

Köszönetnyilvánítás

Pályamunkám a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Pathológia Intézetében végzett kutatás alapján készült (Alpár D, Pajor G, Varga P, Kajtár B, Pótó L, Mátics R, Vojcek A, Ottoffy G, Szuhai K, Pajor L.: Sequential and Hierarchical Chromosomal Changes and Chromosome Instability are Distinct Features of High Hyperdiploid Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(12):2208-14.)

Ez úton is köszönöm Prof. Dr. Pajor Lászlónak, az intézet dolgozóinak és a kutatás résztvevőinek (Alpár Donát, Kajtár Béla, Kapitány Emese, Kneif Józsefné, Ottóffy Gábor, Pajor Gábor, Pótó László, Szuhai Károly, Varga Péter, Vojcek Ágnes), hogy dolgozatom elkészülését támogatták, a munkám alapjait biztosították.

A dolgozat megalkotásában nyújtott segítségét hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Mátics Róbertnek és konzulensemnek Dr. Hoffmann Gyulának.

Tisztelettel és megbecsüléssel adózom a családomnak, hogy bizalmukkal és türelmükkel támogattak, illetve hogy a továbbtanulás lehetőségét biztosították számomra.

A kutatást a Baross Gábor projekt OMFB 00342/2010 támogatta.

Irodalomjegyzék

1. Lampert F. Cellulärer DNS-Gehalt und Chromosomenzahl bei der akuten Leukämie im Kindesalter und ihre Bedeutung für Chemotherapie und Prognose. *Klin Wochenschr* 1967;45:763–768.
2. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J* 1978;2:1529–1530.
3. Swansbury GJ, Secker-Walker LM, Lawler SD, et al. Chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia of childhood: an independent prognostic factor. *Lancet* 1981;2:249–250.
4. Kaneko Y, Hayashi Y, Sakurai M. Chromosomal findings and their correlation to prognosis in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;3:227–235.
5. Kaneko Y, Rowley JD, Variakojis D, et al. Correlation of karyotype with clinical features in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1982;42:2918–2929.
6. Look AT, Melvin SL, Williams DL, et al. Aneuploidy and percentage of S-phase cells determined by flow cytometry correlate with cell phenotype in childhood acute leukemia. *Blood* 1982;4:959–967.
7. Williams DL, Tsiatis A, Brodeur GM, et al. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1982;60:864–871.
8. Heerema NA, Palmer CG, Baehner RL. Karyotypic and clinical findings in a consecutive series of children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;2:165–179.
9. Kowalczyk JR, Grossi M, Sandberg AA. Cytogenetic findings in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;1-2:47–64.
10. Smets LA, Slater RM, Behrendt H, et al. Phenotypic and karyotypic properties of hyperdiploid acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 1985;1:113–123.
11. Heerema NA, Raimondi SC, Anderson JR, et al. Specific extra chromosomes occur in a modal number dependent pattern in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;7:684–693.
12. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. 2015-01-05 <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
13. Paulsson K, Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:637–660.

14. Look AT, Roberson PK, Williams DL, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079–1086.
15. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;10:213–224.
16. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10 and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005;19:734–740.
17. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003;102:2756–6272.
18. Dastugue N, Suciú S, Plat G, et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 5895 1 CLG-EORTC results. *Blood* 2013;121:2415–2423.
19. Paulsson K, Forestier E, Andersen MK, et al. High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursor high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols. *Haematologica* 2013;98: 1424–1432.
20. Paulsson K, Forestier E, Lilljebjörn H, et al. Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:21719–21724.
21. Onodera N, McCabe NR, Rubin CM. Formation of a hyperdiploid karyotype in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;80:203–208.
22. Maia AT, van der Velden VH, Harrison CJ, et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003;17:2202–2206.
23. Paulsson K, Panagopoulos I, Knuutila S, et al. Formation of trisomies and their parental origin in hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003;102:3010–3015.
24. Paulsson K, Mörsé H, Fioretos T, et al. Evidence for a single-step mechanism in the origin of hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;44:113–122.
25. Heerema NA, Raimondi SC, Anderson JR, et al. Specific extra chromosomes occur in a modal number dependent pattern in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46:684–693.
26. Brunning RD, Borowitz MJ, Matutes E, et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors *World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p 111–114.

27. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma not otherwise specified. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p 168–175.
28. Alexandrov IA, Yurov YB, Mitkevits S. et al. Chromosomal organization of human alphoid DNA. Dokl Akad Nauk USSR 1986;228:242–245.
29. Vorsanova SG, Alexandrov IA, Yurov YB. A list of chromosome-specific centromeric DNA probes tested as amolecular marker for identification of the human chromosomes in molecular and clinical cytogenetic studies. Cytogenet Cell Genet 1989;5:1111–1114.
30. Devilee P, Kievits T, Waye JS, et al. Chromosome-specific alpha satellite DNA: Isolation and mapping of a polymorphic alphoid repeat from human chromosome 10. Genomics 1988;3:1–7.
31. Waye JS, Willard HF. Molecular analysis of a deletion polymorphism in alpha satellite of human chromosome 17: Evidence for homologous unequal crossing-over and subsequent fixation. Nucl Acids Res 1986;14:6915–6927.
32. Devilee P, Cremer T, Slagboom P, et al. Two subset of human alphoid repetitive DNA show distinct preferential localization in the pericentric regions of chromosomes 13, 18 and 21. Cytogenet Cell Genet 1986;41:193–201.
33. Cook HJ, Schmidtke J, Gosden JR. Characterisation of a human Y chromosome repeated sequence and related sequences in higher primates. Chromosoma 1982;87:491–502.
34. Pajor L, Szuhai K, Mehes G, et al. Combined metaphase, interphase cytogenetic, and flow cytometric analysis of DNA content of pediatric acute lymphoblastic leukaemia. Cytometry 1998;34:87–94.
35. Wolff DJ, Bagg A, Cooley LD, et al. Guidance for fluorescence in situ hybridization testing in hematologic disorders. J Mol Diagn 2007;9:134–143.
36. Alpár D, Pajor G, Varga P, Kajtár B, Póto L, Mátics R, Vojcek A, Ottoffy G, Szuhai K, Pajor L.: Sequential and Hierarchical Chromosomal Changes and Chromosome Instability are Distinct Features of High Hyperdiploid Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2014;61(12):2208-14.
37. Alpar D, Kajtar B, Kneif M, et al. Automated detection of residual leukemic cells by consecutive immunolabeling for CD10 and fluorescence in situ hybridization for ETV6/RUNX1 rearrangement in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genetics Cytogenet 2007;173:23–30.
38. Pajor G, Sule N, Alpar D, et al. Increased efficiency of detecting genetically aberrant cells by UroVysion test on voided urine specimens using automated immunophenotypical pre-selection of uroepithelial cells. Cytometry Part A 2008;73A:259–265.
39. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. Mol Biology Evol 2011;28:2731–2739.

40. Bandelt HJ, Forster P, Röhl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol Biol Evol* 1999;16:37–48.
41. Chen B, Wang YY, Shen Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (I): abnormal genetic patterns in 1346 childhood and adult cases and their comparison with the reports from Western countries. *Leukemia* 2012;26:1608–1616.
42. Paulsson K. Genomic heterogeneity in acute leukemia. *Cytogenet Genome Res* 2013;139:174–180.
43. Blandin AT, Mühlematter D, Bougeon S, et al. Automated four-color interphase fluorescence in situ hybridization approach for the simultaneous detection of specific aneuploidies of diagnostic and prognostic significance in high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;186:69–77.
44. Talamo A, Chalandon Y, Marazzi A, et al. Clonal heterogeneity and chromosomal instability at disease presentation in high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203: 209–214.
45. Höglund M, Frigyesi A, Säll T, et al. Statistical behavior of complex cancer karyotypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:327–341.
46. Gordon DJ, Resio B, Pellman D. Causes and consequences of aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet* 2012;13:189–203.
47. Moorman AV, Clark R, Farrell DM, et al. Probes for Hidden Hyperdiploidy in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;16:40–45.

