

# A hazai onkohematológiai kutatás szolgálatában: A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport első tíz éve

BÖDÖR CSABA<sup>1</sup>, ALPÁR DONÁT<sup>1</sup>, BÁTAI BENCE<sup>1,2</sup>, LÁSZLÓ TAMÁS<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, <sup>1</sup>Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, <sup>2</sup>Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

## Levelezési cím:

Dr. Bődör Csaba, Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.,  
e-mail: bodor.csaba1@semmelweis.hu

## Közlésre érkezett:

2023. augusztus 29.

## Elfogadva:

2023. szeptember 3.

A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport 2013-ban alakult a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében Dr. Bődör Csaba vezetésével, az intézet korábbi hematopatológiai tradícióira alapozva. Úgy érezzük, hogy a kutatócsoport az elmúlt tíz évben a hazai onkohematológiai kutatások meghatározó szereplője lett, emellett nemzetközi beágyazottságát is megteremtette. A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport a malignus hematológiai kórképek területén végzett kutatásai mellett az új technológiák meghonosítása által az elmúlt időszakban úttörő szerepet igyekezett vállalni a hazai molekuláris diagnosztika fejlesztésében, az utánpótlás-nevelésben, valamint a tudománykommunikáció területén is.

A kutatócsoport egyik első aktivitása az öröklődő mieloid malignitások genetikai hátterének feltérképezését célozta Király Péter Attila és Kotmayer Lili PhD-hallgatók aktív közreműködésével. A vizsgálatok több új genetikai konstellációt azonosítottak e betegségcsoportban újgenerációs szekvenálás (NGS) alkalmazásával, melynek során csírvonalbeli *GATA2*- és szerzett *ASXL1*-mutációk, valamint a csírvonalbeli *RUNX1* és *JAK-STAT* jelpálya komponensek szerzett mutációinak együttállásai bizonyultak klinikailag releváns eltéréseknek (1, 2). A familiáris mieloid malignitások kutatása az elmúlt években jelentős kutatási területté bővült, amit a betegségcsoport új, önálló diagnosztikus entitásként való megjelenése is tükröz. A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport ezen a területen több nemzetközi együttműködésben is részt vett az elmúlt években, melynek köszönhetően számos hazai kutató, több nemzetközi hálózattal együttműködve, új tudományos eredmények létrejöttéhez járulhatott hozzá (3–5). Egy ausztrál munkacsoport (Uni-

versity of South Australia, Adelaide) által vezetett nemzetközi *RUNX1*-hálózattal együttműködve a kutatócsoport részt vett egy nemzetközi *RUNX1*-adatbázis kidolgozásában, valamint a *RUNX1*-, *GATA2*- vagy *DDX1*-mutációkat hordozó betegek mutációs térképének meghatározásában is (6, 7). Az öröklődő *GATA2*-deficiencia mechanizmusainak kutatására a kutatócsoport az ERA-PerMed Európai Unió program támogatását nyerte el a 2019–2022 közötti időszakra, amely során dr. Marcin Wlodarski (Freiburg), dr. Anna Bigas (IMIM, Barcelona) és dr. Alessandra Giorgetti (IDIBELL, Barcelona) kutatócsoportjaival kollaborálva dolgoztak ki kísérleti rendszereket, építettek *GATA2* genotípus-fenotípus regisztert, valamint feltárták az epigenom változásainak szerepét a *GATA2*-deficiencia hátterében (8, 9). Jude Fitzgibbon (Barts Cancer Institute, London) csoportjával együttműködésben a Molekuláris Onkohematológia csoport szerepet vállalt új csírvonalbeli variánsok azonosításában is (10). Ezen kutatási aktivitás közvetlen eredménye, hogy mára az öröklődő mieloid malignitások kialakulásában szerepet játszó csírvonalbeli genetikai eltérések vizsgálata a rutin molekuláris diagnosztikai kivizsgálás részévé vált Magyarországon. A kutatócsoport a mieloproliferatív neopláziák (MPN) terén is folytatott kutatásokat. Gángó Ambrus és Mózes Réka vezetésével egy 600 fős betegcsoportban térképezték fel a driver mutációk mintázatát, valamint egy immunhisztokémiai módszert fejlesztettek a *CALR*-mutációk fehérjeszintű kimutatására és digitális mennyiségi meghatározására Kajtár Béla (Pécsi Tudományegyetem) csoportjával együttműködésben (11, 12).

