



## FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

## FŐSZERKESZTŐK

Gál János  
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert  
roblanger@hotmail.com

Molnár Mária Judit  
molnarmj@gmail.com

Nagy Bálint  
nagy.balint@noi1.sote.hu

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

### Graduális képzés

Matolcsy András  
matolcsy@korb1.sote.hu

### PhD-képzés

Szél Ágoston  
szel@ana2.sote.hu

### Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós  
szatmik@bel1.sote.hu

### Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István  
predadr@gmail.com

### Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2014; LXXXIX. évfolyam, 4:429-508.  
A Magyar Humángenetikai Társaság  
X. Jubileumi Kongresszusa

**Orvosképzés Szerkesztőség:**  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

**Telefon:** 210-4403

**Fax:** 210-0914, 459-1500/56471

### Internet honlap:

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

**E-mail:** [info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu)  
[orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu)

### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
[vincze.judit@mail.datanet.hu](mailto:vincze.judit@mail.datanet.hu)

### Tördelés:

PÁLFI ATTILA  
[palfiction@gmail.com](mailto:palfiction@gmail.com)

### Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ  
[tancos@mail.datanet.hu](mailto:tancos@mail.datanet.hu)

### Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA  
**Telefon:** 215-1401, 06 20/ 221-5265  
[kovver@net.sote.hu](mailto:kovver@net.sote.hu)

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó  
[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)



## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális  
képzés folyóirata  
2014; LXXXIX. évfolyam, 4:429-508.  
A Magyar Humánogenetikai Társaság  
X. Jubileumi Kongresszusa

## E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóirat korábbi számait is a  
[www.semmelweisikiado.hu/folyoiratok](http://www.semmelweisikiado.hu/folyoiratok)  
oldaláról!

# TARTALOM

## A Magyar Humánogenetikai Társaság X. Jubileumi Kongresszusa

Támogatónk .....	431
Köszöntő .....	432
Általános információk .....	433
Program kivonat .....	434
Részletes program .....	435
Szeptember 4. ....	435
Szeptember 5. ....	436
Szeptember 6. ....	447
Összefoglalók .....	449
Díszelőadások .....	449
Onkogenetika .....	451
Citogenetika .....	457
Neurogenetika .....	462
Prenatalis/Preembrionális Diagnosztika .....	467
Epigenetika .....	472
Belgyógyászati genetika .....	475
Posztterek .....	479
Onkogenetika .....	479
Epigenetika/populáció genetika .....	485
Belgyógyászati genetika .....	487
Citogenetika .....	489
Neurogenetika .....	493
Prenatalis/preembrionális diagnosztika .....	499
Immunológia .....	503
Index.....	504

## **Támogatóink:**

Auro-Science Consulting Kereskedelmi Kft.

BioMarker Kft.

Bio-Science Kft.

Carl Zeiss Technika Kft.

Eppendorf Austria GmbH

Ferticad Kft.

GeneTiCA Kft.

Intelligenetic Kft.

Izinta Kft.

KROMAT Műszerforgalmazó Kft.

Life Technologies Kft.

Nanotest Hungary Kft.

New Era Genetics Kft.

Rapido Kft.

Roche (Magyarország) Kft.

### **Szervező:**

**„Régió-10” Kft.**

**Rendezvényszervező Iroda**

Tülkös Anett

6720 Szeged, Dugonics tér 12.

Tel.: +36 62/710 500

E-mail cím: info@regio10.hu

### **Rendező:**

**Semmelweis Egyetem,**

**Magyar Humán genetikai Társaság**

Dr. Nagy Bálint

1088 Budapest, VIII. Baross u. 27.

Tel.: +36 1 459 1500/54248

E-mail: nagy.balint@noi1.sote.hu

## ***Tisztelt Kollégánók és Kollégák!***

A Semmelweis Egyetem és a szervezésben résztvevő társintézmények képviselői örömmel tettünk eleget annak a megtisztelő felkérésnek, hogy a Magyar Humán-genetikai Társaság X. Jubileumi Kongresszusát Budapesten megszervezzük.

Az elmúlt kongresszus óta eltelt két év alatt a dinamikusan fejlődő genetikában számos olyan eredmény született, amelyek ismertetése és megvitatása az érdeklődőket mágnesként vonzza. Ilyenek például az új generációs szekvenálás alkalmazása a klinikai diagnosztikában, valamint az arrayCGH módszer felhasználásával kapott részletes molekuláris és citogenetikai eredmények.