Függelék

1. kiegészítő táblázat: HeL betegek kromoszómaszám szerinti domináns szubklónjainak és egyéb szubklónjainak aránya (iMN₈ alapján). (Alpár D. et al. [36])

iMN ₈	ID	Domináns sejtek aránya	Egyéb sejtek aránya	Sejtszám
47	11	0,29	0,71	7
47	13	0,18	0,82	13
47	19	0,18	0,82	12
47	21	0,57	0,43	5
47	29	0,15	0,85	12
47	37	0,33	0,67	13
47	51	0,18	0,82	10
47	62	0,35	0,65	7
47	65	0,31	0,69	13
47	68	0,62	0,38	5
47	92	0,43	0,57	12
47	129	0,37	0,63	4
47	141	0,89	0,11	3
47	148	0,89	0,11	2
47	150	0,89	0,11	1
47	151	0,74	0,26	3
47	156	0,96	0,04	4
47	159	0,74	0,26	3
47	165	0,98	0,02	1
47	185	0,14	0,86	12
47	195	0,92	0,08	3
47	201	0,64	0,36	3
47	230	0,40	0,60	4
48	30	0,24	0,76	11
48	58	0,16	0,84	18
48	70	0,37	0,63	7
48	76	0,55	0,45	4
48	93	0,55	0,45	5
48	168	0,33	0,67	7
48	186	0,15	0,85	10
48	191	0,88	0,12	4
48	231	0,25	0,75	5
49	61	0,31	0,69	10
49	163	0,84	0,16	3
50	128	0,52	0,48	5
50	204	0,29	0,71	6
	Átlag:	0,49	0,51	6,9

2. kiegészítő táblázat (részlet): HeH betegek kromoszómaszám szerinti domináns szubklónjainak és egyéb szubklónjainak aránya (iMN₈ alapján). (Alpár D. et al. [36])

iMN ₈	ID	Domináns sejtek aránya	Egyéb sejtek aránya	Sejtszám
51	24	0,28	0,72	9
51	67	0,37	0,63	7
51	200	0,19	0,81	10
52	4	0,25	0,75	10
52	8	0,27	0,73	13
52	20	0,38	0,62	7
52	33	0,35	0,65	7
52	35	0,51	0,49	7
52	36	0,19	0,81	8
52	71	0,71	0,29	6
52	193	0,71	0,29	6
53	5	0,31	0,69	10
53	15	0,6	0,4	13
53	31	0,4	0,6	8
53	56	0,16	0,84	10
53	57	0,23	0,77	12
53	60	0,16	0,84	12
53	66	0,2	0,8	10
53	170	0,53	0,47	4
54	2	0,3	0,7	10
54	6	0,28	0,72	12
54	7	0,24	0,76	13
54	16	0,13	0,87	12
54	17	0,3	0,7	10
54	22	0,36	0,64	10
54	40	0,35	0,65	10
54	43	0,17	0,83	13
54	49	0,36	0,65	9
54	54	0,25	0,75	12
54	55	0,67	0,33	7
55	9	0,27	0,73	13
55	12	0,29	0,71	9
55	23	0,38	0,62	9
55	38	0,3	0,7	10
55	39	0,22	0,78	13
55	45	0,5	0,5	11
55	46	0,36	0,64	10
55	47	0,68	0,32	8
55	48	0,49	0,51	8

2. kiegészítő táblázat (folytatás)

55	50	0,42	0,58	9
55	52	0,56	0,44	9
55	53	0,2	0,8	13
55	63	0,17	0,83	12
56	1	0,41	0,59	9
56	18	0,56	0,44	13
56	26	0,39	0,61	7
56	42	0,31	0,69	11
56	44	0,26	0,74	11
56	64	0,31	0,69	10
56	135	0,19	0,81	12
57	10	0,22	0,78	10
58	41	0,18	0,82	17
62	34	0,18	0,82	18
	Átlag:	0,34	0,66	10,2

3. kiegészítő táblázat: HeL és HeH betegek kromoszómanyeréseinek gyakorisága az iMN₈ függvényében. (Alpár D. et al. [36])