A Molekuláris Onkohematológiai Kutatócsoport vezetője 2015-ben nyerte el a Magyar Tudományos Akadémia Lendület programjának támogatását. Az öt éves kutatási program

a rendkívüli klinikai heterogenitást mutató B-sejtes limfómák genomikai hátterének feltérképezését, új biomarkerek és rezisztenciamechanizmusok feltérképezését és azonosítását tűzte ki célul. Az egyik leggyakoribb B-sejtes limfóma, a follikuláris limfóma (FL) esetében NGS alkalmazásával sikerült azonosítani az EZH2 hiszton-metiltransferáz funkciónyerő mutációit a betegek közel negyedében, ami attraktív terápiás célponttá tette ezt az epigenetikai szabályozó molekulát [13, 14]. A limfómák kutatásában a szolid tumorokhoz hasonlóan áttörést hozott a folyadékbiopsziás vizsgálatok alkalmazása, mellyel a szöveti mintavétellel nem vizsgált régiókból származó genetikai eltérések is azonosíthatók a tumorsejtekből származó, perifériás vérben keringő DNS-molekulák vizsgálatán keresztül [15]. A kutatócsoport 2020-ban elnyerte a HCEMM (Hungarian Centre of Excellence for Molecular Medicine – Magyar Molekuláris Medicina Kiválóságai Központ) ötéves kutatási támogatását, amelynek köszönhetően újabb lehetőség nyílt intenzívebb kutatások indítására további B-sejtes limfómák esetében, a folyadékbiopszia-alapú diagnosztikus eljárások kidolgozására is fókuszálva. Ezen projektek kivitelezésében dr. Bátai Bence és dr. Nagy Ákos PhD-hallgatók töltöttek be kulcsszerepet. A Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Neuropatológiai Munkacsoportjával (dr. Reiniger Lilla és munkatársai) együttműködésben a kutatócsoport a primer központi idegrendszeri limfómák genomikai feltérképezésében is szerepet vállalt [16, 17].

A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport tagjai elsőként mutatták ki, hogy adott betegen belül a különböző tumoros régiókban eltérő *EZH2*-mutációk egyidejűleg kimutathatók lehetnek [18]. Egy kibővített, 123 fős betegcsoport analízisével sikerült bizonyítani, hogy a kezelés előtti folyadékbiopsziás, illetve a tumorszöveti mintákból végzett együttes molekuláris vizsgálat képes mintegy 30%-kal növelni a mutációt hordozó, célzott terápiára potenciálisan reagáló betegek számát [19].

Új kutatási irányként jelenik meg limfómák tekintetében is a térbeli genetikai heterogenitás biológiai és klinikai jelentőségének vizsgálata, amit a kutatócsoport tagjai térben elkülönülő szövet- és folyadékbiopsziás minták átfogó genetikai profilozásával tárnak fel. Egy további kutatási projektben Közép-Európában egyedül a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében elérhető GeoMx Digital Spatial Profiler (NanoString, USA) platform segítségével a limfómás nyirokcsomóban és csontvelőben végbemenő architektúrális és térbeli RNS-, valamint fehérjeexpressziós változások klinikai jelentőségének elemzése zajlik dr. Szepesi Gabriella és dr. Bátai Bence koordinálásával.

A leggyakoribb agresszív limfómában, a diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) a legújabb tudományos ismeretek alapján a genetikai eltéréseken alapuló beosztásnak prognosztikus és terápiás jelentősége is lehet, ugyanakkor ennek vizsgálata a rutin diagnosztikai gyakorlatban még nem megoldott [20]. A kutatócsoport ezért elindította az ország hematológiai centrumaira kiterjedő, prospektív HU-

LyGen projektet, mely a genetikai klasszifikációhoz szükséges genomikai és transzkriptomikai eljárások fejlesztését, azok rutin klinikai gyakorlatba való átültetését és a genetikai alcsoportok prognosztikai jelentőségének vizsgálatát célozza, egyéb biomarkerekkel történő összehasonlításban, Varga Luca és dr. Bátai Bence PhD-hallgatók vezetésével [21].

Az egyik leggyakoribb felnőttkori leukémia, a krónikus limfocitás leukémia (CLL) diagnosztikája, valamint kezelése az elmúlt évek onkohematológiai fejlődésének következtében jelentős változásokon ment keresztül. Számos új, a CLL prognózisát döntően meghatározó molekuláris biomarker azonosítására került sor, mint a TP53-defektus vagy az immunoglobulin nehézlánc gén variábilis régiójának repertoárja és mutációs státusza, melyek prognosztikus jelentőségük mellett a terápiás döntéshozatalt is nagymértékben befolyásolják. Az olyan új kismolekulák klinikai bevezetésével, mint a Bruton-féle tirozinkináz gátló ibrutinib, vagy a proapoptotikus hatású venetoklax, elsősorban a kedvezőtlen prognosztikus csoportba tartozó betegek kezelésében sikerült forradalmi áttörést elérni [22].

