

AKADÉMIAI KIADÓ

Optikai genomterképezés onkohematológiai megbetegedésekben

Bekő Anna ^{*} , Alpár Donát és Bödör Csaba

HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

Beérkezett: 2023. Május 12. - Átdolgozott kézirat érkezett: 2023. Május 16. - Elfogadva: 2023. Május 19.

Hematológia- Transzfuziológia

56 (2023) 1, 29–34

DOI:

[10.1556/2068.2023.00175](https://doi.org/10.1556/2068.2023.00175)

© 2023 Szerző(k)

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY



A hematológiai malignitások diagnosztikájában mai napig meghatározó szerepet tölt be a hagyományos kariotipizálás és a fluoreszcens in situ hibridizáció. Ezen rutindiagnosztikában alkalmazott citogenetikai és molekuláris citogenetikai módszereknek a limitációi egyes esetekben viszont a végső diagnózis és a citogenetikai alcsoportokba való besorolás hiányához vezethetnek. Az optikai genomterképezés, egy DNS-alapú, új generációs citogenetikai módszer megjelenésével lehetőségünk nyílik a kópiaszám-eltérések és az 500 bázispárnál nagyobb strukturális variánsok egyidejű feltérképezésére, akár öt munkanap alatt. Az elmúlt években több munkacsoport végzett összehasonlító vizsgálatokat a hagyományos citogenetikai módszerek és optikai genomterképezés eredményeinek együttes értékelésével különböző hematológiai malignitások esetén. A kutatások összegzése rávilágít arra, hogy az optikai genomterképezéssel a rutinszerűen alkalmazott módszerekkel detektált elérések mellett olyan további strukturális variánsok és kópiaszám-eltérések válnak azonosíthatóvá, melyek mérete kisebb a hagyományos kariotipizálás felbontóképességénél. Ezenfelül több közlemény világít rá arra, hogy az új generációs citogenetikai módszer eredménye egyes esetekben befolyásolhatja a betegek rizikócsoporthoz való osztályozását, valamint a megfelelő terápia alkalmazását. A módszer hazai bevezetését akut leukémiás betegek mintáinak felhasználásával végezzük a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének Molekuláris Diagnosztika részlegén. Eddigi tapasztalataink és eredményeink szoros összefüggésben állnak a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal.

KULCSSZAVAK

citogenetika, strukturális variáns, kópiaszám eltérés, optikai genomterképezés

Optical genome mapping in hematological malignancies

Conventional karyotyping and Fluorescence In Situ Hybridization still play a major role in the diagnosis of hematological malignancies. However, the limitations of these cytogenetic and molecular cytogenetic methods used in routine diagnostics in some cases may lead to a lack of definitive diagnosis and classification into cytogenetic subgroups. With the appearance of the optical genome mapping, a DNA-based, next-generation cytogenetic method, we have the opportunity to simultaneously detect copy number variations and structural variants larger than 500 base pairs. In recent years, several working groups have performed comparative studies to evaluate the results of conventional cytogenetic methods and optical genome mapping in different hematological malignancies. A summary of these studies highlights that optical genome mapping can be used to identify additional structural variants and copy number variations beyond those detected by routine methods. Furthermore, several publications point out that the results of the next-generation cytogenetic method could influence in some cases the classification of patients into risk groups and the use of the appropriate therapy. The Hungarian implementation of the method is being performed using samples from acute leukemia patients at the Molecular Diagnostics Division of the Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University. Our experience and results so far are closely related to those reported in the international literature.

KEYWORDS

cytogenetics, structural variants, copy number variation, optical genome mapping

Napjainkban a hematológiai malignitások diagnosztikájában, a betegek molekuláris alcsoportokba, illetve rizikócsoporthoz való besorolásában, valamint a célzott terápiás lehetőségek azonosításában a molekuláris genetikai vizsgálatok mellett még mindig meghatározó

*Levelezési cím/ Corr. address:
Bekő Anna, 1085 Budapest, Üllői út.
26. Tel.: +(06-1) 215-7300 / 54462.
E-mail: beko.anna@stud.semmelweis.hu

szerepet játszanak a citogenetikai módszerek, melyek lehetővé teszik a kromoszómaregiók nagyobb szerkezeti és számbeli eltéréseinek feltérképezését [1-3]. Mindezek ellenére a jelenleg széles körben elterjedt, rutinszerűen alkalmazott, ugyanakkor nehezen megszerezhető technikai tudást igénylő citogenetikai és molekuláris citogenetikai technikák esetenként nem elegendőek a pontos strukturális variánsok detektálásához, ami hozzájárulhat a végső diagnózis és egyes malignitások esetén a citogenetikai alcsoportba való besorolás hiányához.