iMN ₈	ID	Chr4%	Chr6%	Chr10%	Chr14%	Chr17%	Chr18%	Chr21%	ChrX%
47	11	13	53	2	40	1	3	5	64
47	13	15	15	14	34	9	16	16	16
47	19	22	20	15	9	6	17	18	10
47	21	44	1	1	5	1	7	1	41
47	29	39	42	39	23	30	41	45	68
47	37	7	14	2	63	1	3	9	16
47	51	56	46	48	26	16	47	45	61
47	62	24	16	2	21	0	4	1	3
47	65	12	27	2	10	10	6	17	47
47	68	9	4	0	1	0	0	1	95
47	92	2	4	1	54	0	3	18	3
47	129	0	0	0	16	2	0	3	57
47	141	0	0	0	0	0	0	89	1
47	148	90	0	0	0	0	0	1	0
47	150	0	0	0	0	0	0	89	0
47	151	2	8	1	5	1	1	83	2
47	156	0	1	1	0	1	1	98	0
47	159	0	2	0	0	0	3	15	1
47	165	0	0	0	99	0	0	1	0
47	185	9	9	6	42	16	17	44	23
47	195	3	1	1	0	0	1	1	1
47	201	3	4	1	8	5	1	2	81
47	230	0	0	0	3	5	0	89	1
48	30	59	39	3	7	4	18	15	31
48	58	45	49	43	77	19	34	44	70
48	70	7	4	9	0	0	6	87	75
48	76	4	2	1	5	0	1	98	63
48	93	0	1	0	11	24	0	86	98
48	168	13	41	14	15	9	0	94	84
48	186	16	19	13	9	2	26	52	12
48	191	0	2	1	0	0	0	97	93
48	231	0	3	0	2	0	1	66	0
49	61	3	4	2	59	1	1	14	100
49	163	0	0	0	5	0	0	100	0
50	128	0	0	0	97	0	1	3	99
50	204	0	22	3	50	30	14	69	100
51	24	82	70	56	16	0	57	86	60
51	67	0	2	7	77	0	71	91	80
51	200	48	23	13	59	4	25	66	70
52	4	75	70	70	70	1	68	66	62
52	8	24	73	79	63	3	77	82	92
52	20	94	93	0	50	96	0	86	96
52	33	95	89	0	20	69	0	90	71
52	35	3	79	1	94	92	72	88	99
52	36	0	53	0	62	43	52	64	55
52	71	0	0	88	86	0	87	93	91
52	193	99	84	0	96	0	2	96	99
53	5	0	83	92	69	70	87	88	29
53	15	3	98	5	4	1	87	99	97
53	31	91	86	0	92	64	75	89	96
53	56	57	65	54	47	31	47	54	48
53	57	54	88	60	48	44	56	69	82
53	60	49	46	42	67	1	45	49	57
53	66	85	83	74	46	49	79	80	83
53	170	100	1	99	98	1	92	98	100
54	2	92	85	89	65	1	95	95	85
54	6	12	78	78	56	43	89	92	92