A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport több mint nyolc éve foglalkozik a CLL molekuláris feltérképezésével, különös figyelmet fordítva az új innovatív kezelések során fellépő rezisztenciamechanizmusok tanulmányozására. Ezen tanulmányokban dr. Marosvári Dóra, dr. Kiss Richárd, dr. Gángó Ambrus, dr. Kotmayer Lili és dr. László Tamás töltöttek be vezető szerepet az elmúlt években. A kutatócsoport 2019-ben elsőként írta le a térbeli konvergens evolúció szerepét ibrutinibkezelésben részesülő CLL-es beteg progressziójában [23]. Az esettanulmány során genomikus DNS perifériás vérből és nyirokcsomóból történő izolálását követően sikerült azonosítani a rezisztencia hátterében álló *BTK*-, valamint *PLCG2*-mutációkat. Relapszuskori folyadékbiopsziás minták vizsgálata során mindkét mutáció kimutathatónak bizonyult a keringő sejtmentes DNS-frakcióban (cfDNS), mely megállapítás rávilágít a folyadékbiopsziás megközelítés potenciálisan hatékony szerepére az adott betegcsoportban [23]. Ezt követően a kutatócsoport egy 20 fős betegcsoport analízise során, a *BTK*- és *PLCG2*-, valamint a CLL-ben ismert driver mutációk szubklonális evolúcióját tanulmányozta. A vizsgálat eredményei részletes leírást nyújtottak a rezisztenciamutációk tér- és időbeli dinamikájáról, továbbá 3 előzőleg nem ismert, rezisztenciát okozó *PLCG2*-mutációt is azonosítottak [24].

További kutatásai során a csoport kidolgozta az ibrutinib- és/vagy venetoklaxkezelés során alkalmazható, érzékeny digitális droplet-PCR-alapú diagnosztikus monitorozási módszert. Egy 83 főt számláló, ibrutinibkezelésben részesülő betegcsoport vizsgálata során, egyetlen hotspot mutáció vizsgálatával (*BTK C481S*) a progrediáló betegek közel 73%-ában sikerült a rezisztencia hátterében álló eltérést azonosítani, mely aberráció medián 9 hónappal a klinikai progressziót megelőzően kimutathatónak bizonyult

[25]. Hasonló metodika alkalmazásával, következő tanulmányokban, a másodlagosan kialakuló venetoklaxrezisztencia és a leggyakoribb szomatikus *BCL2*-mutációk (G101V és a D103Y) közötti összefüggést vizsgálták [26]. Eredményeik alapján a két *BCL2*-variáns medián 15 hónap folyamatos venetoklaxterápia után a refrakter/relabáló betegek 10,4%-ában (G101V) és 11,9%-ában (D103Y) volt kimutatható [26]. Ezen eredményekhez kapcsolódó módszertani fejlesztések sikeresen bővítették a CLL mindennapi molekuláris diagnosztikai palettáját hazánkban.

A kutatócsoport számos, a CLL rutindiagnosztikáját nagymértékben meghatározó nemzetközi kutatásban is részt vállalt különböző konzorciumok tagjaként, mint például az európai CLL kutatási konzorcium (European Research Initiative on CLL; ERIC) [27–29]. Christoph Bock (CeMM, Bécs) csoportjával együttműködésben elsőként alkalmaztak egyesjt-szintű transzkriptomikai és kapcsolódó epigenetikai analíziseket ibrutinibbel kezelt betegek sorozatmintáin, aminek eredményeképpen egy specifikus, a terápiás válasszal összefüggő génexpressziós szabályozási programot sikerült azonosítaniuk [30]. Emellett a kutatócsoport aktív részt vállalt a legfrissebb eredmények hazai közlésében is, ennek eredményeként az elmúlt időszakban számos, a CLL molekuláris diagnosztikájával kapcsolatos magyar nyelvű összefoglaló közlemény is megjelent [22, 31–36].

