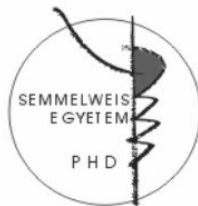


Örökletes és szerzett genetikai tényezők szerepének vizsgálata myeloid hematopoietikus őssejtbetegségek patomechanizmusában

Doktori tézisek

Meggyesi Nóra

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Tudományági Doktori
Iskola



Témavezetők: Dr. Andrikovics Hajnalka, PhD
Dr. Tordai Attila, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Szakács Gergely, PhD
Dr. Kiss András, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Ligeti Erzsébet, egyetemi tanár,
az MTA levelező tagja

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Bán Zoltán, egyetemi tanársegéd, PhD
Dr. Béres Judit, PhD

Budapest
2011

1. Bevezetés

A myeloid hematopoiitikus őssejtbetegségek genetikai háttere igen heterogén, örökletes és szerzett eltérések is szerepet játszhatnak kialakulásukban. Az érett myeloid sejtek felszaporodásával járó betegségeket myeloproliferatív neopláziáknak (MPN) nevezzük, míg az éretlen myeloid elemek (blasztok) felszaporodásával járó betegség az akut myeloid leukémia (AML). A sejtek szabályozatlanul fokozott proliferációjáért gyakran a tirozin kinázok, illetve az általuk aktivált jelátviteli útvonalak fehérjéinek mutációi a felelősek. A kóros aktivitású TK-ok kis molekulásúlyú célzott tirozin kináz inhibitorokkal (TKI) gátolhatóak.

1.1 Myeloproliferatív neopláziák

A MPN csoportján belül elkülöníthető a krónikus myeloid leukémia (CML), a polycythemia vera (PV), az essentialis thrombocythemia (ET), és a primer myelofibrosis (PMF). A különböző betegségcsoportokra különböző típusú sejtek szabályozatlan proliferációja jellemző.

A CML hátterében a 9. és 22. kromoszómát érintő reciprok transzlokáció [t(9;22)(q34;q11)] során létrejött BCR-ABL fúziós gén által kódolt kiméra fehérje fokozott és szabályozatlan tirozin kináz aktivitása áll. A transzlokáció következtében létrejött abnormális 22. kromoszómát Philadelphia kromoszómának (Ph) nevezzük. A CML

standard első-vonalbeli kezelése, valamint a Philadelphia pozitív akut lymphoid leukémia (Ph+ ALL) kezelésének része a célzott tirozin kináz inhibitor (TKI), az imatinib, amivel szemben a betegek egy részénél rezisztencia alakul ki. Számos mechanizmus lehet felelős a TKI rezisztenciáért, köztük a BCR-ABL tirozin kináz domén (TKD) mutációk, illetve a Ph kromoszóma mellé társuló további kromoszóma eltérések (ACA). A második generációs tirozin kináz inhibitorok, a nilotinib és a dasatinib hatásosak imatinib rezisztencia esetén és a T315I mutáció kivételével számos imatinib rezisztens BCR-ABL mutációra is hatnak. Nemrégiben a BCR-ABL mRNS érési folyamatával (alternatív splicing, AS) kapcsolatban is felmerült, hogy imatinib rezisztencia mechanizmus lehet, mert többféle mRNS érési (splice) variánst találtak imatinib rezisztens betegek BCR-ABL vizsgálata során. Ezek közül az egyik leggyakoribb, de legkevésbé jellemzett a BCR-ABL 7. exon deléció.

A BCR-ABL negatív MPN-k háttérében gyakran a 2. típusú Janus kináz (JAK2) gén aktiváló mutációja azonosítható (c.1849G>T, amely a 617. kodon valin fenilalanin cseréjét eredményezi, V617F), ami >95% gyakoriságú PV-ben, és 40-60% gyakoriságú ET-ben és PMF-ben. Már régóta feltételezik, hogy örökletes genetikai tényezők is befolyásolják az MPN-re való hajlamot és a fenotípust. Az örökletes JAK2 46/1 haplotípus hordozóinál a JAK2 V617F mutáció kialakulási valószínűsége nő.