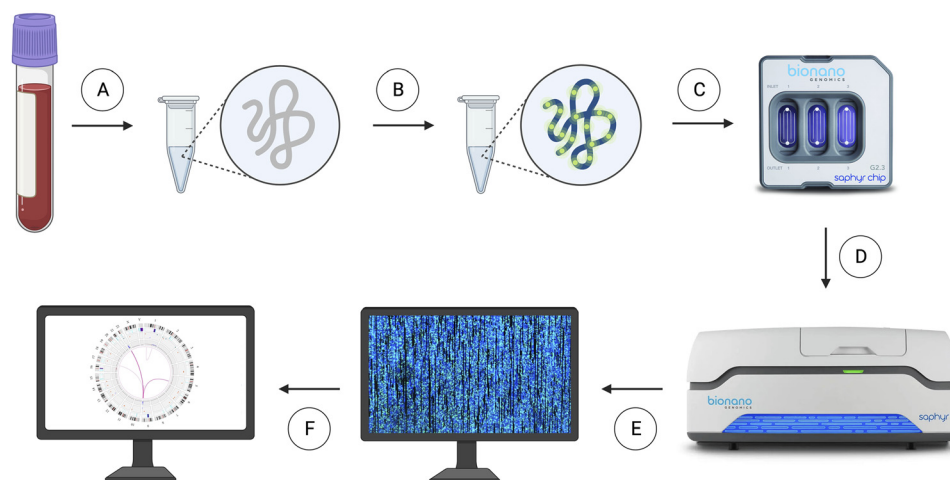
2017-ben vált először elérhetővé az Optikai Genomtérképezés (Optical Genome Mapping, OGM), egy új generációs citogenetikai módszer. Ezt a DNS-alapú, sejttenyésztést nem igénylő technológiát alkalmazva lehetőségünk nyílik a minta beérkezésétől számított öt munkanapon belül a kópiaszámeltérések és az 500 bázispárnál nagyobb strukturális variánsok egyidejű azonosítására.

A munkafolyamat során a perifériás vér- vagy csontvelő-mintákból 150 kilobázisnál hosszabb, ún. ultranagy molekulású DNS-t izolálunk. A molekulákat hat nukleotid hosszúságú, a genomban átlagosan 5000 bázispáronként repetitíven megjelenő szakaszok szintjén fluoreszcensen jelöljük, majd az így előkészített DNS-molekulákat egy speciálisan kialakított csatornarendszerről álló chip celláiba töltjük. A kisebb átmérőjű csatornák irányába haladva a DNS-molekulák egyre inkább linearizálódnak, míg a nanocsatornába csak egy-egy szál kiegyenesedett DNS-molekula áramlik. Így lehetővé válik az egyedi molekulák fluoreszcens mikroszkóp kamerája által való rögzítése, majd a jelölések alapján a DNS-szálak referenciagenomhoz való pontos illesztése. A vizsgálat nyers adatainak elemzése a Bionano Access szoftverével történik. Az analízis során különböző szűrési eljárásokkal azonosíthatók a hematológiai malignitásokban potenciálisan szerepet játszó aberrációk. Az egészséges személyek mintáiból generált kontrolladatbázisban megjelenő eltérések kizárását követően a módszerrel megfelelően fel nem

térképezhető, repetitív szakaszokat tartalmazó pericentromerikus és telomerikus régiók maszkolásával csökkenthető az álpozitív eredmények detektálásának lehetősége. A munkafolyamat fő lépéseit az 1. ábra mutatja be.