A kutatócsoport 2018-ban, Alpár Donát vezetésével és a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat támogatásával kezdett molekuláris genetikai kutatásokat végezni gyermekkori akut leukémiákban. Digitális multiplex ligációfüggő szondaamplifikációs technikát (dMLPA), egy korábban már a plazmasejtes mielóma vizsgálatához is alkalmazott módszer NGS-sel kombinált változatát alkalmazták DNS-kópiaszám-eltérések kimutatásához gyermekkori akut limfoblasztos leukémiában (ALL) [37–40]. A vizsgált diagnosztikus csontvelőminták 96%-ában figyeltek meg eltéréseket, ezenkívül diagnózis és relapszus idején vett mintapárok összehasonlításával felderítették a leukémias sejtek betegségprogressziót kísérő klonális szelekcióját. Az eredmények citogenetikai adatokkal való integrálásával létrehoztak egy olyan rizikóbesorolási rendszert, mellyel négy, eltérő 5 éves eseménymentes túlélést mutató alcsoportot tudtak elkülöníteni B-sejtes ALL-ben. A klasszifikáció későbbi továbbfejlesztésével olyan módszert is sikerült kidolgozniuk, amely súlyozottan figyelembe veszi az adott betegben egy időben jelentkező, kedvező és kedvezőtlen klinikai lefolyással társuló genetikai eltéréseket, lehetővé téve a betegek precíz, személyre szabott rizikóbesorolását [41]. A gyermekkori akut leukémiák genetikai vizsgálatában dr. Krizsán Szilvia, dr. Bedics Gábor, dr. Bekő Anna, dr. Egyed Bálint és dr. Péterffy Borbála PhD-hallgatók vállaltak aktív szerepet.

Sir Mel F. Greaves (ICR, London) laboratóriumával kollaborálva a munkacsoport 15 és 26 év közötti, T-sejtes ALL-ben szenvedő betegek genomikai karakterizálását is elvégezte, melyhez SNP-array, MLPA, real-time kvantitatív PCR, FISH,

valamint célzott génmutációs és promotermetilációs vizsgálatok mellett exomszekvenálást is alkalmazott. Legfontosabb megfigyelésként célzott terápiára lehetőséget adó mutációkat azonosítottak a NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, FLT3, NRAS és különféle metabolikus jelátviteli útvonalak génjeiben. Ezenkívül diagnóziskori, illetve relapszus idején vett mintapárok vizsgálatával megerősítették, hogy a betegség progresszióját a szubklónok terápiás rezisztenciával összefüggő darwini evolúciója irányítja [42].

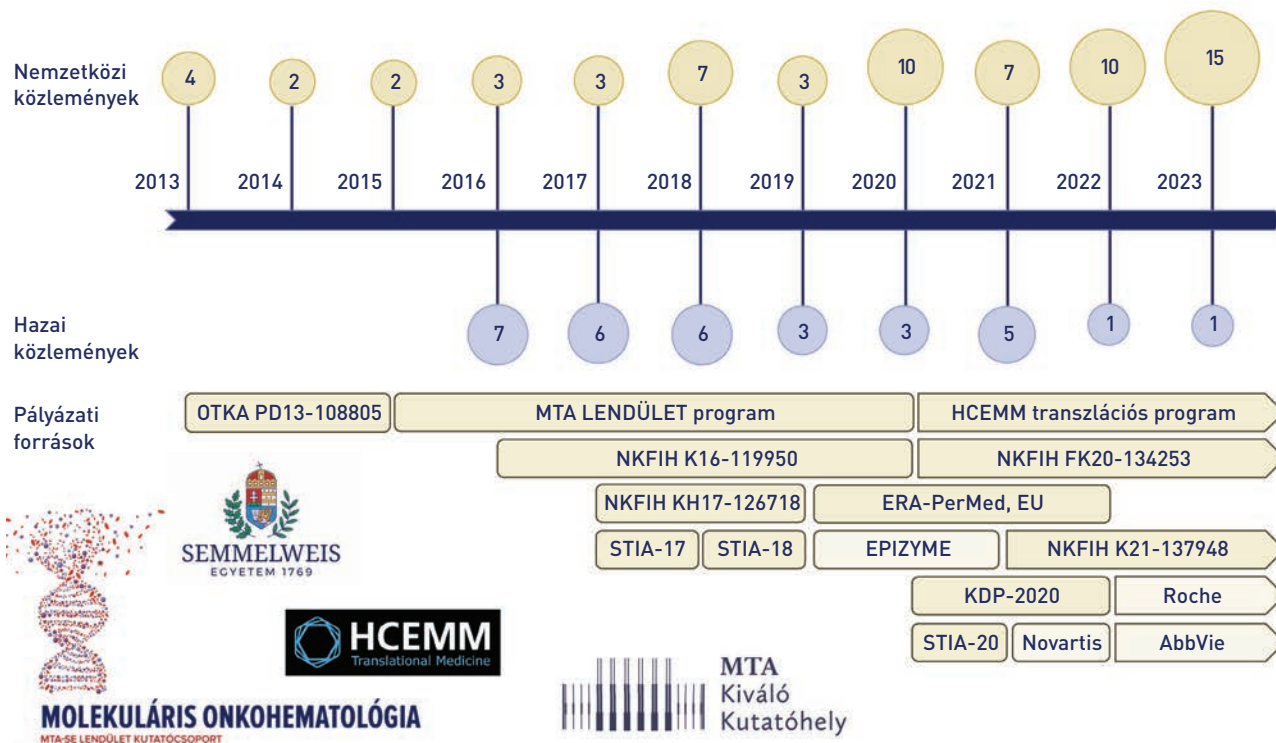
A kutatócsoport ALL mellett a gyermekkorban sokkal ritkábban jelentkező akut mieloid leukémiában is végzett genomikai vizsgálatot, 17 olyan gént azonosítva, melyek a betegek több mint 5%-ában hordoztak aberrációt [43]. Nyolc gén érintettségének gyakorisága jelentősen eltért korábbi tanulmányok hasonló eredményeitől, egy génben (*BCORL1*) pedig új visszatérő mutációt is sikerült kimutatni. A *PHF6*, *TP53* és *WT1* tumorszuppresszor gének aberrációinak diagnosztikus mintában való megjelenése kedvezőtlen korai terápiás válasszal és rövidebb eseménymentes túléléssel társult, diagnózis és relapszus idején vett mintapárok vizsgálata kapcsán pedig leírták a tumorszuppresszor és transzkripciósfaktorokat kódoló gének aberrációinak betegségprogresszióval társuló, időbeli emelkedését is.