1.2 Akut myeloid leukémia

Az AML kialakulásához legalább két genetikai eltérés együttes jelenléte szükséges, melyek közül az egyik a kóros sejtek proliferációját és túlélését segíti, a másik pedig a differenciálódásukat gátolja. Számos szerzett genetikai eltérés befolyásolhatja a betegség kimenetelét, ezek közül a legfontosabb prognosztikai szerepe a klasszikus citogenetikának van. A t(15;17), t(8;21) transzlokációkat és az inv(16) inverziót hordozó esetek nagy része a kedvező prognózisú csoportba sorolható. Egyes 3., 5. 7., 11., 17. kromoszómákat érintő eltéréseket [pl. abn(3q) del(5q), -5, del(7q)-t, -7] mutató, valamint a háromnál több citogenetikai eltérést hordozó komplex karyotipusú esetek rossz prognózisúnak tekinthetők. Intermedier prognózisú pl. a +8, +22, hordozó, valamint a normál karyotipusú AML is. A JAK2 V617F mutáció ritkán myelodysplasia szindrómában és de novo AML-ben is kimutatható, de prognosztikai szerepe még nem tisztázott. A 46/1 haplotípus szerepét AML-ben korábban nem vizsgálták.

2. Célkitűzések

- a) CML-ben szenvedő TKI rezisztens betegekben a BCR-ABL TKD mutációk és társuló kromoszóma-eltérések (ACA) gyakoriságának meghatározása, a mutációk és ACA-k prognosztikai szerepének vizsgálata első- és második-vonalbeli TKI kezelés során.
- b) A BCR-ABL 7. exon deléció részletes vizsgálata CML-ben szenvedő betegek különböző időpontokból származó és egészséges kontroll egyének mintáin, különböző PCR alapú technikákkal, valamint bioinformatikai módszerekkel.
- c) A szerzett JAK2 V617F mutáció gyakoriságának vizsgálata, valamint a szerzett mutáció jelenlétének és az MPN klinikai jellemzőinek összehasonlítása BCR-ABL negatív MPN-ben.
- d) Az örökletes JAK2 46/1 haplotípus gyakoriságának vizsgálata magyar JAK2 V617F pozitív és negatív MPN betegek csoportjában, a JAK2 46/1 haplotípus és az MPN klinikai jellemzőinek összehasonlítása.
- e) Az örökletes JAK2 46/1 haplotípus gyakoriságának vizsgálata akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő betegeknél. A betegség jellemzőinek összehasonlítása a JAK2 46/1 haplotípus hordozó és nem hordozó betegek között, valamint a 46/1 haplotípus prognosztikai szerepének vizsgálata.

3. Módszerek

3.1 BCR-ABL tirozin kináz domén mutáció és ACA kimutatása

A BCR-ABL szelektív amplifikációja két lépéses PCR-rel történt, hogy elkerüljük a normál ABL amplifikációját. A nested PCR során a teljes tirozin kináz domént három átfedő fragmensben sokszoroztuk fel, melyeket ezután didezoxi láncterminációs módszerrel szekvenáltunk forward és reverz irányokból. A t(9;22) transzlokáció és a Philadelphia kromoszóma mellé társuló citogenetikai eltérések kimutatásához a karyotipizálás standard G-sávozással történt. Vizsgált egyének: 71 CML és 6 Ph+ ALL beteg a TKI rezisztencia időpontjában.

3.2 BCR-ABL 7. exon deléció kimutatása

A 7. exon deléció jelenlétét a BCR-ABL-en és ABL-en mRNS szinten négyféle különböző laboratóriumi módszerrel (szekvenálással, fragmens analízissel, allél-specifikus és kvantitatív PCR-rel) vizsgáltuk CML betegek (10 imatinib rezisztens és 5 imatinibre optimális válaszu beteg) a diagnózis, az imatinibre adott optimális terápiás válasz és a rezisztencia időpontjából származó mintája és 30 egészséges kontroll perifériás vérmintájából. A 7. exon deléciós variáns fehérje életképességét és működőképességét bioinformatikai módszerekkel modelleztük.