Az elmúlt években több nemzetközi munkacsoport hasonlította össze az új generációs és hagyományos citogenetikai módszerek eredményeit hematológiai malignitásokban, úgymint akut mieloid leukémiában (AML), mielodiszpláziás szindrómában (MDS), akut limfoblasztos leukémiában (ALL), krónikus limfocitás leukémiában (CLL), krónikus mieloid leukémiában (CML) és limfómákban (1. táblázat). Az irodalmi adatok szerint az OGM és G sávok kariotipizálás vagy fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) eredményei között 85-100%-os konkordancia figyelhető meg [4-13]. Az optikai genomtérképezés számára túlzott kihívást jelentő esetek leginkább az 5-10% alatti variáns allél frekvenciával megjelenő szubklónok (2-4/20 kariotipizálással vizsgált sejt), a genom repetitív régióiban fellelhető variánsok (centromer, telomer), illetve a ploiditás nagyméretű változásával összefüggő kópiaszám-eltérések (közel tetraploid katiotípus) jelenlétében mutatkoztak [4-6, 9, 10, 14, 15]. A hagyományos módszerek által vizsgálható aberrációkon túl az OGM számos, a kariotipizálás felbontóképességénél kisebb méretű strukturális elváltozás kimutatását is lehetővé tette minden vizsgált esetben. Az új generációs citogenetikai módszer alkalmazásával, akár a kariotipizálás sikertelensége esetén is, a kiegyensúlyozott kromoszóma-transzlokációk, valamint az átrendeződésekben szerepet játszó fúziós génpartner azonosítása mellett lehetséges a duplikációk, inverziók, inszerciók, deléciók és DNS kópiaszám-eltérések egyidejű detektálása.

Jean és mtsai. B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermekek mintáiban a PAX5 gén intragenikus tandem multiplikációjának (PAX5-ITM) kromoszomális mikroarray (chromosomal microarray, CMA) és OGM-vizsgálata során megállapították, hogy az új generációs citogenetikai módszer segítségével



1. ábra. A. Ultranagy molekulású genomiális DNS (gDNS) izolálása perifériás vér- vagy csontvelőmintákból. B. A gDNS festése specifikus, hat nukleotid hosszúságú, fluoreszcensen jelölt szakaszokkal. C. A jelölt gDNS-minta Bionano chipre töltése. D. A chip beolvasása a Saphyr rendszer által. E. Az egyedi gDNS-molekulák rögzítése a fluoreszcens mikroszkóp kamerájával. F. A strukturális variánsok és kópiaszámeltérések megjelenítése és elemzése a Bionano Access szoftverben

1. táblázat. A hagyományos diagnosztikai módszereket és optikai genomterképezést összehasonlító főbb onkohematológiai közlemények

Közlemény címe (eredeti nyelven)	Szerzők	Megjelenés éve	Entitás	OGM-mel vizsgált esetek száma	Rutin diagnosztikai módszerek	Referencia
Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias	Valentin Lestringant és mtsai.	2021	B-ALL, T-ALL	10	GTG-sávozás, FISH, SNP-array, RT-MLPA	[4]
Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients	Estelle Balducci és mtsai.	2022	MDS, AML	68	GTG-sávozás, FISH	[5]
Optimizing the Diagnostic Workflow for Acute Lymphoblastic Leukemia by Optical Genome Mapping	Katrina Rack és mtsai.	2022	B-ALL, T-ALL	41	GTG-sávozás, FISH, RT-PCR, MLPA, RNA-seq	[6]
Characterization of PAX5 Intragenic Tandem Multiplication in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia by Optical Genome Mapping	Jeffrey Jean és mtsai.	2022	pALL	3	GTG-sávozás, FISH, CMA, célzott NGS panel	[7]
Clinical Validation and Diagnostic Utility of Optical Genome Mapping for Enhanced Cytogenomic Analysis of Hematological Neoplasms	Nikhil Shri Sahajpal és mtsai.	2022	CLL, AML, CML, Limfóma, MDS	69	GTG-sávozás, FISH	[8]
High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance	Hui Yang és mtsai.	2022	MDS	101	GTG-sávozás, FISH, CMA, célzott NGS panel	[9]
Optical Genome Mapping in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Evaluation	Brynn Levy és mtsai.	2022	AML	100	GTG-sávozás, FISH, CMA,	[10]
Optical Genome Mapping: A Promising New Tool to Assess Genomic Complexity in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Anna Puiggros és mtsai.	2022	CLL	42	GTG-sávozás, FISH, CMA	[11]
Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia	Julia Suttorp és mtsai.	2022	pAML	24	GTG-sávozás, FISH	[12]
Optical Genome Mapping Reveals and Characterizes Recurrent Aberrations and New Fusion Genes in Adult ALL	Lisa-Marie Vieler és mtsai.	2023	B-ALL, T-ALL	11	GTG-sávozás, FISH, RT-PCR	[13]
Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients	Wanda M. Gerding és mtsai.	2021	MDS, AML	27	GTG-sávozás, FISH, CMA, RT-PCR, célzott NGS panel	[14]

(continued)



1. táblázat. Continued

Közlemény címe (eredeti nyelven)	Szerzők	Megjelenés éve	Entitás	OGM-mel vizsgált esetek száma	Rutindiagnosztikai módszerek	Referencia
Optical Genome Mapping in MDS and AML as tool for structural variant profiling—comment and data update on Yang et al.: “High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations	Deepak B. Vangala és mtsai.	2022	MDS, AML	42	GTG-sávozás, FISH, CMA, RT-PCR	[15]
TP53 Abnormalities Are Underlying the Poor Outcome Associated with Chromothripsis in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with Complex Karyotype	Silvia Ramos-Campoy és mtsai.	2022	CLL	9	GTG-sávozás, FISH, CMA	[16]
Clinical Utility of Combined Optical Genome Mapping and 523-gene Next Generation Sequencing Panel For Comprehensive Evaluation of Myeloid Cancers.	Nikhil Shri Sahajpal és mtsai.	2022	MDS, AML	15	GTG-sávozás, FISH, célzott NGS panel	[17]

Rövidítések: OGM Optikai Genomtérképezés, B-ALL B sejt akut limfoblasztos leukémia, T-ALL T sejt akut limfoblasztos leukémia, MDS mielodiszpláziás szindróma, AML akut mieloid leukémia, pALL gyermekkori akut limfoblasztos leukémia, CLL krónikus limfociták leukémia, CML krónikus mieloid leukémia, pAML gyermekkori akut mieloid leukémia, GTG-sávozás G-sáv karyotipizálás, FISH fluoreszcens in situ hibridizáció, SNP-array (single nucleotide polymorphism array) egyedi nukleotid-változatokat detektáló array, RT-MLPA reverz transzkripció multiplex ligációfüggő szondaamplifikáció, RT-PCR reverz transzkripció polimeráz-lánreakció, MLPA multiplex ligációfüggő szondaamplifikáció, RNA-seq RNS szekvenálás, CMA (chromosomal microarray) kromoszómális mikroarray, NGS (next-generation sequencing) új generációs szekvenálás.

pontosabban meghatározható a felsokszorozódott szakasz kópiáinak száma az egyedi DNS-molekulák közvetlen megjelenítése révén [7]. Yang és mtsai. 101 MDS-es beteg mintájának OGM-vizsgálatát követően az esetek 34%-ában azonosítottak a standard citogenetikai módszerekkel nem észlelhető strukturális variánsokat és kópiaszám-eltéréseket, a betegek 21%-nál történt citogenetikai rizikócsoportváltás, valamint 13%-uknál az új generációs citogenetikai módszer eredménye a terápiát potenciálisan megváltoztató aberrációkat fedett fel [9]. Balducci és mtsai. 68 MDS-es és AML-es beteg vizsgálata során a normális karyotípussal rendelkező esetek 17%-ában, illetve 47%-ában, valamint az egyszerű karyotípusú (<3 citogenetikai eltérést hordozó) betegek 22,2%-ában és 50%-ában azonosítottak releváns, addicionális aberrációkat, melyek közül visszatérőek voltak a *KMT2A* gén parciális tandem duplikációja, a *MYB* gén eltérései, valamint a *NUP98* gént érintő átrendeződések. Ezenfelül az OGM 2 AML-es betegnél a 2017-es ELN rizikóbesorolás megváltoztatását eredményezte [5]. Levy és mtsai. 100 AML-es diagnózis vagy relapszuskori mintájának retrospektív analízise során optikai genomtérképezéssel kimutattak minden olyan, korábban karyotipizálással azonosított, klinikai relevanciával bíró strukturális elváltozást és kópiaszám-eltérést, melyek variáns allél frekvenciája meghaladta az 5%-ot. Mindemellett

az OGM-mel újonnan azonosított aberrációk 5 betegnél a 2022-es ELN rizikóbesorolás megváltoztatását, 4 esetben az alkalmazott terápia módosítását, valamint 8 AML-es beteg klinikai vizsgálatba való potenciális bevonását eredményezhették volna [10].