<1%

1-16%

17-33%

34-50%

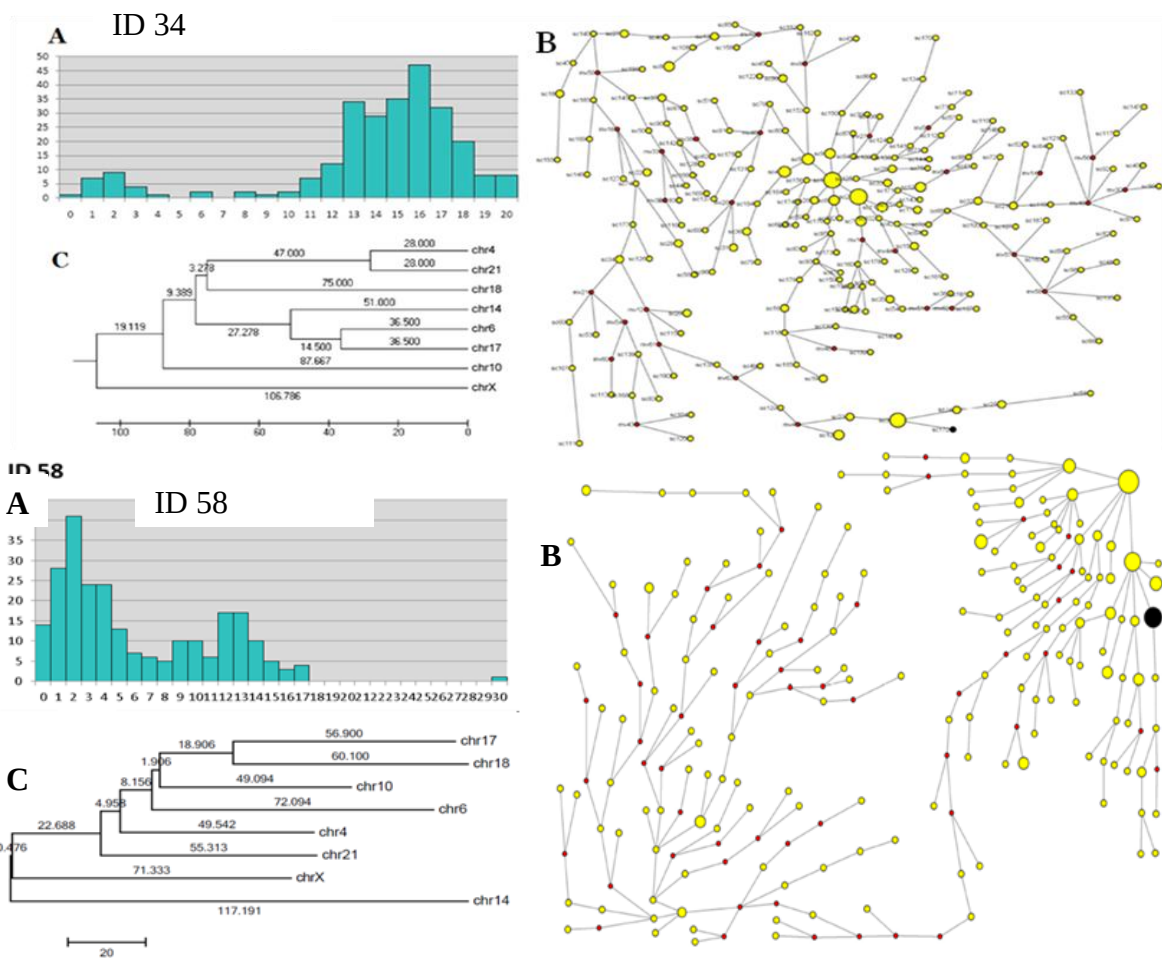
51-66%

67-83%

84-100%

3. kiegészítő táblázat (folytatás)

54	7	26	59	59	81	1	63	79	96
54	16	51	61	61	36	44	61	66	31
54	17	8	72	6	98	5	71	94	99
54	22	92	93	90	12	75	93	89	87
54	40	91	92	0	83	84	82	97	67
54	43	76	74	74	45	13	77	90	44
54	49	3	80	81	93	77	80	92	100
54	54	81	75	70	81	77	74	93	2
54	55	92	90	92	98	0	86	96	100
55	9	88	88	85	69	60	91	91	87
55	12	92	89	87	76	54	89	95	100
55	23	94	86	94	67	78	90	94	94
55	38	60	71	59	71	8	60	67	67
55	39	87	89	81	77	0	88	91	93
55	45	96	92	92	93	81	84	94	99
55	46	93	93	87	81	76	77	94	97
55	47	0	2	93	93	2	91	93	100
55	48	6	86	92	80	1	92	92	92
55	50	90	89	86	78	0	71	88	96
55	52	95	93	81	94	81	90	92	92
55	53	70	82	68	73	17	68	65	88
55	63	47	43	56	67	0	47	64	96
56	1	89	89	86	95	11	92	92	95
56	18	94	92	93	90	80	94	94	97
56	26	97	95	63	93	86	88	95	99
56	42	92	93	78	97	19	70	98	93
56	44	96	91	87	74	58	94	90	95
56	64	98	91	97	84	16	66	94	93
56	135	92	84	86	89	30	91	84	95
57	10	95	91	97	92	62	97	96	90
58	41	90	83	84	71	83	88	88	93
62	34	88	90	90	89	82	88	92	100



1. kiegészítő ábra: A szubklónok gyakorisági megoszlása a kromoszómák nettó nyerése szerint; sejtszám (y) az extra kromoszómák számának (x) függvényében (A); a betegek Steiner-fái (B); és a klaszteranalízis eredménye (C) a 34-es és 58-as beteg adataival. (Alpár D. et al. [36])

Tételes szerzői hozzájárulás

Pályamunkám nagy mértékben támaszkodott Alpár D, Pajor G, Varga P, Kajtár B, Pótó L, Mátics R, Vojcek A, Ottoffy G, Szuhai K, Pajor L.: Sequential and Hierarchical Chromosomal Changes and Chromosome Instability are Distinct Features of High Hyperdiploid Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(12):2208-14. publikációra!

Alulírott, Varga Dániel, a dolgozatban leírt munkafolyamatok közül az alábbiakat végeztem el:

- a klonális evolúció matematikai modellezése
- klaszteranalízis
- hálózatanalízis, Steiner-fa paraméterek
- pathomechanizmus tisztázása

Pécs, 2015. január 5.



aláírás