраструктура значајни чекори се:

- **Одобрување на Буџет од сопствени средства за набавка на реагенси, лабораториски потрошен материјал и сервисирање на опремата и предвидување на истите во Годишен план за јавни набавки;**
- **Редовно доставување на барања за јавни набавки и нивна навремена реализација со навремена достава.**
- **Покрај одобрените цени од ФЗО на Р. С. Македонија и давањето на здравствени услуги на осигурениците, тимот во лабораторијата учествува ќе учествува во изготвување на национални, интернационални билатерални и мултилатерални научно истражувачки проекти и во апликација на Јавни повици од страна на Фондации кои поддржуваат истражувања, како можност за надворешни финансиски извори;**
- **Отворање на можност за меѓууниверзитетска соработка и регионална соработка со соседните држави со цел да се овозможи развој и дисеминација на знаењето. Заедничко учество на јавни повици за одобрување на финансиски средства од страна на финансиски фондации и корпорации за научно истражувачки проекти.**
- **Искористувањето на овој истражувачки капацитет во рамки на интернационални проекти би овозможил и отворање на можности за нови технолошки иновации и патенти во доменот на молекуларната медицина како што се можности за идентификација на нови канцерски гени кои се осетливи во развојот на канцер и допринос за кодирачките варијанти како ризик во развојот на канцерот. Воедно тоа би овозможило развој на прецизионата онкологија за формулации на нови биолошки лекови.**

16. ВЕРИФИКАЦИЈА НА ЗАВРШНИОТ ИЗВЕШТАЈ:

Потпис на раководителот на проектот: проф. Гордана Петрушевска с.р.

Потпис на одговорното лице на институцијата:

Декан на Медицински факултет, Скопје
проф. Светозар Антовиќ с.р.

Датум и печат:
