

Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest¹,
Fővárosi Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Hematológiai és Össejt
Transzplantációs Osztály, Budapest²

BCR-ABL KINÁZ DOMÉN MUTÁCIÓ KIMUTATÁS JELENTŐSÉGE IMATINIB REZISZTENS KRÓNIKUS MYELOID LEUKÉMIÁBAN

*Bors András¹, Meggyesi Nóra¹, Halm Gabriella², Nahajevszky Sarolta², Lueff Sándor², Batai
Árpád², Reményi Péter², Masszi Tamás², Tordai Attila¹, Andrikovics Hajnalka¹*

Bevezetés: A krónikus myeloid leukémia (CML) standard kezelése az első generációs, célzott BCR-ABL tirozin kináz inhibitor (TKI) imatinib mesylate, azonban a BCR-ABL tirozin kináz domént érintő mutációk imatinib rezisztenciát okozhatnak. A második generációs tirozin kináz inhibitorok a dasatinib és a nilotinib nagy valószínűséggel sikeres terápiát jelenthetnek a rezisztens betegek számára. Célkitűzés: Mutáció vizsgálat 71 imatinib rezisztens CML beteg esetében, akik közül 49-en második generációs TKI-kezelést is kaptak. Módszer: Oligonukleotid primereket terveztünk, amelyekkel szelektíven amplifikáltuk a BCR-ABL kináz domént három átfedő fragmensben. Két lépéses, nested PCR reakcióval történő amplifikációt követően direkt szekvenálást végeztünk. Eredmények: A vizsgált 71 beteg imatinib-rezisztens mintája esetén 21-nél (30%) azonosítottunk BCR-ABL KD mutációt. Krónikus fázisban (CP) 32%, akcelerált fázisban (AP) 36%, blasztos fázisban 80%-ban azonosítottunk mutációt. Korai CP-ban a mutációk aránya alacsonyabb volt, mint késői CP-ban (10% vs. 42%). T315I mutáció csak blasztos fázisban fordult elő első generációs TKI-rezisztencia esetén. Második generációs TKI-rezisztencia esetén a mutáció spektrum változott és kevesebb típusú mutációt azonosítottunk. 15 nilotinib-rezisztens betegből 7-nél találtunk mutációt (Y253H, T315I, M351T, F359I/V), 14 dasatinib-rezisztens beteg közül pedig 2 esetben találtunk mutációt (E279K, T315I). Az E255V, Y253H és F359V/I mutációkra pozitív betegek kevésbé reagáltak nilotinib-kezelésre. A T315I mutáció krónikus fázisban is megjelent második generációs TKI kezelés során. Imatinib-kezelés során, mutáció-pozitív betegnél nagyobb eséllyel alakult ki szekunder TKI-rezisztenciáért felelős új mutáció, mint mutáció negatív betegeknél. Összefoglalás: TKI-rezisztencia, illetve TKI-váltás esetén mutáció vizsgálat szükséges, mert a különböző mutációk jelenléte eltérően befolyásolhatja a terápiás választ.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet¹, II. sz. Belgyógyászati Klinika²

A FABP2 GÉN POLIMORF MIRNS KÖTŐHELYE A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES LEHETSÉGES RIZIKÓFAKTORA

*Brauswetter Diána¹, Kovács-Nagy Réka¹, Rónai Zsolt¹, Elek Zsuzsanna¹, Nagy Géza²,
Somogyi Anikó², Sasvári-Székely Mária¹*

Bevezetés: A 2-es típusú diabetes mellitus (DM2) napjaink egyik leggyakoribb multifaktoriális betegsége, melynek számos genetikai rizikófaktorát azonosították, de még több vár felfedezésre. A mikroRNS-ek (miRNS) a gének 3' nem-kódoló régiójába (3' UTR) bekötődő oligonukleotidok, melyek komplex folyamatok révén szabályozzák a keletkező fehérje mennyiségét. Az elmúlt évben laboratóriumunkban elindult egy vizsgálat sorozat, melynek célja azon mikroRNS kötőhely polimorfizmusok (miR SNP-k) vizsgálata, melyek összefüggésbe hozhatók a DM2 genetikai rizikójával. A munka fő célja a DM2 kandidáns génjeiben in silico azonosított miR SNP-k közül azok kiválasztása, melynek molekuláris-funkcionális szerepe igazolható. Munkánk első lépésként in silico megvizsgáltuk, hogy a DM2-vel összefüggésbe hozható gének közül melyekben található feltételezett miR SNP, majd a kandidáns miR