3.3 JAK2 V617F mutáció kimutatása

A JAK2 V617F mutációt allél specifikus multiplex PCR-rel vizsgáltuk 328 BCR-ABL negatív MPN betegnél.

3.4 JAK2 46/1 haplotípus vizsgálata

A 46/1 haplotípussal kapcsolatosan öröklődő JAK2 gén 14. intron rs12343867 polimorfizmust LightCycler technológiával mutattuk ki. A V617F-pozitív MPN esetekben a 617F mutáns és a 617V vad típusú, azaz normál alléleket eltérő allél specifikus primereket alkalmazva külön reakcióban sokszoroztuk fel, majd az amplifikáció után olvadási görbe analízist végeztünk. Vizsgált egyének: 328 BCR-ABL negatív MPN és 339 AML beteg, valamint 331 véradó kontroll.

4. Eredmények

4.1 BCR-ABL TKD mutációk és további kromoszóma eltérések szerepe CML-ben

A mutáció vizsgálatot az imatinib rezisztencia időpontjában 69 CML és 5 Ph+ ALL betegnél tudtuk elvégezni. Összesen 15 különböző mutációt (M244K/V, G250E, Y253H, E255V, D276G, E279K, T315I, M351T, E355G, F359I/V, L384M, L387M, H396R) azonosítottunk 27/74 (36%) imatinib rezisztens betegben. Az M244V, a T315I, a M351T, az E255V és a F359I/V mutációk gyakrabban, míg egyéb mutációk csak egy-egy esetben fordultak elő. A TKD mutáció gyakoriság nőtt a betegség progressziója során (korai CP vs. késői CP és AP együtt vs. BP, $p=0,026$). Citogenetikai eredmények 65 esetben voltak elérhetőek az imatinib rezisztencia időpontjában. ACA-t 30 betegnél találtunk (46%) imatinib rezisztenciakor, ebből 8-as kromoszóma triszómia (+8; 26%), Ph kromoszóma duplikáció (+Ph; 21%) és 17q izokromoszóma [i(17q); 8%], voltak a leggyakoribb kromoszóma eltérések. A mutáció és az ACA státusz között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Megvizsgáltuk a 71 imatinib rezisztens betegek eseménymentes és összesített túlélését (EFS, ill. OS) BCR-ABL TKD mutáció és/vagy ACA jelenlétében illetve hiányában. Az EFS és az OS nem különbözött a mutáció pozitív és negatív csoportok között ($p=0,884$ és $0,689$, sorrendben). A 2 éves

összesített túlélés 100% volt az ACA negatív és 76% az ACA pozitív betegeknél ($p=0,015$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a mutációt és az ACA-t különféle kombinációkban hordozó betegek túlélése között.

Az imatinib rezisztens betegek közül 57 beteg kapott második generációs TKI-t (nilotinib, $n=29$; dasatinib, $n=28$) az imatinib kezelést követően. Ezt követően 13/57 beteg esetében váltottak harmadik TKI-ra (nilotinib, $n=5$; dasatinib, $n=8$) relapsus miatt. Nilotinib kezelés hatására a következő mutáció tűntek el: M244V, G250E, E255V, M351T, és L387M. Másrészt, az Y253H, és az F359I/V mutációk perzisztáltak és három új mutáció is megjelent (Y253H, T315I és F359V). Dasatinibre az Y253H és az F359V mutációk tűntek el. Dasatinib kezelés alatt kevesebb perzisztáló, [M244V és T315I], viszont több újonnan megjelenő mutációt [L248M, E279K és T315I] detektáltunk. A nilotinib és a dasatinib mutációs spektruma nem volt átfedő a T315I mutációt kivéve, amely viszont a leggyakrabban előforduló mutáció volt második generációs TKI kezelésnél. A leggyakrabban előforduló ACA-k közül az i(17q) perzisztált mindkét második generációs TKI alatt, míg a legtöbb +Ph és +8 pozitív esetben a nilotinib és a dasatinib is hatásos volt. Nilotinib kezelés alatt szignifikánsan több mutációt találtunk (70%), mint imatinib (32%) és dasatinib (29%) alatt. ($p=0,0483$). Másrészt viszont a T315I mutáció gyakrabban fordult elő dasatinib kezeléskor,