CLL-es betegek vizsgálata során Puiggros, valamint Ramos-Campoy és mtsai. a rossz prognózzal társuló komplex karyotípusú betegek mintáiban minden esetben azonosították az összetett karyotípus változásokért felelős géntárendeződéseket [11, 16].

Yang és mtsai. célzott 81 génes mieloid NGS-panel és OGM együttes alkalmazásával a 101 vizsgált MDS-es beteg mintáiban 97 esetben azonosítottak legalább egy potenciális driver mutációt, rávilágítva arra, hogy az optikai genomtérképezés adatai kiválóan kiegészíthetik az NGS-vizsgálat eredményeit [9]. Ezenfelül Sahajpal és mtsai. a TruSight Oncology 523 génes célzott NGS-panel és OGM használatát kombinálva szintén leírták a mieloid malignitások sikeres, átfogó citogenetikai és molekuláris genetikai profilozásának lehetőségét [17].

Levy, valamint Sahajpal és mtsai. 100 AML-es, illetve 59 különböző hematológiai malignitással bíró és 10 kontrolllelet vizsgálata során megállapították, hogy a $\geq 5\%$ -os variáns allél frekvenciánál megjelenő aberrációk esetén az OGM specifitása 100%, szenzitivitása 98,4–98,7%, pozitív prediktív



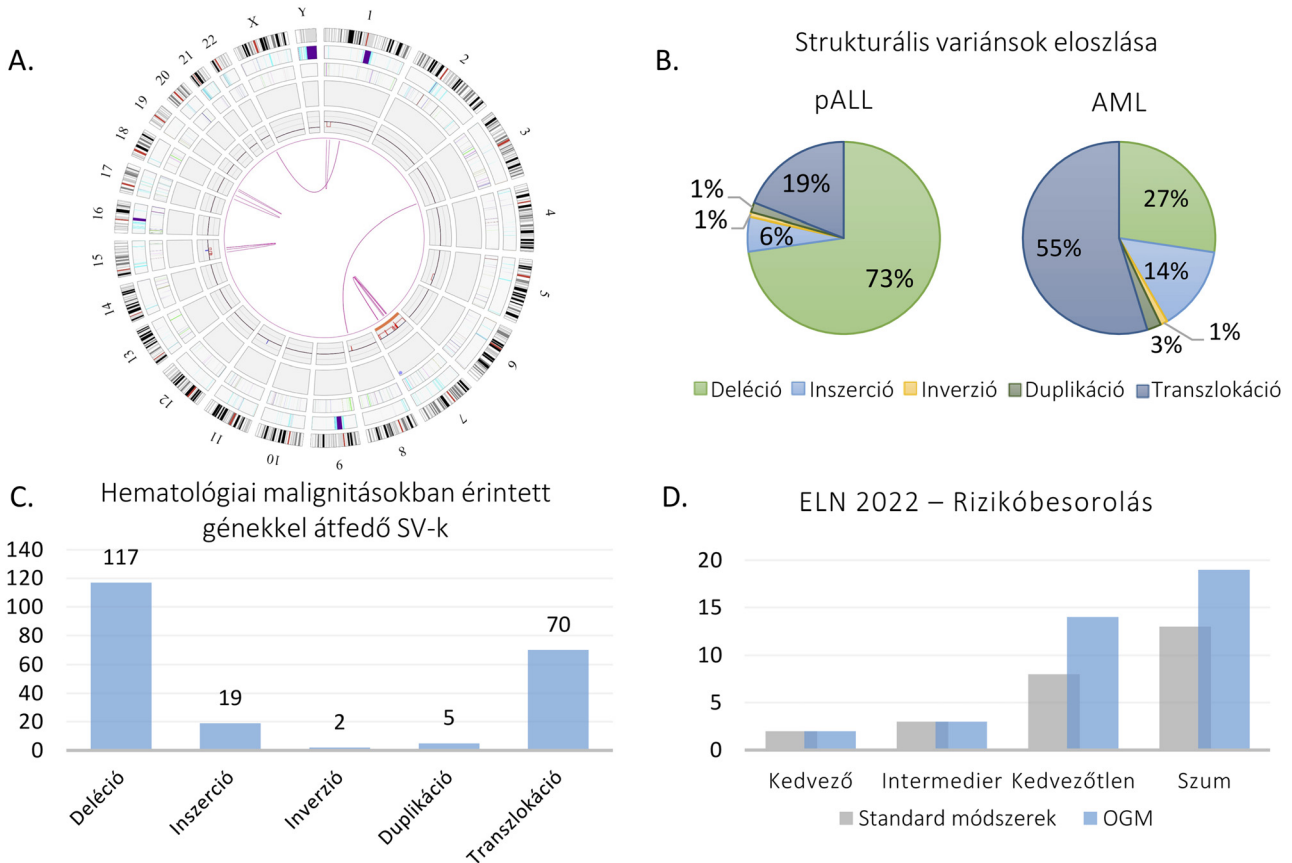
értéke 100%, negatív prediktív értéke 98–99,9%, pontossága pedig 99,2–99,6% [8, 10]. Továbbá Sahajjal és mtsai. a módszer által nyújtott reprodukálhatóság vizsgálata érdekében hat mintát triplikátumban analizáltak. Az OGM alkalmazásával minden replikátumban kimutatták a keresett aberrációkat, demonstrálva ezáltal a 100%-os technikai és analitikai reprodukálhatóságot [8].