A kongresszus jubileumi jellegéből adódóan a Magyar Humán-genetikai Társaság alapításától (1968) eltelt történelmi időszak áttekintése kiváló alkalmat nyújt az alapító tagok, és tagtársak munkásságának méltó elismerésére. Büszkék vagyunk arra, hogy Magyarország egyike volt azon országoknak, ahol felismerték a humán genetikai jelentőségét.

Számos összefoglaló érkezett a Szervező Bizottsághoz, ami nagy öröm mindannyiunk számára. Ez jelzi, hogy a tagság aktív, és komoly genetikai munka folyik az országban. Ötven előadás megtartására és közel ugyanannyi poszter megvitatására kerülhet sor a kongresszus során. Bízunk benne, hogy a gazdag tudományos program lehetőséget biztosít minden résztvevő számára, hogy megtalálja az érdeklődésének

megfelelő témakört. A molekuláris és citogenetikai diagnosztika hazai és nemzetközi cégeit is szeretettel inspiráltuk a részvételre. Konferenciánk kitűnő lehetőséget nyújt a résztvevők számára a legújabb technológiák, műszerek és termékek megismerésére és ismertetésére is.

A kongresszus helyszínéül a patinás Danubius Hotel Gellért szolgál, ahol méltó környezetben ünnepelehetjük meg a jubileumot. Bízunk benne, hogy a körülmények kiválóan kiválasztott helyszín csodálatos fővárosunkban és a gazdag tudományos program minél több tagtársunkat és a humán-genetika iránt érdeklődő kollégát csábított a részvételre. A fiatal 35 év alatti kollégáink részvételét a legjobb előadóknak kiírt díjjal szeretnénk jutalmazni.

Szeretettel köszöntjük a résztvevőket és bízunk abban, hogy a szakmai gyarapodás mellett kitűnő lehetőség nyílik a kongresszus során a társasági programok keretében a kulturális élmények szerzésére és az aktív kapcsolódásra is.

**Dr. Nagy Bálint**

*a MHGT Kongresszus  
Szervező Bizottságának  
titkára*

**Prof. Dr. Molnár Mária Judit**

*a MHGT Kongresszus  
Szervező Bizottság  
elnöke*

**A X. MHGT Jubileumi Kongresszus fővédnöke:**

Prof. Dr. Szél Ágoston, *a Semmelweis Egyetem rektora*

**A Kongresszus elnöke:**

Prof. Dr. Melegh Béla, *a Magyar Humánogenetikai Társaság elnöke*

**Szervező Bizottság:**

**Elnök:** Prof. Dr. Molnár Mária Judit

**Titkár:** Dr. Nagy Bálint

<b>Tagok:</b>	Dr. Beke Artúr	Dr. Igaz Péter	Dr. Pikó Henriett	Dr. Tordai Attila
	Dr. Haltrich Irén	Dr. Patócs Attila	Dr. Tímár László	Dr. Tóth Sára

**A Kongresszus időpontja:**

2014. szeptember 4–6.

**A Kongresszus helyszíne:**

Danubius Hotel Gellért  
H-1111 Budapest, Szent Gellért tér 1.

**A helyszíni regisztrációs iroda nyitvatartása:**

2014. szeptember 4, csütörtök 14<sup>00</sup> – 19<sup>00</sup>

2014. szeptember 5, péntek 8<sup>00</sup> – 19<sup>00</sup>

2014. szeptember 6, szombat 8<sup>00</sup> – 12<sup>00</sup>

**Szervező:**

„Régió-10” Kft. Rendezvényszervező Iroda

Tülkös Anett

6720 Szeged, Dugonics tér 12.

Tel.: +36 62/710 500

E-mail cím: info@regio10.hu

**Előadások:**

Kérjük az előadókat a számítógépes anyagok időben történő előkészítésére és leadására, lehetőség szerint már a regisztrációt követően, de legkésőbb a szekció kezdése előtt 1 órával. A saját laptopot használó előadókat arra kérjük, hogy a szekciót megelőző szünetben adják le a laptopjukat az előadóteremben lévő technikusnak és ellenőrizték, hogy rendben működik-e.

Az előadások időtartama 8 perc, minden előadást követően 2 perc megbeszélésre van lehetőség. Kérjük ennek szigorú betartását.