mint nilotinib vagy imatinib alatt (24% vs. 10% vs. 1%, $p=0,0016$). A második generációs TKI-k esetén is megvizsgáltuk a túlélési valószínűséget mutáció, ACA és ezek különböző kombinációi esetén. Az imatinibnél kapott eredményekkel ellentétben ebben a betegcsoportban már a mutáció pozitívitas is szignifikánsan befolyásolta a túlélést (EFS: $p=0,006$ és OS: $p=0,01$). Az ACA a második generációs TKI kezelés esetén is erős prognosztikai faktornak bizonyult ($p<0,001$, ACA pozitívitas esetén rosszabb EFS és OS).

4.2 BCR-ABL 7. exon deléció szerepe CML-ben

A mutáció analízis során szekvenálással az imatinib rezisztens betegek 17%-ánál (12/71) találtunk BCR-ABL^{Δexon7}-t. Fragmens analízissel szignifikánsan nagyobb gyakorisággal azonosítottuk a deléciót (70%; 7/10), mint szekvenálással ($p=0,001$). Az imatinibbel kezelt CML-betegek különböző időpontokból származó mintái közül a diagnózis megállapítása idején vett (80%; 12/15) és a rezisztencia időpontjából származó (70%; 7/10) mintákban gyakoribb volt a 7. exon deléció, mint a terápiás válasz idejéből származó mintákban (0%; 0/9; $p=0,0002$). A 7. exon deléciót nem hordozó minták alacsonyabb BCR-ABL expressziót mutattak (medián: 2,5%; 25-75% percentilis: 0,5-29,3%) a deléciós mintákhoz képest (medián: 90%; 25-75% percentilis: 49-100%; $p=0,001$). A BCR-ABL-lel ellentétben

az ABL^{Δexon7} gyakorisága nem különbözött a terápia különböző időpontjaiból származó mintákban (diagnózis: 40%, 6/15; rezisztencia: 70%, 7/10; terápiás válasz: 43%, 6/14; p=0,74). ABL^{Δexon7} variánst 23/30 (77%) egészséges kontroll mintában is kimutattunk. Allél-specifikus PCR-rel még több minta bizonyult BCR-ABL^{Δexon7} pozitívnak [87% (13/15) diagnóziskor, 57% (8/14) a terápiás válasz idején és 100% (10/10) rezisztenciakor]. A fragmens analízishez hasonlóan BCR-ABL^{Δexon7} variánst is ritkábban találtunk alacsonyabb BCR-ABL kópiaszámnál. Az ABL^{Δexon7} gyakorisága diagnóziskor 87% (13/15), terápiás válaszkor 93% (13/14), rezisztenciakor pedig 90% (9/10) volt (p=1,0).

Az ABL fehérje másodlagos szerkezetének bioinformatikai predikciós vizsgálata szerint a 7. exon deléció jelenlétében létrejött új fehérje régió, amely a 8. exontól az eltolódott olvasási keret miatt jött létre, rövid és nem befolyásolja a TKD 6. exon előtti N-terminális részének másodlagos szerkezetét. A tirozin kináz domén korábbi funkcionális térképezése szerint az ABL Δexon7 jelenlétében hiányzik az aktivációs hely, ami miatt a csonka fehérje nem képes tirozin kináz aktivitást kifejteni. Emellett sérült a BCR-ABL^{Δexon7} variáns imatinib-kötő régiója is (A380-F382, három aminosav hiánya), így a fehérje valószínűleg nem képes imatinib kötésére. A CHASA szoftverrel történt szerkezeti vizsgálattal számos olyan régiót találtunk a TKD-ban, amelyeknél korai stop kodon miatt bekövetkező csonkolás esetén

önmagukban is megőriznék szerkezeti integritásukat, azonban az alternatív splicing okozta töréspont egy erősen hidrofób régió közepén helyezkedik el. A másodlagos szerkezeti adatokkal együtt a bioinformatikai analízis alapján valószínűsíthetjük, hogy egy relatíve nagy hidrofób rész kerül felszínre a 7. exon kiesésének következtében, ami elindítja az UPR mechanizmust (unfolded protein response, amely során lebomlanak a rosszul feltekeredett fehérjék), és ezáltal a csonka fehérje eliminálódik a rendszerből.