Jelenleg a gyermekonkohematológia egyik új irányvonalaként a csontvelőben és gerincvelőben folyadékban megjelenő leukémiás tumortömeg egyedi sejtszintű transzkriptomikai analízise, mely részletgazdag betekintést engedhet a terápiás rezisztencia, illetve a központi idegrendszeri infiltráció hátterében meghúzódó biológiai folyamatokba [44].

Az akut leukémiás gyermekek gyógyulási esélyeinek további növelését hatékonyan segítheti a kutatási tanulmányokban alkalmazott, fejlett laboratóriumi technikák klinikopatológiai diagnosztikába való bevezetése. A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport 2019-ben, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózattal karöltve ebből a célból indította útjára a Magyar Gyermekleukémia Molekuláris Profilozási Programot, amely országos összefogás keretében biztosítja a hazai leukémiás gyermekek mintáinak a korábbinál jóval részletesebb molekuláris patológiai vizsgálatát [45]. A kombinált DNS- és RNS-alapú, többségében újgenerációs szekvenálási technikát alkalmazó vizsgálatok olyan alapos jellemzést nyújtanak az egyes leukémiákról, mely lehetővé teszi a betegek nemzetközileg elvárt pontosságú prognosztikai besorolását, illetve segíti az esetlegesen alkalmazható, célzott terápiás stratégia megfelelő kiválasztását.

A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport aktív szerepet vállalt az utánpótlás-nevelésben is. Az elmúlt években a kutatócsoport tevékenységéhez kapcsolódóan több mint 30 tudományos diákköri (TDK) előadás, 20 szakdolgozat, valamint 9 rektori pályamunka született. A csoport TDK-programjának sikerét jelzi, hogy tudományos diákköri tevékenységük elismeréseként 2021-ben Kotmayer Lili és Batai Bence is elnyerték a rangos ProScientia aranyérmét. A kutatócsoport folyamatosan jelentős energiát fordít a doktori (PhD)

## A HCEMM-SE MOLEKULÁRIS ONKOHEMATOLÓGIA KUTATÓCSOPORT PUBLIKÁCIÓS ÉS PÁLYÁZATI AKTIVITÁSA (2013–2023)



**1. ÁBRA.** A HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport nemzetközi és hazai publikációs aktivitása és pályázati forrásai 2013 és 2023 között. A feltüntetett számok a kutatócsoport szenior szerzőségével, valamint nemzetközi kollaborációk formájában készült közleményeket egyaránt magukban foglalják (HCEMM: Hungarian Centre for Molecular Medicine, OTKA: Országos Tudományos Kutatási Alap, PD: posztdoktori pályázat, MTA: Magyar Tudományos Akadémia, NKFIH: Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, STIA: Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap, KDP: Kooperatív Doktori Program)

képzésre is. A Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Tagozatának Molekuláris Onkológia doktori programjában 2017 óta hét hallgatónk szerzett PhD-fokozatot (Király Péter Attila – 2017, Mózes Réka – 2019, Marosvári Dóra – 2020, Kiss Richárd – 2021, Gángó Ambrus – 2022, Kotmayer Lili – 2023, Nagy Ákos – 2023). A kutatócsoport junior tagjai az elmúlt években 15 egyéni pályázatot nyertek el, döntően az Új Nemzeti Kiválósági Program keretén belül. Valamennyien kulcsszerepet vállaltak a fentebb ismertetett kutatási programok sikeres kivitelezésében.