Magyarországon jelenleg a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének Molekuláris Diagnosztika Részlegén akut mieloid leukémiás felnőttek és akut limfoblasztos leukémiában szenvedő gyermekek diagnosztikus és relapszus idején vett mintáin végezzük a módszer hazai bevezetését. A több mint 50 akut leukémiás beteg mintáin elvégzett analízis során a nemzetközi irodalomban leírtakhoz nagyon hasonló, 89%-os konkordanciát tapasztaltunk az OGM és rutindiagnosztikában alkalmazott citogenetikai módszerek eredményei között. Ezenkívül minden esetben azonosítottunk olyan strukturális variánsokat, melyek a standard kariotipizálás során, illetve a FISH vizsgálat rutinszerűen alkalmazott szonda készleteivel nem detektálhatók (2. ábra).

A szakirodalmi adatok és saját eredményeink fényében az optikai genomterképezés rutindiagnosztikába való bevezetése és új generációs szekvenálással való együttes alkalmazása hosszú távon a hematológiai malignitások és egyéb betegségek átfogó, hatékony, együttes citogenetikai és molekuláris genetikai profilozását teheti lehetővé a közeljövőben.

Nyilatkozat: Jelen közlemény más folyóiratban nem jelent meg, és máshová nem került beküldésre. A levelező szerző a szerzői útmutatót elolvasta.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a hozzá kapcsolódó kutatómunka a FK20_134253, K21_137948, BO/00125/22, ÚNKP-22-5-SE-7, H2020-739593, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 KDP-2020-1008491 TKP2021-EGA-24 TKP2021-NVA-15, Elixir Hungary, valamint a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott Richter Gedeon Talentum Alapítvány „Richter Gedeon Kiválósági PhD Ösztöndíj támogatásával jött létre.



2. ábra. A. Komplex kariotípusú AML-es beteg mintájának OGM eredménye AML specifikus szűrést követően: 45XY, -7, -1p36.21p35.2(13549158-31787120), -5q23.2q33.2(123617752-155461750), -15q11.2q15.2(23843447-42522447), -15q21.2q22.2(51187653-60271099), dup(7)(q36.1q36.1), t(1;22)(p22.2;q13.2), t(3;8)(q26.2;q24.21), fus(1;1)(p36.21;p35.2), fus(7;7)(p12.1;q11.22), fus(7;7)(p11.2;q31.1), fus(7;7)(q11.22;q11.23), fus(15;15)(q12;q21.3), fus(15;15)(q15.2;q21.3), fus(18;18)(p11.32;q11.2), fus(18;18)(q21.2;q22.1). B. OGM-mel azonosított strukturális variánsok eloszlásának aránya betegség-specifikus szűrőfeltételek alkalmazását követően 17 B-ALL-ben szenvedő gyermek és 35 AML-es felnőtt mintájában. C. Az OGM-mel vizsgált 52 akut leukémiás beteg mintáiban azonosított, különböző hematológiai malignitásokban ismert, visszatérően érintett génekkel átfedő strukturális variánsok számbeli megoszlása. D. 35 AML-es felnőtt közül a hagyományos citogenetikai módszerekkel (kariotipizálás/FISH) 13, az OGM eredményei alapján 19 beteget soroltunk a 2022-es ELN rizikócsoportokba