4.4 JAK2 V617F mutáció vizsgálata BCR-ABL negatív MPN-ban

Az MPN-ban szenvedő teljes betegcsoportban a V617F mutáció összességében 75,9%-ban fordult elő (249/328). A teljes PV-betegcsoport esetében a mutáció előfordulási gyakorisága 87,4% (153/175), ET-ben 61,1% (77/126), MF-ben pedig 70,4% (19/27).

A V617F pozitív MPN betegek között szignifikánsan több nő volt a V617F negatív MPN betegekhez viszonyítva (57,4% [143/249] vs. 41,8% [33/79], $p=0,019$). Ez a dominancia a PV és MF alcsoportokban is megfigyelhető volt, de ET-ben nem. A V617F pozitív betegeknél az életkor diagnóziskor szignifikánsan magasabb volt a teljes betegcsoportban (60 ± 12 vs. 52 ± 16 év, $p<0,0001$), és a PV alcsoportban. A V617F pozitív betegek körében magasabb Hb értékeket figyeltünk meg diagnóziskor, mint a V617F negatív betegeknél (Hb: 165 ± 32 vs. 139 ± 30 g/L, $p<0,0001$;). A különbség

szignifikáns maradt ET-ben, azonban PV-ben és PMF-ban nem. Thrombotikus, illetve vérzéses szövődmények gyakrabban fordultak elő a V617F pozitív betegek között [$p=0,039$, 26,6% (64/241) vs. 15,2% (12/79)].

4.4 JAK2 46/1 haplotípus vizsgálata BCR-ABL negatív MPN-ban és AML-ban

A 46/1 haplotípus hordozó gyakorisága (domináns modell: rs1234867 C allél hordozók [CC és CT genotípusok együtt] vs. nem-hordozók [TT genotípus]) emelkedett volt a teljes MPN-csoportban ($74,4\pm 4,9\%$, $p<0,0001$), valamint minden diagnózis szerint felállított MPN alcsoportban (PV, ET, PMF) a kontroll csoporthoz viszonyítva ($48,0\pm 5,5\%$). A 46/1 haplotípust hordozók aránya szignifikánsan magasabb volt V617F-pozitív MPN-ben ($77,3\pm 5,3\%$), mint V617F-negatív MPN-ben ($62,3\pm 12,4\%$, $p=0,022$). A V617F negatív MPN (ET és PMF) csoport hordozó gyakorisága szintén magasabb volt, mint a kontroll csoporté ($p=0,0507$). Az egyetlen MPN szövődmény, amelynek a kialakulási gyakoriságában eltérés volt a különböző 46/1 haplotípusú egyének között a myelofibrosis volt. A primer vagy a szekunder myelofibrosis gyakorisága az rs1234867 CC homozigóta egyének csoportjában 32%, míg a nem CC homozigóta egyéneknél 12% volt ($p=0,001$).

Az AML csoport 46/1 haplotípus hordozó gyakorisága ($48,4 \pm 5,4\%$) nem tért el a kontroll csoportétól. A V617F pozitív AML ($n=4$) eseteket kizártuk a vizsgálatból. Eltérő 46/1 haplotípus hordozói gyakoriságot találtunk a normál karyotípusú (NK) AML betegcsoportban a kóros karyotípusú csoporthoz viszonyítva ($56,6 \pm 8,7\%$ vs. $42,0 \pm 7,2\%$, $p=0,012$). A 46/1 haplotípust hordozók aránya fiatal életkorban magasabb volt, mint a kontroll csoport hordozó gyakorisága (NK-AML <45 év vs. kontroll $p=0,036$).