A kutatócsoport az MTA Lendület és a HCEMM translációs kutatási programjai, valamint az ERA-PerMed Európai Unió program jelentős kutatási támogatásai mellett a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) „OTKA” pályázatait is sikeresen jutott kutatási forráshoz az elmúlt években (PD13-108805, K16-119950, KH17-126718, FK20-134253 és K21-137948 pályázatok). Ezenkívül ipari szereplőkkel együttműködve is sikerült pályázati források

kat az onkohematológiai kutatások szolgálatába állítani (Epizyme-USA, Roche (Magyarország) Kft., AbbVie Kft., IBT Consulting Kft.) (1. ábra). Az onkohematológiai kutatások napjainkban csak jelentős hazai és nemzetközi összefogással, különböző kollaborációk keretén belül folytathatók hatékonyan és sikeresen. A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport aktív együttműködést alakított ki a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság (MHTT), valamint a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat valamennyi klinikai központjával, ami jelentős minta- és adattár kialakítását tette lehetővé az elmúlt években. A kutatócsoport az IBT Consulting Kft.-vel együttműködve a rendelkezésre álló, tízezres nagyságrendű minta és kapcsolódó klinikai, patológiai és genetikai adatok komplex kezelését, vizualizációját és analizését támogató, ún. „smart” betegségregisztereket és döntéstámogató rendszereket fejlesztett és vezetett be a mindennapi gyakorlatba. A fentebb ismertetett nemzetközi partnereken és szervezeteken túl a kutatócsoport aktív kollaborációs kapcsolatot alakított ki

a berlini Charité, a bécsi CeMM, a Stanford Egyetem, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA) intézetekkel. Közös kutatás-fejlesztési projekteken a kutatócsoport az elmúlt években az MRC Holland (Amszterdam, Hollandia) és Foresight Diagnostics (Stanford, USA) piaci szereplőkkel alakított ki együttműködést.

A Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport a tudományos eredmények nemzetközi publikációja mellett (66 nemzetközi publikáció) jelentős figyelmet fordított a tudományos ismeretek magyar nyelvű közlésére is (32 közlemény a *Hematológia-Transzfuziológia*, *Magyar Onkológia*, *Orvosi Hetilap* és *Orvosképzés* szakmai folyóiratokban), valamint az ismeretterjesztő kommunikációra is. Rendszeresen szervezett betegtalálkozókat, a csoport tagjai számos előadást

tartottak a Kutatók Éjszakája és a Mindenki Akadémiája programjaiban, valamint dr. Kiss Richárd irányításával betegtájékoztató honlapot ([www.cmlinformacio.com](http://www.cmlinformacio.com)) is készítettek a krónikus mieloid leukémiával diagnosztizált és kezelt betegek részére.

A kutatócsoport szerves egységben működik a Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Patológia/Diagnosztika csoportjával, aminek eredményeképpen a kutatásban alkalmazott legújabb technológiák (újgenerációs szekvenálás, digitális droplet PCR, Nanostring technológiák, legújabb optikai genomterképezés) hazánkban elsőként a mindennapi molekuláris diagnosztikai munkafolyamatok részévé váltak, ezáltal támogatva az intézet mára évente több mint 3500 NGS-vizsgálatot végző molekuláris patológiai részlegét (46).

