

A KUTATÁSI TÉMA SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉSE

Témavezető: Dr. Tordai Attila

A téma címe: *Mennyiségi molekuláris genetikai vizsgálatok és nagy kapacitású sejtelválasztás együttes alkalmazása rosszindulatú myeloid megbetegedésekben*

A kutatás időtartama: 2007. július 01-től 2011. november 30-ig.

A pályázati időszakban elvégzett munka összefoglalása

Az Országos Gyógyintézeti Központ (OGYK) 2007. évi bezárása jelentősen megváltoztatta a pályázat megvalósítási feltételeit a pályázat megírása idején elképzelt állapothoz viszonyítva. Az OGYK Diószegi utcai telephelyén dolgozók 2007. szeptember 01-től az Országos Vérellátó Szolgálatnál kerültek alkalmazásra. A későbbiekben sor került a Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium fizikai átköltöztetésére és a rendelkezésre álló terület jelentős csökkentésére is. A jelen projekt megvalósítása szempontjából ez a változás legkedvezőtlenebbül a nagy kapacitású áramlási citométerrel és sejtseparátorral tervezett munkánkat érintette, amely technológia megfelelő alkalmazására és nemzetközi közléshez elegendő adatmennyiség összegyűjtéséhez nem volt elegendő időnk és lehetőségünk. Szintén nehezítette a tervezett klinikai kutatások megvalósítását, hogy a nélkülözhetetlen beteganyagot szolgáltató Hematológiai és Össejttranszplantációs Osztály az Egyesített Szent István Szent László Kórházba költözött. Az említett külső nehézségek ellenére a pályázat futamidejének végére sikerült jelentős mennyiségű, színvonalas nemzetközi tudományos közleményt megjelentetnünk saját szakterületünk, a molekuláris diagnosztika és a myeloid rendszer daganatos megbetegedései területén.

I. Új örökletes módosító tényező krónikus myeloproliferatív szindrómában

BCR-ABL negatív krónikus myeloproliferatív szindrómában (CMPD) (később myeloproliferatív neoplasia [MPN] néven nevezték el ugyanezt a kórképcsoportot) a 2. típusú Janus kináz (JAK2) gén V617F aktiváló pontmutáció kimutatását állítottuk be. Az CMPD-ben szenvedő betegcsoporton végzett munka célkitűzése volt (i) a V617F mutációs státusz megismerése egy jelentős számú CMPD-betegcsoportban; (ii) a különböző klinikai eltérésekkel való asszociációk megerősítése; (iii) a CMPD-kialakulás esetleges összefüggéseinek vizsgálata a vasanyagcsere genetikai módosító tényezőivel (HFE-C282Y, H63D, S65C, TFR-S142G). A HFE-C282Y genotípus meghatározást 328 CMPD-betegnél és 996 véradó kontrollnál, a HFE-H63D és a TFR-S142G genotipizálást a CMPD-betegeknél és 171 első véradónál PCR-RFLP vagy Light-Cycler allél diszkriminációs módszerrel végeztük. A JAK2-V617F mutációt a CMPD-betegeknél és 122 ismételt véradónál vizsgáltuk allél specifikus PCR-rel. A JAK2-V617F mutáció gyakorisága 75,9% (249/328) volt a CMPD-csoportban. A diagnózis megállapításakor magasabb hemoglobin (Hb) szint volt jellemző a V617F-pozitív betegekre a V617F-negatív csoporthoz képest ($p < 0,000$). A vaszkuláris szövődmények szintén gyakoribbak voltak a V617F-pozitív alcsoportban ($p = 0,039$, 26,6% vs. 15,2%). A HFE-C282Y allél frekvencia (AF \pm 95%CI) csökkent volt a CMPD-csoportban (1,8 \pm 1,0%) a kontrollokhoz képest (3,4 \pm 0,8%; $p = 0,048$). A TFR-S142G AF ugyanakkor a V617F-negatív CMPD-alcsoportban volt csökkent (34,8 \pm 7,6%) a kontroll-csoporthoz viszonyítva (47,8 \pm 5,4%, $p = 0,02$). Eredményeink alapján a HFE-C282Y genetikai variáns védő (protektív) szerepet tölthet be a CMPD kialakulása ellen, különösen a V617F-pozitív esetekben. Mivel a krónikus vashiány vagy a látens anaemia elősegítheti a CMPD kialakulását, a HFE-C282Y variáns jelenléte genetikai módosító tényezőként befolyásolhatja ezt a hatást.