A JAK2 46/1 haplotípus prognosztikai szerepe szerint is jellemezhető 176 AML betegnél a kor, a nem és az AML etiológiája szerint a 46/1 hordozók és nem hordozók nem tértek el egymástól. FAB szubttípus szerint csoportosítva kevesebb 46/1 hordozó esetet találtunk az M2 morfológiai csoportban a nem hordozókhöz képest [$5,6\%$ vs. $17,2\%$, $p=0,018$], míg az M4 csoportban (akut myelomonocitás leukémia) gyakoribb volt a 46/1 hordozó genotípus [$28,1\%$ vs. $14,9\%$, $p=0,044$]. Hasonló megoszlást figyeltünk meg normál karyotípusú AML-ben (NK-AML) is (FAB M2: $p=0,031$, FAB M4: $p=0,035$). A teljes csoportban a 46/1 haplotípus hordozók és nem hordozók esetén hasonló volt a komplett remissziós ráta (CR), míg NK-AML-ben tendencia volt megfigyelhető az alacsonyabb CR felé a 46/1 hordozók között [$78,7\%$ vs. $94,1\%$, $p=0,064$]. A relapszus-arány hasonló volt a 46/1 hordozók és nem hordozók között a teljes AML csoportban és NK-AML-ben is. NK-AML-ben a fertőzés okozta halál

remisszióban vagy apláziában szignifikánsan gyakoribb volt a 46/1 hordozók között a nem hordozókhöz képest [46,8% vs. 23,5%; $p=0,038$]. A teljes AML csoportban a fiatalabb életkor (<45 év), illetve a közepes és jó prognózisú karyotípus, és egyéb szerzett genetikai eltérés kombináció jelenléte (nucleophosmin1 [NPM1] mutáció jelenléte fms-szerű tirozin kináz 3 internal tandem duplikáció [FLT3-ITD] hiányában) szignifikánsan hosszabb túléléssel társult (DFS és OS), míg a 46/1 haplotípus nem befolyásolta a túlélést. NK-AML-ben azonban a 46/1 haplotípus hordozóság rövidebb túlélést eredményezett az életkortól és a NPM1-FLT3 kombinált mutáció státusztól függetlenül ($p=0,024$).

5. Következtetések

- a) Vizsgálatunk az első szisztematikus analízis a két fő tirozin kináz inhibitor rezisztencia mechanizmus, a BCR-ABL TKD mutációk és ACA tekintetében. Elsőként vizsgáltuk a két rezisztencia mechanizmus kombinált szerepét első- és második generációs TKI-val történő kezelés során. Imatinib kezelés során csak az ACA, míg dasatinib és nilotinib kezelés során a mutáció és az ACA is rossz prognosztikai faktornak bizonyult. A BCR-ABL mutáció vizsgálat a TKI rezisztens betegeknél javasolt a TKI váltást megelőzően, mert a különböző mutációk jelenléte befolyásolhatja a TKI választást és prognosztikai szerepük is lehet. A T315I mutációt hordozó betegek esetén alternatív kezelés alkalmazása szükséges.
- b) A BCR-ABL 7. exon deléció esetében átfogó vizsgálattal elsőként bizonyítottunk, hogy mivel a deléció imatinib naív CML betegeknél és egészséges kontroll egyéneknél a BCR-ABL-en és az ABL-en is detektálható, független a BCR-ABL transzlokációtól és nem függ össze a rezisztenciával. A 7. exon deléció kimutathatósági határa a BCR-ABL és az ABL expressziós szintjétől és a kimutatási módszer érzékenységétől függ. Bioinformatikai módszerekkel azt találtuk, hogy a 7. exon deléció okozta szignifikáns szerkezeti változások miatt a csonka fehérje

nem működőképes és nem életképes, ezzel megerősítettük, hogy a deléció nincs kapcsolatban az imatinib rezisztenciával.