## IRODALOM

- Bödör C, Renneville A, Smith M, et al. Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 97:890–894, 2012
- Tawana K, Wang J, Király PA, et al. Recurrent somatic JAK-STAT pathway variants within a RUNX1-mutated pedigree. *Eur J Hum Genet* 25:1020–1024, 2017
- Al Seraihi AF, Rio-Machin A, Tawana K, et al. GATA2 monoallelic expression underlies reduced penetrance in inherited GATA2-mutated MDS/AML. *Leukemia* 32:2502–2507, 2018
- Armes H, Rio-Machin A, Krizsán S, et al. Acquired somatic variants in inherited myeloid malignancies. *Leukemia* 36:1377–1381, 2022
- Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 126:1214–1223, 2015
- Homan CC, Drazer MW, Yu K, et al. Somatic mutational landscape of hereditary hematopoietic malignancies caused by germ line RUNX1, GATA2, and DDX41 variants. *Blood Adv*, 2023, doi: 10.1182/bloodadvances.2023010045
- Homan CC, King-Smith SL, Lawrence DM, et al. The RUNX1 database (RUNX1db): establishment of an expert curated RUNX1 registry and genomics database as a public resource for familial platelet disorder with myeloid malignancy. *Haematologica* 106:3004–3007, 2021
- Kotmayer L, Romero-Moya D, Marin-Bejar O, et al. GATA2 deficiency and MDS/AML: Experimental strategies for disease modelling and future therapeutic prospects. *Br J Haematol* 199:482–495, 2022
- Marin-Bejar O, Romero-Moya D, Rodriguez-Ubrea J, et al. Epigenome profiling reveals aberrant DNA methylation signature in GATA2 deficiency. *Haematologica* 108:2551–2557, 2023
- Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. *Nat Commun* 11:1044, 2020
- Gángó A, Mózes R, Boha Z, et al. Quantitative assessment of JAK2 V617F and CALR mutations in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 65:42–48, 2018
- Mózes R, Gángó A, Sulák A, et al. Calreticulin mutation specific CAL2 immunohistochemistry accurately identifies rare calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Pathology* 51:301–307, 2019
- Bátai B, Lévai D, Gaál-Weisinger J, et al. A személyre szabott terápia új lehetősége follicularis lymphomában – Az EZH2 hiszton metil-transzferáz gátlása. *Hematológia-Transzfuziológia* 51:61–70, 2018
- Bödör C, Grossmann V, Popov N, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood* 122:3165–3168, 2013
- Nagy Á, Bátai B, Kiss L, et al. Folyadékbiopszia-vizsgálatok alkalmazási lehetőségei az onkohematológiában. *Hematológia-Transzfuziológia* 53:144–156, 2020
- Bödör C, Alpár D, Marosvári D, et al. Molecular subtypes and genomic profile of primary central nervous system lymphoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 79:176–183, 2020
- Sebestyén E, Nagy Á, Marosvári D, et al. Distinct miRNA expression signatures of primary and secondary central nervous system lymphomas. *J Mol Diagn* 24:224–240, 2022
- Nagy Á, Bátai B, Balogh A, et al. Quantitative analysis and monitoring of EZH2 mutations using liquid biopsy in follicular lymphoma. *Genes* 11:785, 2020
- Nagy Á, Bátai B, Kiss L, et al. Parallel testing of liquid biopsy (ctDNA) and tissue biopsy samples reveals a higher frequency of EZH2 mutations in follicular lymphoma. *J Int Med* 294:295–313, 2023
- Kiss L, Bátai B, Bödör Cs, et al. Új molekuláris klasszifikációs rendszerek diffúz nagy B-sejtes limfómában. *Hematológia-Transzfuziológia* 54:104–112, 2021
- Varga L, Bödör Cs, Bátai B. A Magyar Diffúz Nagy B-sejtes Lymphoma Molekuláris Profilozási Projekt (HU-LyGen): Ismertető és első eredmények. *Hematológia-Transzfuziológia* 2023, Doi: 10.1556/2068.2023.00178
- Marosvári D, Alpár D, Király AP, et al. A krónikus limfocitás leukémia genetikai háttere az újgenerációs szekvenálás korszakában. *Magy Onkol* 60:118–125, 2016
- Kiss R, Alpár D, Gángó A, et al. Spatial clonal evolution leading to ibrutinib resistance and disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 104:e38–e41, 2019
- Gángó A, Alpár D, Galik B, et al. Dissection of subclonal evolution by temporal mutation profiling in chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib. *Int J Cancer* 146:85–93, 2020
- Bödör C, Kotmayer L, László T, et al. Screening and monitoring of the BTK(C481S) mutation in a real-world cohort of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia during ibrutinib therapy. *Br J Haematol* 194:355–364, 2021
- Kotmayer L, László T, Mikala G, et al. Landscape of BCL2 resistance mutations in a real-world cohort of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Int J Mol Sci* 24:5802, 2023
- Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzis K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood* 137:1365–1376, 2021
- Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, et al. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib. *Blood Adv* 7:2794–2806, 2023
- Mansouri A, Thorvaldsdottir B, Sutton LA, et al. Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY. *Leukemia* 37:339–347, 2023
- Rendeiro AF, Krausgruber T, Fortelny N, et al. Chromatin mapping and single-cell immune profiling define the temporal dynamics of ibrutinib response in CLL. *Nat Commun* 11:577, 2020
- Fésüs V, Marosvári D, Kajtár B, et al. A TP53-mutáció-analízis jelentősége krónikus lymphocytás leukaemiában. *Orv Hetil* 158:220–228, 2017
- Fésüs V, Eyupoglu E, Kiss R, et al. Az IGHV mutációanalízis jelentősége krónikus lymphocytás leukémiában. *Hematológia-Transzfuziológia* 51:22–29, 2018