II. A JAK2 gén 46/1 haplotípusa gyakoriságának vizsgálata myeloproliferatív szindrómákban és akut myeloid leukémiában

Asszociációs vizsgálatot végeztünk a 2. típusú Janus kináz (JAK2) gén egy újonnan leírt genetikai variánsát (46/1 jelzésű haplotípus) illetően, amelyről ismertté vált, hogy kockázati tényezőt jelent myeloproliferatív kórképek (MPN, korábbi nevén CMPD) kialakulása szempontjából. Célkitűzésünk volt, hogy az újonnan közölt megfigyeléseket megerősítsük a jelentős létszámú, általunk már korábban összegyűjtött hazai MPN-betegcsoporton (n=334), illetve a tanulmányt kiterjesszük egy akut myeloid leukémiában szenvedő betegcsoportra (n=183) is. Mindkét betegcsoportban és a kontroll csoportunkban is új, általunk kifejlesztett módszerrel végeztük el a genotípus-meghatározást a hajlamosító haplotípussal (46/1) kapcsolt SNP-re (rs12343867). A 46/1 genotípus eredményeket a korábbi JAK2 V617F mutáció-analízis eredményeivel összehasonlítva a V617F-pozitív MPN-csoportban (n=251) a 46/1 haplotípusra jellemző „C” allél emelkedett gyakoriságát észleltük. A fenti allél-gyakoriság a V617F-negatív MPN-alcsoportban (n=83) is emelkedett volt, amely nem volt egyértelmű a korábbi vizsgálatokban. Még váratlanabb volt, hogy a korábban a fenti összefüggésben egyáltalán nem vizsgált AML-betegcsoportban a normál karyotípusú alcsoportban (n=129) a „C” allél-gyakoriság emelkedő trendjét figyeltük, és a fiatalabb életkorú alcsoportokban a „C” allél-frekvencia már szignifikáns mértékben volt emelkedett. A klinikai lefolyást és a túlélést elemezve az MPN-csoportban az általunk vizsgált SNP CC homozigótáinál gyakrabban fordult elő transzformáció myelofibrosisba, mint a CT, illetve TT genotípusú betegekénél. Az MPN egyéb szövődményei (vaszkuláris szövődmények, leukémiás transzformáció) nem mutattak eltérést a 46/1 genotípus függvényében. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy a korábbi megfigyelésekkel egyezően, a 46/1 haplotípus hajlamosító tényezőt jelent JAK2 V617F-pozitív, illetve negatív MPN kialakulása szempontjából, és elsőként vetettük fel, hogy hasonló genetikai hajlamosító tényezőként szerepelhet normál karyotípusú AML-ben (NK-AML).

III. A JAK2 gén 46/1 haplotípus jelentősége az akut myeloid leukémia klinikai sajátosságainak szempontjából

A 2. típusú Janus kináz (JAK2) veleszületett 46/1 haplotípusa a JAK2 V617F pozitív és negatív myeloproliferatív neoplasia kialakulására hajlamosít. Jelen vizsgálatunk célja a 46/1 haplotípus prognosztikai szerepének vizsgálata akut myeloid leukémiában (AML). A JAK2 46/1 haplotípussal kapcsoltan öröklődő rs12343867 SNP-genotipizálását végeztük el 176 AML betegnél LightCycler allél diszkriminációs technikával. A 46/1 haplotípus hordozó gyakoriság nem tért el a de novo és a myelodysplasia talaján kialakult AML alcsoportokban. Szignifikánsan több FAB M2 morfológiájú eset volt megfigyelhető a 46/1-et nem hordozók, mint a hordozók esetében (17,2% vs. 5,6%, p=0,018), míg a FAB M4 és M5 morfológia gyakrabban fordult elő 46/1 hordozóknál (32,2% vs. 55,1%, p=0,003). Magasabb remissziós ráta (94,1 vs. 78,7%, p=0,064) és kevesebb remisszióban vagy apláziában bekövetkezett infekciós eredetű haláleset (23,5% vs. 46,8%, p=0,038) volt megfigyelhető a 46/1 haplotípust nem hordozó AML betegek csoportjában, amely hosszabb betegségmentes és átlagos túlélést (DFS, OS) eredményezett a 46/1 haplotípust hordozókhöz képest. NK-AML-ben a 46/1 haplotípus független prognosztikai faktornak bizonyult az FLT3 internal tandem duplikáció és nukleofoszmin-1 mutáció státusz mellett [DFS HR (95%CI): 1,92 (1,09-3,37), p=0,024] és OS [HR (95%CI): 1,91 (1,09-3,35), p=0,024]. A 46/1 haplotípus nem befolyásolta a túlélést a kóros karyotípusú AML csoportban. A veleszületett JAK2 46/1 haplotípus egy új, független, rossz prognosztikai faktor lehet normál karyotípusú AML-ben.

IV. A krónikus myeloid leukémiában kialakuló tirozin kináz inhibitor rezisztencia két fontos mechanizmusának vizsgálata

A BCR-ABL tirozin kináz domént (TKD) érintő mutációk, valamint a Philadelphia kromoszóma melletti addicionális kromoszóma eltérések (ACA), rezisztenciát okozhatnak az első- és második

generációs tirozin kináz inhibitorokkal (TKI) szemben krónikus myeloid leukémiában (CML) és Philadelphia pozitív akut limfoid leukémiában (Ph+ ALL). 71 imatinib rezisztens CML és 6 Ph+ ALL betegnél végeztünk mutáció analízist direkt szekvenálással, illetve citogenetikai vizsgálatot kariotipizálással. Tizenöt különböző BCR-ABL TKD mutációt azonosítottunk 27/77 (35%) imatinib rezisztens betegben. Krónikus fázisú CML-ben a betegek 25%-ánál (12/47), akcelerált fázisban 33%-ban (5/15), blasztos fázisban 71%-ban (5/7), míg ALL-ben 100%-ban találtunk mutációt. ACA a betegek 46%-ánál (30/65) fordult elő. 56/77 imatinib rezisztens betegnél végeztek második generációs TKI kezelést. A nilotinib-rezisztens betegeknek Y253H, T315I és F359V/I; míg a dasatinib-rezisztens betegeknek L248M, E279K és T315I mutációkat észleltünk. Az ACA-pozitív betegek túlélése rövidebb volt imatinib és második generációs TKI kezelés alatt, míg a TKD mutációk csak a második generációs TKI-nál befolyásolták a túlélést. Munkánk során a BCR-ABL TKD mutációk és ACA jelenlétének változásait, valamint a betegség kimenetelét vizsgáltuk szekvenciális TKI kezelés során rezisztens betegekben. A mutációk gyakorisága és típusa a betegség fázisával és az alkalmazott TKI kezeléssel mutatott összefüggést. Imatinib rezisztens betegeknek a mutációk és ACA jelenlétének prognosztikai szerepe lehet.

V. Az ABL gén 7. exon deléció esetleges szerepének molekuláris genetikai, illetve bioinformatikai jellemzése imatinib rezisztens, krónikus myeloid leukémiában