Szerzői munkamegosztás: B. A. – adatgyűjtés, új generációs citogenetikai vizsgálat kivitelezése és eredményeinek értékelése, kézirat megírása. A. D., B. Cs. – a kézirat megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton köszönetünket nyilvánítjuk ki betegeinknek, a klinikus kollégáknak, valamint a HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport valamennyi tagjának.

RÖVIDÍTÉSEK

ALL	akut limfoblasztos leukémia
AML	akut mieloid leukémia
B-ALL	B sejtjes akut limfoblasztos leukémia
CLL	krónikus limfocitás leukémia
CMA	kromoszómális mikroarray (chromosomal microarray)
CML	krónikus mieloid leukémia
FISH	fluoreszcens in situ hibridizáció
gDNS	genomiális DNS
MDS	mielodiszpláziás szindróma
NGS	új generációs szekvenálás (next-generation sequencing)
OGM	optikai genomterképezés (optical genome mapping)
PAX5-ITM	PAX5 gén intragénikus tandem multiplikációja

IRODALOM

- [1] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140: 1345–77.
- [2] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34: 966–84.
- [3] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1079–109.
- [4] Lestringant V, Duployez N, Penther D, et al. Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; 60: 657–67.
- [5] Balducci E, Kaltenbach S, Villarese P, et al. Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients. *Blood Cancer J* 2022; 12: 126.
- [6] Rack K, De Bie J, Ameye G, et al., Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Am J Hematol* 2022, © 2022 The Authors. American Journal of Hematology published by Wiley Periodicals LLC: United States. pp. 548–61.
- [7] Jean J, Kovach AE, Doan A, et al. Characterization of PAX5 intragenic tandem multiplication in pediatric B-lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Blood Adv* 2022; 6: 3343–6.
- [8] Sahajpal NS, Mondal AK, Tvrdik T, et al. Clinical validation and diagnostic utility of optical genome mapping for enhanced cytogenomic analysis of hematological neoplasms. *J Mol Diagn* 2022; 24: 1279–91.
- [9] Yang H, Garcia-Manero G, Sasaki K, et al. High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance. *Leukemia* 2022; 36: 2306–16.
- [10] Levy B, Baughn LB, Akkari YMN, et al. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood Adv* 2022.
- [11] Puiggros A, Ramos-Campoy S, Kamaso J, et al. Optical genome mapping: a promising new tool to assess genomic complexity in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Cancers (Basel)* 2022; 14.
- [12] Suttorp J, Lühmann JL, Behrens YL, et al. Optical genome mapping as a diagnostic tool in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 2022; 14.
- [13] Vieler LM, Nilius-Eliliwi V, Schroers R, et al. Optical genome mapping reveals and characterizes recurrent aberrations and new fusion genes in adult ALL. *Genes (Basel)* 2023; 14.
- [14] Gerding WM, Tembrink M, Nilius-Eliliwi V, et al. Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. *Int J Cancer* 2022; 150: 1998–2011.
- [15] Vangala DB, Nilius-Eliliwi V, Gerding WM, et al., Optical Genome Mapping in MDS and AML as tool for structural variant profiling-comment and data update on Yang et al.: “High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance”, *Leukemia* 2022: England.
- [16] Ramos-Campoy S, Puiggros A, Kamaso J, et al. Abnormalities are underlying the poor outcome associated with chromothripsis in chronic lymphocytic leukemia patients with complex karyotype. *Cancers (Basel)* 2022; 14.
- [17] Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, et al. Clinical utility of combined optical genome mapping and 523-gene next generation sequencing panel for comprehensive evaluation of myeloid cancers. *medRxiv* 2022: 2022.2001.2015.22269355.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