**Poszterek:**

A poszterek 2 csoportban kerülnek bemutatásra hagyományosan kiállítva, 90 cm × 120 cm formátumban. Kérjük a posztereket bemutató kollegákat, hogy a kijelölt időben tartózkodjanak az anyaguk mellett. A legjobbnak ítélt két posztert bemutató fiatal díjazásban részesül, ennek kihirdetése a kongresszus záróünnepségén kerül sor.

**Továbbképzés:**

A kongresszus akkreditálása szakorvosok és szakdolgozók számára folyamatban van. A továbbképző pontok megadásának feltétele a jelenléti ív aláírása és a sikeres tesztvizsga.

**PROGRAM:****SZEPTEMBER 4. CSÜTÖRTÖK**

- 14<sup>00</sup> Regisztráció
- 16<sup>00</sup> – 16<sup>30</sup> Megnyitó
- 16<sup>30</sup> – 17<sup>00</sup> Kulturális program
- 17<sup>00</sup> – 17<sup>30</sup> Jubileumi Emlékérem átadás
- 17<sup>30</sup> – 18<sup>30</sup> Díszelőadások
- 19<sup>00</sup> *Nyitófogadás*

**SZEPTEMBER 5. PÉNTEK**

- 8<sup>30</sup> – 10<sup>40</sup> Onkogenetika
- 10<sup>40</sup> – 11<sup>00</sup> *Kávészünet*
- 11<sup>00</sup> – 12<sup>30</sup> Citogenetika
- 12<sup>40</sup> – 13<sup>30</sup> Poszter kiállítás I. (P1 – P17)
- 12<sup>40</sup> – 13<sup>30</sup> *Ebéd*
- 13<sup>30</sup> – 15<sup>00</sup> Neurogenetika
- 15<sup>10</sup> – 16<sup>40</sup> Prenatalis/Preembrionális Diagnosztika
- 16<sup>50</sup> – 17<sup>20</sup> *Kávészünet*
- 16<sup>50</sup> – 17<sup>30</sup> Poszter kiállítás II. (P18 – P43)
- 17<sup>30</sup> Közgyűlés
- 19<sup>00</sup> *Gálavacsora*

**SZEPTEMBER 6. SZOMBAT**

- 8<sup>30</sup> – 9<sup>40</sup> Epigenetika
- 9<sup>40</sup> – 10<sup>00</sup> *Kávészünet*
- 10<sup>00</sup> – 11<sup>20</sup> Belgyógyászat
- 11<sup>30</sup> – 11<sup>50</sup> Tesztvizsga
- 11<sup>50</sup> A kongresszus zárása

## 2014. SZEPTEMBER 4.

- 14<sup>00</sup> Regisztráció
- 16<sup>00</sup> – 16<sup>30</sup> Megnyitó  
 Elnökség: *Prof. Szél Ágoston, a Semmelweis Egyetem rektora*  
*Prof. Melegh Béla, a Magyar Humángenetikai Társaság elnöke*  
*Prof. Molnár Mária Judit, a kongresszus Szervező Bizottságának elnöke*  
*Dr. Nagy Bálint, a kongresszus Szervező Bizottságának titkára, az MHGT alelnöke*  
*Prof. Széll Márta, a Magyar Humángenetikai Társaság titkára*
- 16<sup>30</sup> – 17<sup>00</sup> Kulturális program  
 Fellépnek: *Geiger György trombitaművész (Kossuth- és Liszt Ferenc-díjas, a Magyar Köztársaság Érdemes Művésze)* és *Maros Éva hárfaművész (Liszt Ferenc-díjas).*
- 17<sup>00</sup> – 17<sup>30</sup> Jubileumi Emlékérem átadása
- 17<sup>30</sup> – 18<sup>30</sup> Díszelőadások  
 (D1) *Szállási Zoltán, Harvard University, Boston, USA*  
**DNS aberrációs minták a személyre szabott genotoxikus terápia szolgálatában**  
 (D2) *Nagy Péter Lajos, Columbia University, New York, USA*  
**Genom szekvenálás a klinikai gyakorlatban**  
 (D3) *Baiba Lace, Eriks Jankevics; Inna Inaskina; Ivars Silamikelis; Janis Stavusis*  
*Latvian Biomedical Research and Study Center, Riga, Latvia*  
**Side road of next generation sequencing data analysis**
- 19<sup>00</sup> Nyitófogadás