Krónikus myeloid leukémiában (CML) az imatinib rezisztenciát eredményező, legjobban jellemzett rezisztencia mechanizmusok a BCR-ABL tirozin kináz domén (TKD) mutációk és a klonális evolúció. A közelmúltban számos BCR-ABL mRNS érési (splice) variánst azonosítottak, amelyek közül a három leggyakrabban előforduló a 4. és 7. exon deléciók, illetve egy 35 bp-os inszerció a 8. és a 9. exonok között. A BCR-ABL splice variánsok TKI rezisztenciában betöltött szerepe vitatott. A 7. exon deléció (Δ exon7) előfordulási gyakoriságát a BCR-ABL mutáció analízis során szekvenálással vizsgáltuk 77 imatinib rezisztens CML betegnél. A Δ exon7 jelenlétét egy érzékenyebb módszerrel, nested PCR-t követő fragmens analízissel is megvizsgáltuk külön az ABL és BCR-ABL géneken 10 szekunder imatinib rezisztens CML beteg esetében három különböző időpontban (diagnóziskor, remisszióban és TKI-rezisztenciában), valamint 5 imatinib kezelésre optimális választ mutató CML beteg esetében két különböző időpontban (diagnóziskor és egy évvel az imatinib terápia kezdete után). Vizsgáltuk továbbá a Δ exon7 jelenlétét 15 egészséges kontroll esetében az ABL génen. Az imatinib rezisztens betegek 23%-ánál (18/77) mutattunk ki 7. exon deléciót direkt szekvenálással. Fragmens analízissel a Δ exon7 jelenléte 73%-ban (11/15) volt igazolható diagnóziskor és 67%-ban (6/9) imatinib rezisztencia esetén, azonban az imatinibre adott terápiás válasz időpontjából származó minták esetén csak 11%-ban (1/9) volt kimutatható. 15/15 egészséges kontroll mintában találtunk az ABL génen 7. exon deléciót. Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a Δ exon7 nem eredményez imatinib rezisztenciát és jelenléte független a CML-től.

VI. Publikációs aktivitás, összefoglalás

Az eltelt pályázati időszak alatt 5, a pályázat témaköréhez szorosan kapcsolódó közleményt jelentettünk meg, amelyek kumulált IF-a 23,334. Emellett további egy nemzetközi közlemény jelent meg az OTKA pályázat említésével. A teljes pályázati időszak alatt az általam vezetett, klinikai molekuláris genetikával foglalkozó kutatócsoporttól összesen további 15 nemzetközi közlemény került közlésre, amelyek kumulált IF-a 43,928.

Összefoglalva, a pályázati időszak alatt a klinikus partnereinkkel való együttműködés szorosabb kiépítése révén a vizsgált, nemzetközi szinten is összehasonlítható létszámú betegcsoportoknál sikerült olyan klinikai adatbázisokat összegyűjteni, amelyek felhasználásával újszerű genetikai tényezők szerepe vizsgálható a szakterületen magasan jegyzett szakfolyóiratokban történő publikáció esélyével. Emellett az OVSz Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában sikerült egy olyan kis, de elkötelezett kutató

közösség létrehozása, akik járatosak a klinikai orientáltságú molekuláris genetikai kutatások fontosabb technikáiban, megközelítéseiben és kérdésfelvetéseiben, valamint szintén jelentős tapasztalattal rendelkeznek a megfelelő statisztikai eszközök alkalmazásában. A fent említett erőforrások a továbbiakban is hozzájárulhatnak újabb színvonalas kutatások végzéséhez, és alapját képezhetik az eddigiekben is művelt posztgraduális (Ph.D.) képzésnek.

VII. A témavezető publikációs jegyzéke a teljes pályázati időszak alatt:

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK AZ OTKA PÁLYÁZAT FELTÜNTETÉSÉVEL

1. 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**. 2009. HFE C282Y mutation as a genetic modifier influencing disease susceptibility for chronic myeloproliferative disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **18(3)**:929-34.
IF : **4,310**
2. 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 Oct;**24(10)**:1809-13.
IF : **8,966(2010)**
3. Szilvási A, Andrikovics H, Pongrácz E, Kalina A, Komlósi Z, Klein I, **Tordai A**. Frequencies of Four ATP-Binding Cassette Transporter G8 Polymorphisms in Patients with Ischemic Vascular Diseases. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Oct;**14(5)**:667-72.
IF : **0,879(2010)**
4. Nahajevszky S, Andrikovics H, Batai A, Adam E, Bors A, Csomor J, Gopcsa L, Koszarska M, Kozma A, Lovas N, Lueff S, Matrai Z, Meggyesi N, Sinko J, Sipos A, Varkonyi A, 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.
IF : **6,532(2010)**
5. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Báta A, Fekete S, Barta A, Ujj G, Lueff S, Sipos A, Adám E, 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.* 2012;**127(1)**:34-42.
IF : **1,316(2010)**
6. 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22038725.
IF : **2,210(2010)**

