

allél frekvenciája (AF $\pm$ 95%CI) magasabb volt a V617F-pozitív MPN-betegek (n=251), mint a kontrollok (44,3 $\pm$ 3,8% vs. 29,3 $\pm$ 3,5%, p<0,0001). A V617F-negatív ET és PMF betegek (n=61) 'C' AF-je magasabb volt (34,4 $\pm$ 8,6%), mint a kontroll csoport AF-je (p=0,05). A V617F pozitív MPN és ET csoport hemoglobin szintje magasabb volt, mint a V617F negatív csoporté (p<0,000). A vaszkuláris szövődmények (trombózis, vérzés) gyakorisága magasabb volt a V617F pozitív MPN csoportban (p=0,039, 26,6% vs. 15,2%). Bár a 46/1 haplotípus gyakoriság nem mutatott összefüggést a hemoglobin értékkel, valamint a vaszkuláris komplikációk gyakoriságával, a myelofibrotikus transzformáció gyakrabban fordult elő C/C genotípusú betegnél (17/53, 32%), mint a C/T és T/T genotípusúaknál (32/275, 12%; p<0,001). Következtetések: Eredményeink megerősítik a 46/1 haplotípus és a V617F pozitív MPN kapcsolatát, valamint felvetik annak a lehetőségét, hogy a 46/1 haplotípus JAK2 V617F negatív ET és PMF kialakulására is hajlamosíthat.

Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium¹, Fővárosi Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Hematológiai és Össejt Transzplantációs Osztály, Budapest²

AZ AKUT MYELOID LEUKÉMIA LEGGYAKRABBAN ELŐFORDULÓ, MOLEKULÁRIS GENETIKAI MÓDSZEREKKEL KIMUTATHATÓ PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐI

Bors András¹, Andrikovics Hajnalka¹, Nahajevszky Sarolta², Meggyesi Nóra¹, Fekete Sándor², Ádám Emma², Kozma András², Lueff Sándor², Lovas Nóra², Mátrai Zoltán², Sipos Andrea², Masszi Tamás²

Bevezetés: Az akut myeloid leukémia (AML) prognosztikai besorolásában a citogenetikai háttér felderítése mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a molekuláris genetikai módszerek. Az AML pathogenezisében szerepet játszó szerzett mutációk közül a nucleophosmin (NPM1) és az fms-szerű tirozin kináz-3 (FLT3) gének mutációi [internal tandem duplikációk (ITD) és tirozin kináz domén (TKD) mutációk] fordulnak elő a leggyakrabban. Egyes citogenetikai alcsoportokban további genetikai eltérések is gyakoriak: pl. core binding faktor (CBF)-AML-ben [t(8;21) és inv(16) pozitív AML] a c-kit gén aktiváló mutációi, normál karyotípusú AML-ben pedig a CAAT-enhancer binding protein alfa (CEBPA) mutációk. Módszer: Vizsgálatunkban 335, újonnan diagnosztizált AML-ben szenvedő beteg (158 férfi és 177 nő, életkor: 49 $\pm$ 15 év) vett részt. A NPM1 és a FLT3 ITD mutációkat fluoreszcens PCR-t követően kapilláris elektroforézissel, a TKD mutációkat PCR-RFLP-vel, a c-kit mutációkat pedig közvetlen szekvenálással vizsgáltuk. Eredmények: Betegcsoportunkban a NPM1, a FLT3 ITD és a TKD mutációk gyakorisága: 26% (85/332), 22% (74/334), illetve 6% (20/333) volt. Mind az NPM1, mind az FLT3 ITD mutációk normál karyotípusú AML-ben gyakrabban fordultak elő [NPM1: 47% (59/126), FLT3: 33% (42/127)]. Az NPM mutációra pozitív betegek 48%-a FLT3 ITD pozitív (vs. NPM-negatív betegek 13%-a, p<0,001). CBF-AML-ben 9%-ban (3/33) azonosítottunk c-kit mutációt (D816V/Y). Következtetések: Bár az AML genetikai háttere igen heterogén, az NPM1 és az FLT3 ITD mutációk képviselik a leggyakoribb molekuláris genetikai módszerekkel kimutatható eltéréseket, amelyek prognosztikai szereppel is bírnak, különösen normál karyotípusú AML-ben. A c-kit mutációk vizsgálata CBF-AML-ben indokolt.

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