- c) Kimutattuk, hogy a V617F pozitív betegeknél a hemoglobin szint emelkedett volt a V617F negatív betegekhez képest ($p < 0,001$). A V617F pozitív betegeknél a nemek aránya a nők felé tolódott (57,4% vs. 41,8%, $p = 0,019$), valamint gyakoribb volt a vérzéses szövődmény (26,6% vs. 15,2%, $p = 0,039$).
- d) Jelen vizsgálatunk megerősíti, hogy a JAK2 46/1 haplotípus hajlamosít JAK2 V617F-pozitív MPN kialakulására. A 46/1 haplotípus nem befolyásolja az MPN klinikai képét, sem a vaszkuláris szövődmények gyakoriságát, azonban növeli az esélyt a myelofibrosis kialakulásának a 46/1 homozigóta esetekben.
- e) Tanulmányunkban elsőként vetettük fel annak a lehetőségét, hogy a JAK2 46/1 haplotípus normál karyotípusú AML-re is örökletes hajlamosító tényező. A JAK2 46/1 haplotípus befolyásolja az AML morfológiai megoszlását, mégpedig az arányt a myelomonocytá formá felé eltolva. Eredményeinkből kiderül, hogy a JAK2 46/1 haplotípus egy független kedvezőtlen prognosztikai faktor, mely NK-AML-ben a kezelés során fellépő fertőzések súlyosságát befolyásolja.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1 A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények

- **Meggyesi N**, Kalmár L, Fekete S, Masszi T, Tordai A, Andrikovics H. Characterization of ABL exon 7 deletion by molecular genetic and bioinformatic methods reveals no association with imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol*. 2011 Oct 30.
- **Meggyesi N**, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Bártai Á, Fekete S, Barta A, Ujj Gy, Lueff S, Sipos A, Emma Á, Bors A, Reményi P, Masszi T, Tordai A, Andrikovics H. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol*. 2011 Oct 14;127(1):34-42.
- Nahajevszky S*, Andrikovics H*, Bártai A, Bors A, Csomor J, Gopcsa L, Koszarska M, Kozma A, Lovas N, Lueff S, Matrai Z, **Meggyesi N**, Sipos A, Varkonyi A, Adam E, Fekete S, Tordai A, Masszi T. The prognostic impact of germline 46/1 haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011 Nov;96(11):1613-8. Epub 2011 Jul 26. *NS and AH equally contributed
- Andrikovics H, Nahajevszky S, Koszarska M, **Meggyesi N**, Bors A, Halm G, Lueff S, Lovas N, Matrai Z, Csomor J, Rasonyi R, Egyed M, Varkonyi J, Mikala G, Sipos A, Kozma A, Adam E, Fekete S, Masszi T, Tordai A. JAK2 46/1 haplotype analysis in myeloproliferative

neoplasms and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010;24(10):1809-13.

- Andrikovics H, Bors A, **Meggyesi N**, Szilvási A, Tordai A. Az akut myeloid leukémia molekuláris genetikai háttere. *Hemat Transzf*. 2007 S1:117-21.
- Andrikovics H, Szilvási A, **Meggyesi N**, Király V, Halm G, Lueff S, Nahajevszky S, Mikala G, Sipos A, Lovas N, Csukly Z, Mátrai Z, Tamáska J, Tordai A, Masszi T. A 2-es típusú Janus tirozin kináz V617F aktiváló pontmutáció szerepe és kimutatásának jelentősége myeloproliferatív szindrómában. *Orv Hetil*. 2007 Feb 4;148(5):203-10.

6.2 A disszertáció témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények

- **Meggyesi N**, Kiss LS, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vitek L, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, Lakatos PL NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to IBD in Eastern European patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(41):5233-40.
- Andrikovics H, **Meggyesi N**, Szilvasi A, Tamaska J, Halm G, Lueff S, Nahajevszky S, Egyed M, Varkonyi J, Mikala G, Sipos A, Kalasz L, Masszi T, Tordai A.: HFE C282Y Mutation as a Genetic Modifier Influencing Disease Susceptibility for Chronic Myeloproliferative Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):929-34