

számú eltérés vizsgálatát teszi lehetővé. Az átdolgozott nemzetközi stádium besoroló rendszer (R-ISS) 3 magas rizikójú eltérést vesz figyelembe (t(4;14), t(14;16) és 17p deléció), azonban számos további, kedvezőtlen kimenetellel társuló, döntően kópiaszám változással járó kiegyensúlyozatlan aberráció is ismert. A multiplex ligáció-függő szonda amplifikáció egyszerre akár közel 60 genomikus lokusz kópiaszám változással járó eltéréseinek vizsgálata is alkalmas, amennyiben a minta minimum 20–30% malignus sejtet tartalmaz.

A Pécsi Klinikai Központ és a Tolna Megyei Balassa János Kórház plazmasejtes mielómában szenvedő betegein 2005 és 2018 között elvégzett molekuláris citogenetikai vizsgálatok eredményeit mutatjuk be. 231 beteg mintájában szűrtünk visszatérő genetikai aberrációkat fluoreszcens *in situ* hibridizációval. A módszerrel immunoglobulin nehézlánc gént érintő kromoszóma transzlokációkat, 1p és 17p kromoszóma karokat érintő veszteségeket, 1q kromoszóma kart érintő többletet, valamint 13-as kromoszómát érintő kiegyensúlyozatlan aberrációkat vizsgáltunk. Negyvenkét beteg mintáján multiplex

ligáció-függő szonda amplifikációval vizsgáltuk az 1p, 1q, 5q, 12p, 13q, 16q és 17p kromoszóma karok jellemző veszteségeit és többleteit. A vizsgált időszakban 116 csontvelői mintán kariotipizálásra is sor került. Összesen 233 genetikai eltérést azonosítottunk célzottan, az aberrációk gyakorisága megfelelt korábbi nemzetközi tanulmányok által látottakkal. Multiplex ligáció-függő szonda amplifikációval olyan eltérések (leginkább az 1-es kromoszóma rövid karjának vesztesével járók) is kimutathatóak voltak, melyek fluoreszcens *in situ* hibridizációval rejtve maradtak. Harminc Pécsen kezelt, MLPA eredménnyel is rendelkező beteg klinikai adatainak elemzése alapján megállapítottuk, hogy három vagy több kópiaszám változással járó eltérés egyidejű jelenlétekor a túlélési eredmények kedvezőtlenebbül alakultak. Eredményeink alapján az általunk használt két molekuláris citogenetikai módszer együttes alkalmazása jelentősen segítheti a jövőben a plazmasejtes mielómában szenvedő hazai betegek átfogóbb genetikai karakterizálását, illetve a kezelési stratégiák alakítását.

Familiáris myelodysplasiás szindrómában szenvedő család genomikus kópiaszám-változásainak vizsgálata multiplex ligációfüggő szondaamplifikációval

Kotmayer Lili¹, Kiss Richárd¹, Király Péter Attila², Csomor Judit¹, Kállay Krisztián³, Alpár Donát¹, Bödör Csaba¹

¹ MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest; ² I. sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest; ³ Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A familiáris myelodysplasiás szindróma (FMDS) egy ritka öröklődő kórkép, amelyben a genetikai diverzitáshoz a különböző sejtvonalak érintettségétől függően rendkívül változatos klinikai kép társul. Az FMDS hátterében gyakran predispozíciós szindrómák állnak, melyeket különböző géneket érintő germline mutációk okoznak. A hajlamosító variánsok egy része jellegzetes fenotípussal társul, azonban túlnyomó többségük nem okoz klinikai tünetet, így gyakran nem kerülnek felismerésre, pedig az MDS kialakulását megelőző premalignus állapot kezelésével jó prognózis érhető el. A predispozíciós szindrómákban eddig leírt genetikai eltérések nagyrésze pontmutáció vagy néhány bázispárra kiterjedő deléció, de a betegség genetikai komplexitását jól jellemzi, hogy számos esetben DNS kópiaszám-eltérések is előfordulnak.

Anyag és módszerek: Tanulmányunkban egy familiáris myelodysplasiás szindrómában szenvedő család mintáit vizsgáltuk, akiknél a két gyermek esetében már előzetesen ismert volt a kórkép. A betegség családon belüli halmozódására való tekintettel elvégeztük az intézetünkben familiáris MDS esetekben diagnosztikai céllal vizsgált

gének (GATA2, RUNX1, CEBPA, ETV6, ANKRD26, SRP72, DDX4) mutációanalízisét. A vizsgálatok során nem találtunk olyan pontmutációt, illetve kis kiterjedésű genetikai aberrációt, amely hajlamosító tényezőként elősegítette volna a betegség megjelenését a két gyermek esetében. Ezt követően elvégeztük a kópiaszám-eltérések vizsgálatát multiplex ligációfüggő szondaamplifikációval (MLPA), melyhez az FMDS-re specifikus szondakeveréket alkalmaztunk, amelyben a szondák a mutációanalízis során is vizsgált génekre specifikusak.