33. Aczél D, Mátrai Z, Kiss R, et al. Ibrutinibrezisztencia krónikus limfocitász leukémiában. *Hematológia-Transzfuziológia* 52:136–148, 2019
34. Kotmayer L, Balogh A, Gróf S, et al. A krónikus limfocitász leukémia genetikai háttere és személyre szabott terápiája. *Orvosképzés*:14, 2021
35. László T, Kotmayer L, Alpár D, et al. Venetoclax-rezisztencia krónikus lymphocytász leukémiában. *Hematológia-Transzfuziológia* 54:143–151, 2021
36. Nagy Á, Andrikovics H, Kajtár B, et al. Az IGHV-mutációs státusz vizsgálata a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság Molekuláris Diagnosztika Munkacsoportjának laboratóriumaiban. *Hematológia-Transzfuziológia* 54:75–80, 2021
37. Kiss R, Gángó A, Benard-Slagter A, et al. Comprehensive profiling of disease-relevant copy number aberrations for advanced clinical diagnostics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Mod Pathol* 33:812–824, 2020
38. Kiss R, Kosztolányi S, Gángó A, et al. Multiplex ligatíofüggő szonda-amplifikáció az onkohematológiai kutatásban és diagnosztikában. *Orv Hetil* 159:583–592, 2018
39. Kosztolányi S, Horváth B, Hosnyánszki D, et al. Molekuláris citogenetikai vizsgálatok Baranya és Tolna megye plazmasejtes myelomában szenvedő betegein. *Orv Hetil* 160:944–951, 2019
40. Kosztolányi S, Kiss R, Atanesyan L, et al. High-throughput copy number profiling by digital multiplex ligation-dependent probe amplification in multiple myeloma. *J Mol Diagn* 20:777–788, 2018
41. Bedics G, Egyed B, Kotmayer L, et al. PersonALL: a genetic scoring guide for personalized risk assessment in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 129:455–465, 2023
42. Mansur MB, Furness CL, Nakjang S, et al. The genomic landscape of teenage and young adult T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 10:4864–4873, 2021
43. Krizsán S, Péterffy B, Egyed B, et al. Next-generation sequencing-based genomic profiling of children with acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 25:555–568, 2023
44. Alpár D, Egyed B, Bődör C, Kovács GT. Single-cell sequencing: biological insight and potential clinical implications in pediatric leukemia. *Cancers (Basel)* 13, 2021
45. Alpár D, Egyed B, Krizsán S, et al. A gyermekkori akut leukaemiák korszerű molekuláris diagnosztikája és kezelése. *Orvosképzés* 13:5658, 2021
46. Kotmayer L, Papp G, Baghi K, et al. Daganatos megbetegedések célzott diagnosztikáját és kezelését támogató molekuláris diagnosztikai eljárások a mindennapokban. *Orvosképzés* 12:309, 2021

## Felhívás klinikai vizsgálatban való részvételre

A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika onkológiai részlegén Prof. Dr. Dank Magdolna vezetésével elindult a NeoHTerMa<sup>1</sup> klinikai vizsgálat, mely során az Oncotherm EHY-2030 készülékkel alkalmazott konkomittáns modulált elektrohipertermia (mEHT) kezeléseket hatékonyságát vizsgáljuk a kedvezőtlen prognózisú HER2-negatív emlőtumorsejtekben.

A vizsgálatba olyan nőbetegeket várunk, akiket

- frissen, HER2-negatív emlőtumorral diagnosztizáltak
- a betegség egy emlőt érint
- még nem kaptak semmilyen onkológiai kezelést
- a kezelőorvos műtét előtti kemoterápiás kezelést javasolt
- távoli áttét nincs
- nyirokcsomóáttét megengedett



Jelentkezni lehet: <https://semmelweis.hu/onkologiai-kozpont/neohterma/>

A vizsgálat célja megvizsgálni, hogy a 2 cm-nél nagyobb és/vagy axilláris nyirokcsomóáttéttel rendelkező HER2-negatív emlőtumorsejtek – melyek az ösztrogén- és/vagy progesteronreceptor-pozitív, és a tripla-negatív (TNBC) emlőtumorsejtek – esetén a neoadjuváns kezelésként alkalmazott heti paklitaxel (TNBC-s betegeknek karboplatinral kiegészítve) + AC protokoll mellett az mEHT terápia jelentősen javítja-e a betegség klinikai kimenetelét és az optimális sebészeti státusz elérését, az önmagában alkalmazott kemoterápiával összehasonlítva.



<sup>1</sup>A fenti vizsgálatot az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet OGYÉI/246-6/2022 számon jóváhagyta.