



ÖSSZEFOGLALÓ – ÚTMUTATÓ

Kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi tájékoztatót összefoglaló elkészítése előtt!

Tartalmi követelmények:

- Az összefoglalónak konkrét adatokat kell tartalmaznia a következő felosztásban:
 - Bevezetés (Background)
 - Anyag és módszer (Methods)
 - Eredmények (Results)
 - Következtetés (Conclusion)

Formai követelmények:

Az egységes formátumú megjelenés érdekében kérjük a következő útmutatók betartását:

- Összefoglalóját „Times New Roman CE” betűtípussal, 12 pontos betűmérettel, egyes sorközzel, **MAGYAR NYELVEN készítse el.**
- Az absztrakt címe félkövér betűkkel íródjon.
- A cím alá, egy sort kihagyva a szerző(k) neve kerüljön (Prof., Dr., és egyéb titulusok nélkül). Az egységes névmutató miatt a vezeték- és keresztnév megadása is szükséges minden szerzőnél! Húzza alá az előadó nevét a szerzők közül.
- Egy sort kihagyva, a következő sorban az intézet, osztály és a város szerepeljen. Különböző munkahelyekről érkező szerzőtársak esetén kérjük azokat arab számmal sorszámozni felső indexben. (A sorszámozást a szerzők neve mögött is kérjük megadni.)
- Egy sort kihagyva kezdődhet az összefoglaló. A szövegben használt rövidítéseket definiálni szükséges. A teljes szöveg bekezdések nélkül, egyes sorközzel, sorkizárt formátumban íródjon. Táblázatokat, grafikonokat tartalmazhat az összefoglaló. Képek, fotók nem kerülhetnek az összefoglalóba.

ADATOK:

Prof. ☐ Dr. ☐

Név: **Fésüs Viktória** _____

Munkahely: **Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest** _____

Osztály: _____

Levelezési cím: Munkahelyi ☒ Otthoni ☐

Város: **Budapest** _____ Irányítószám: **1085** _____

Utca, ház. **Üllői út 26. Pf.:** _____

Tel.: **+36-1-215-7300/54462** _____ Fax: _____

E-mail: **fesus.viktoria@med.semmelweis-univ.hu** _____

ELŐZETES PREZENTÁCIÓS IGÉNY:

☒ ELŐADÁS

☐ POSZTER

BEKÜLDÉSI TUDNIVALÓK:

Kérjük, elkészült összefoglalóját kizárólag e-mailen, MS Word csatolt fájlként küldje be. **Faxon vagy levélként-, valamint a határidőt követően küldött összefoglalót nem áll módunkban elfogadni.**

Email: info@regio10.hu

Az összefoglalók beérkezési határideje: 2017. március 30.

A Tudományos Bizottság az előadásokat, illetve a posztereket 2017. április 20-ig elbírálja.

ABSTRACT

TP53, BTK ÉS PLC γ 2 MUTÁCIÓK VIZSGÁLATA B-SEJTES LYMPHOMÁKBAN

Fésüs Viktória¹, Alpár Donát¹, Kiss Richárd¹, Gángó Ambrus¹, Marosvári Dóra¹, Tasnády Szabolcs², Réti Marienn², Egyed Miklós³, Kajtár Béla⁴, Demeter Judit⁵, Farkas Péter⁶, Szász Róbert⁷, Plander Márk⁸, Gurbity Pálfi Tímea⁹, Borbényi Zita⁹, Matolcsy András¹, Mátrai Zoltán², Bödör Csaba¹

¹MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, ²Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház és Rendelőintézet, Budapest, ³Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, ⁴Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs, ⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ⁷Debreceni Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen, ⁸Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely, ⁹Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológia Központ, Hematológia Osztály, Szeged

Bevezetés: Az utóbbi években új távlatok nyíltak a B-sejtes lymphomák kezelésében, különösen krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) esetén. A napjainkban megfigyelhető terápiás előrelépést az intenzív gyógyszerfejlesztések, az új generációs szekvenálás (NGS) megjelenése, valamint a prediktív biomarkerek rutin diagnosztikában történő vizsgálata együttesen tették lehetővé. Az új diagnosztikus eljárások ékes példája a tavalyi évben sikeresen bevezetett TP53 mutációanalízis, további új diagnosztikus lehetőség a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) inhibitorokkal történő terápia kapcsán megjelenő terápiareszisztencia hátterében álló BTK- és foszfolipáz C- γ -2-t (PLC γ 2) mutációk kimutatása.

Módszerek: Munkánk során 474 CLL-ben szenvedő beteg mintáin végeztük el a TP53 mutációanalízist hagyományos (Sanger) szekvenálással az Európai LeukemiaNet CLL munkacsoportja (ERIC) ajánlása alapján. Nyolcvan beteg mintáját tovább vizsgáltuk a jóval érzékenyebb új generációs szekvenálással (NGS) is. Az ibrutinibterápia kapcsán megjelenő rezisztencia hátterében 19 CLL-ben vagy köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő beteg esetén végeztünk mutációanalízist a BTK gén 11, 15, 16-os exonjaiban, illetve a PLC γ 2 gén 12, 19, 20, 24, 27, 30-as exonjaiban hagyományos szekvenálással.

Eredmények: Sanger-szekvenálással a betegek 12%-ában (57/474) azonosítottunk *TP53* mutációt. A mutációk döntő többsége (50/57) a *TP53* gén DNS-kötő domént kódoló régiójában (exon 4-9) helyezkedett el. Az NGS-sel tovább vizsgált csoportban összesen a betegek 38,8%-ában (31/80) mutattunk ki *TP53* mutációt, amely az esetek harmadában (9/31) kizárólag alacsony variáns allél frekvenciával (VAF), szubklonális formában volt jelen, 2,3%-os (1,2%-7,1%) átlagos VAF-fal. Összességében tehát NGS-sel a Sanger-szekvenálással is pozitív eseteken túl további 11,3% (9/80) *TP53* mutációt hordozó beteg azonosítható. Az ibrutinibre adott válasz elvesztése kapcsán vizsgált 19 beteg közül egyetlen beteg esetében azonosítottuk az ismert ibrutinib-rezisztenciát okozó többszörös *BTK* c.1606T>C/G/A mutációt. A többi beteg a *BTK* és *PLCγ2* génekre nézve vad típusúnak bizonyult.

Következtetések: A CLL-ben jól ismert terápia indukálta klonális evolúció miatt a korai kimutatás kiemelt jelentőségű a *TP53* defektus, valamint az új terápiák kapcsán megjelenő rezisztenciamutációk esetén is. A jelenlegi rutin diagnosztikában alkalmazott hagyományos szekvenáláson felül ma már jóval érzékenyebb szekvenálási eljárások (NGS) is rendelkezésünkre állnak az egyes mutációk korai és érzékeny kimutatására. Jelen tanulmányunk is alátámasztja, hogy NGS alkalmazásával az esetek magasabb hányadában mutatható ki *TP53* mutáció és ez a technológia lehet szükséges az ibrutinib-rezisztenciáért felelős *BTK* és *PLCγ2* variánsok kellően érzékeny kimutatásához is. A rossz prognózisú CLL háttérében újonnan azonosított gének (*ATM*, *BIRC3*, *SF3B1*, *POT1*, *MYD88*) és a szubklonálisan jelen lévő genetikai léziók szélesebb körű vizsgálata a következő évtized fő kihívása lesz, amihez kutatócsoportunk az ERIC-hez való csatlakozás révén aktív részvétellel járul majd hozzá.