TOVÁBBI Tudományos Közlemények

1. Erdelyi DJ, Kamory E, Csokay B, Andrikovics H, **Tordai A**, Kiss C, Felne-Semsei A, Janszky I, Zalka A, Fekete G, Falus A, Kovacs GT, Szalai C. 2008. Synergistic interaction of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms predicts the prevalence of toxic encephalopathy during anticancer chemotherapy. *Pharmacogenomics J.* **8(5)**:321-7.
IF : **5.435** Össz idézettség (függő):
2. Bors A, Ribiczey P, Köblös G, Brózik A, Újfaludi Z, Magócsi M, Váradi A, **Tordai A**, Kovács T, Arányi T. 2008. External cell control PCR: replacing internal standards with an unbiased strategy for qPCR. *Anal Biochem* **372**:261-3.
IF : **3.088** Össz idézettség (függő):
3. Semsei AF, Erdelyi DJ, Ungvári I, Kámory E, Csókay B, Andrikovics H, **Tordai A**, Cságoly E, Falus A, Kovács GT, Szalai C. 2008. Association of some rare haplotypes and genotype combinations in the MDR1 gene with childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia Res.* **32(8)**:1214-20.
IF : **2.390** Össz idézettség (függő): **4 (1)**
4. Kádár K, Kovács M, Karádi I, Melegh B, Pocsai Z, Mikala G, **Tordai A**, Szilágyi A, Adány R, Füst G, Várkonyi J. 2008. Polymorphisms of TNF-alpha and LT-alpha genes in multiple myeloma. *Leukemia Res.* **32(10)**:1499-504.
IF : **2.390** Össz idézettség (függő): **2**

5. Várkonyi J, Andrikovics H, **Tordai A**. 2009. Hemochromatosis gene mutation—Could it be a disease marker for myelodysplasia? *Leukemia Res.* **33(1)**:201-2.
IF : **2.390** (2008) Össz idézettség (függő): **1 (0)**
6. Lakatos PL, Szamosi T, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J; The Hungarian IBD Study Group, **Tordai A**, Andrikovics H. 2008. ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. *Dig Liver Dis.* **40(11)**:867-73.
IF : **2.577** Össz idézettség (függő): **10 (0)**
7. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, **Tordai A**, Zingale LC, Cicardi M. 2008. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* **45(13)**:3536-44.
IF : **3.555** Össz idézettség (függő): **5 (0)**
8. Szamosi T, Lakatos PL; The Hungarian IBD Study Group, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, **Tordai A**, Andrikovics H. 2009. The 3'UTR NFKBIA variant is associated with extensive colitis in Hungarian IBD patients. *Dig Dis Sci.* **54(2)**:351-9.
IF : **1.838** Össz idézettség (függő): **1 (0)**
9. Brandstätter A, Egyed B, Zimmermann B, Tordai A, Padar Z, Parson W. 2008. Mitochondrial DNA control region variation in Ashkenazi Jews from Hungary. *Forensic Sci Int Genet.* **2(1)**:e4-6.
IF : **2,421**(2009) Össz idézettség (függő): **1 (1)**
10. 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**. 2009. HFE C282Y mutation as a genetic modifier influencing disease susceptibility for chronic myeloproliferative disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **18(3)**:929-34.
IF : **4.310**
11. Papp M, Foldi I, Altorjay I, Palyu E, Udvardy M, Tumpek J, Sipka S, Korponay-Szabo IR, Nemes E, Veres G, Dinya T, **Tordai A**, Andrikovics H, Norman GL, Lakatos PL. 2009. Anti-microbial antibodies in celiac disease: trick or treat? *World J Gastroenterol.* **15(31)**:3891-900.
IF : **2,092**(2009)
12. Pal Z, Gal A, Remenyi V, **Tordai A**, Molnar MJ. 2009. Oestrogen receptor alpha gene intronic polymorphisms and autoimmune myasthenia gravis in Caucasian women. *Neuromuscul Disord.* **19(12)**:822-4.
IF : **2,977**(2009)
13. Köblös G, Andrikovics H, Prohászka Z, **Tordai A**, Váradi A, Arányi T. The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Feb; **14(1)**:75-8.
IF : **0,879**(2010)
14. de Boussac H, Ratajewski M, Sachrajda I, Koblos G, **Tordai A**, Pulaski L, Buday L, Varadi A, Aranyi T. The ERK1/2 - hepatocyte nuclear factor 4{alpha} axis regulates the human ABCC6 gene expression in hepatocytes. *J Biol Chem.* 2010 Jul 23; **285(30)**:22800-8.
IF : **5,328**(2010)
15. 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 Nov 7; **16(41)**:5233-40.
IF : **2,240**(2010)