Eredmények: A vizsgálat során a négytagú családból 3 fő esetben figyeltünk meg monoallélikus vesztesést a 3q26 genomikus régióban. Az anya mintájában MLPA vizsgálattal nem azonosítottunk eltérést. A család többi tagjánál a TERC gén 1-es exonját érintő, kiterjedt deléciót találtunk. A TERC gén érintettsége a „telomere biology disorder” (TBD) csoportba tartozó predispozíciós szindróma kialakulásához vezet. Az MLPA-val detektált genetikai eltérés nem tartozik a korábban leírt TBD megbetegedésekben előforduló DNS-abnormalitások közé, azonban valószínűleg az apa és a gyermekek mintájában megjelenő genetikai variáns áll az MDS családi halmozódása

hátterében, így a korábbi esetekben leírt variánsokhoz hasonlóan ez az eltérés is predispozíciós szindróma kialakulásához vezetett.

Következtetés: Az általunk azonosított *TERC*-1 kópiaszám-vesztés a TBD predispozíciós szindrómák csoportjába tartozik és egész életen keresztül növeli az MDS rizikóját. A genetikai eltérés emellett a kezelés során kialakuló csontvelő-elégtelenség rizikóját is növeli, így vizsgálata nagy klinikai relevanciával bír. Az általunk vizsgált családban az előzetes vizsgálatok nem azonosítottak predispozíciós szindrómát, vagy bármilyen egyéb genetikai eltérést, azonban MLPA-val kópiaszám-eltérés

jelenlétét igazoltuk. Tanulmányunk alapján az MLPA a rutin diagnosztikai módszerek hasznos adaléka lehet minden olyan esetben, ahol felmerül az FMDs vagy predispozíciós szindrómák jelenlétének gyanúja.

Támogatók: NKFIH K16-119950, KH17-126718 és NVKP_16-1-2016-0004; MTA Lendület programja (LP95021) és Bolyai János Ösztöndíj programja (BO/00320/18/5); Emberi Erőforrások Minisztériumának ÚNKP-18-4-SE-62 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja, a Semmelweis Egyetem Molekuláris biológia tématerületi programja keretében.

Legújabb eredmények és jövőbeli tervek a gyermekkori ALL kezelésben

Kovács Gábor, Kiss Csongor¹, Jakab Zsuzsanna

¹ Semmelweis Egyetem, II. Gyermekklinika, Budapest és Debreceni Egyetem, Gyermekklinika

A gyermekkori malignitások prognózisa jelentősen javult az elmúlt évtizedekben, ma már 70% felett van a tartós túlélők aránya.

A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia (ALL) a leggyakoribb gyermekkori malignitás. A túlélési eredmények itt is szignifikánsan javultak az elmúlt időkben.

A legújabb, nemzetközi, protokollal a magyar eseménymentes túlélési adatok elérték a 80%-ot, megközelítve ezzel a legjobb nyugat-európai és amerikai adatokat.

A továbblépés egyik útja a betegségek pontosabb diagnosztizálása, genetikai alapú besorolása. Egy új-generációs

szekvenálási panel került bevezetésre, mellyel a rejtett rendellenességeket jobban fel lehet deríteni és ennek megfelelően terápiás döntéseket hozni.

A betegségek besorolásánál a korábbi fénymikroszkópos elemzést felváltotta a flow citometrién alapuló (FACS) besorolás, mellyel lényegesen pontosabban lehet követni a minimális reziduális betegséget és rizikó-adaptáltan lehet irányítani a kezelést.

A továbblépés következő lépése a genetikai alapú MRD vizsgálatok elterjesztése lesz Magyarországon is.

45 haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) kezelt beteg klinikai és molekuláris biológiai diagnózisa

Molnár Emese^{1,2}, Kovács Gábor¹, M. Buckland², C. Murphy², A. Rao³, Andrikovics Hajnalka⁴, G. Lucchini², K. Gilmour²

¹ Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest; ² Camelia Botnar Laboratories Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Immunology Department, London; ³ Camelia Botnar Laboratories Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Haematology Department, London; ⁴ Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Laboratórium, Budapest

Bevezetés: A familiáris haemophagocytás lymphohistiocytosis (FHL) egy autoszomális recesszíven öröklődő betegség, mely 4 különböző gén, köztük a perforin (PRF1) károsodása révén alakul ki. Az állapot az immunrendszert súlyosan károsítja, következtében életveszélyes gyulladásos folyamatok alakulhatnak ki.

Célkitűzés: Retrospektív vizsgálatunk célja, hogy 45 haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) kezelt beteg klinikai adatait, perforin expressziós értékeit és molekuláris genetikai adatait kiértékeljük.

Anyag és módszer: 45 FLH gyanús beteg (medián kor:

3 év (0–62 év); férfi-nő arány 1:2) klinikai adatait értékeltük és ezeket összevetettük a perforin expressziós értékeikkel, valamint a PRF1 genetikai variációival. Az FLH manifesztáció súlyosságát az *HLH-2004 protocol* alapján osztályoztuk. A CD56⁺ természetes öölsejtek (NK-sejtek) intracelluláris perforin expresszióját áramlási citometria segítségével vizsgáltuk.

Eredmények: A vizsgált populációban a perforin gén benignus variációinak előfordulása nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést az NCBI adatbázisban szereplő minor allél frekvenciáktól. A PRF1