Budapest, 2011. december 30.

.....
Dr. Tordai Attila, témavezető

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS ÖSSZEFOGLALÓK

Témavezető: Dr. Tordai Attila

A téma címe: *Mennyiségi molekuláris genetikai vizsgálatok és nagy kapacitású sejtleválasztás együttes alkalmazása rosszindulatú myeloid megbetegedésekben*

A kutatás időtartama: 2007. július 01-től 2011. november 30-ig.

Többféle molekuláris diagnosztikai módszer alkalmazásával vizsgáltuk új örökletes tényezők hatását a kórképek kialakulására és klinikai sajátosságaira rosszindulatú myeloid megbetegedésekben. Korábbi kutatásainkhoz kapcsolódóan elsőként fedeztük fel a vasanyagcsere örökletes oki tényezője és a krónikus myeloproliferatív szindróma (CMPD) közötti kapcsoltságot. Szintén CMPD-ben erősítettük meg és terjesztettük ki mások megfigyeléseit, hogy a JAK2 gén 46/1 haplotípusa fokozott gyakoriságot mutat CMPD-ben és elsőként írtuk le ugyanezt akut myeloid leukémiában. Így ez a genetikai sajátosság hajlamosító tényező lehet mindkét kórképben. Részletes klinikai adatgyűjtéssel kimutattuk, hogy a JAK2 gén 46/1 haplotípus jelenlétében gyakoribb a myelo-monocytás morfológiájú AML, a klinikai lefolyás során gyakoribb a fertőzőes halálozás, és kedvezőtlenebb a betegség-mentes, ill. összesített túlélés. Krónikus myeloid leukémiában (CML) vizsgáltuk a tirozin kináz inhibitor rezisztencia két fontos mechanizmusa a kiegészítő kromoszóma eltérések, illetve az ABL gén kináz domén mutációk jelentőségét és kapcsolatát. Szintén CML-ben, többféle molekuláris genetikai technikát, illetve bioinformatikai elemzést alkalmazva mutattuk ki, hogy az ABL gén 7. exon deléciója nem játszik szerepet az imatinib-rezisztencia kialakulásában. A pályázati alatt a témavezető, ill. helyettese utolsó és egy megosztott első szerzőségével **6** (IF:23,334), és további **15** társszerzős nemzetközi közlemény született (IF:43,928).

In the framework of the present project, effects of inherited factors were examined on the formation of certain disease types and clinical characteristics of patient cohorts with malignant myeloid diseases. Connected to earlier research, we first described the association between inherited factor of iron metabolism and chronic myeloproliferative syndrome (CMPD). Testing this CMPD cohort, we confirmed and extended recent results inasmuch as the frequency of 46/1 haplotype of the JAK2 gene is increased in CMPD and we first described this in acute myelogenous leukemia (AML). We found that in the presence of the JAK2 46/1 haplotype the myelo-monocytar morphology subtype of AML is more frequent, as well as the infection as cause of death, moreover the disease-free and the overall survival is poorer. In chronic myelogenous leukemia (CML) cohorts, the significance and relationship of two mechanisms of tyrosine kinase inhibitor resistance, namely the additional chromosome alterations and mutations of the kinase domain of the ABL gene were studied. Testing the same CML cohorts, we found that, the exon 7 deletion of the ABL gene does not play a role in the formation of imatinib-resistance. During the project, **6** international publications (IF:23,334) were published with senior and one shared first authorship positions of the project leader and his deputy in the immediate topic of the current project. In addition, **15** further co-author publications were also published (IF:43,928).