## 2014. SZEPTEMBER 5.

### 8<sup>30</sup> ONKOGENETIKA

ÜLÉSELNÖK: *Oláh Edit, Tordai Attila*

#### 8<sup>30</sup> (E1) *Oláh Edit*

*Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest*

**A daganatos betegséghajlam vizsgálata 20 évvel a BRCA1 és BRCA2 gének felfedezése után**

#### 8<sup>40</sup> (E2) *Papp János<sup>1</sup>, Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Gézsi András<sup>3</sup>, Antal Péter<sup>3</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Országos Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen <sup>3</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest*

**A nem kódoló genom lehetséges szerepe az emlőrákra való örökletes hajlam kialakításában: mikroRNS-régiók vizsgálata újgenerációs szekvenálással**

#### 8<sup>50</sup> (E3) *Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Papp János<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet*

**MikroRNS régiókban azonosított variánsokból felépülő, emlőrákra hajlamosító mintázatok keresése**

#### 9<sup>00</sup> (E4) *Tordai Attila<sup>1</sup>, Krähling Tünde<sup>1</sup>, Balassa Katalin<sup>1</sup>, Koszarska Magdalena<sup>1</sup>, Bors András<sup>1</sup>, Halm Gabriella<sup>2</sup>, Bártai Árpád<sup>2</sup>, Dolgos János<sup>2</sup>, Csomor Judit<sup>2</sup>, Sipos Andrea<sup>2</sup>, Masszi Tamás<sup>2</sup>, Andrikovics Hajnalka<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest, <sup>2</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest*

**Myeloproliferatív neopláziák molekuláris genetikai háttere**

#### 9<sup>10</sup> (E5) *Árvai Kristóf<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>, Horváth Péter<sup>2</sup>, Kövesdi Andrea<sup>1</sup>, Dank Magdolna<sup>2</sup>, Tobiás Bálint<sup>1</sup>, Kirschner Gyöngyi<sup>2</sup>, Takács István<sup>2</sup>, Lakatos Péter András<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>PentaCore Laboratórium, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

**Túl a BRCA1 és BRCA2 géneken: génpanellel a pontosabb kockázatbecslésért**

#### 9<sup>20</sup> (E6) *Gaál Zsuzsanna<sup>1</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Rejtő László<sup>3</sup>, Oláh Éva<sup>1</sup>*

*Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézet<sup>1</sup>, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet<sup>2</sup>, Belgyógyászati Intézet<sup>3</sup>*

**Mikro-RNS profil vizsgálata akut leukémiában szenvedő felnőtt betegekben és kontroll sejtvonalakon**

#### 9<sup>30</sup> (E7) *Kutszegi Nóra<sup>1</sup>, Félné Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Nagy Viktória<sup>2</sup>, Sági Judit<sup>1</sup>, Csordás Katalin<sup>2</sup>, Gábor Mita<sup>3</sup>, Jakab Zsuzsanna<sup>2</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Szalai Csaba<sup>1,4</sup>, Kovács Gábor<sup>2</sup>, Erdélyi Dániel<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>3</sup>Gyermekgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged, <sup>4</sup>Heim Pál Gyermekkorház, Budapest*

**Aszparagináz-allergia genetikai hátterének vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukémia esetén**



- 9<sup>40</sup> (E8) Hegyesi Hargita<sup>1,2</sup> Schilling –Tóth Boglárka<sup>1</sup>, Sándor Nikolett<sup>1</sup>, Léner Violetta<sup>1,2</sup>, Sáfrány Géza<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Országos „Frédéric Joliot-Curie „Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató, Budapest, Morfológiai és Fiziológiai Tanszék Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Budapest  
**A  $\gamma$ -sugárzás okozta genetikai instabilitás vizsgálata eltérő sugárérzékenyséű fibroblasztokban**
- 9<sup>50</sup> (E9) Patócs Attila<sup>1,2</sup>, Likó István<sup>3</sup>, Darvasi Ottó<sup>4</sup>, Pongor Lőrinc<sup>1</sup>, Tóth Miklós<sup>5</sup>, Szücs Nikolette<sup>5</sup>, Gláz Edit<sup>5</sup>, Igaz Péter<sup>5</sup> és Rácz Károly<sup>4,5</sup>  
<sup>1</sup>MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest, <sup>2</sup>Bionikai Innovációs Központ, SE-PPTE, Budapest, <sup>3</sup>Richter Gedeon Nyrt, Budapest, <sup>4</sup>MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, <sup>5</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
**Az új generációs szekvenálás szerepe az endokrin rendszert érintő daganatok genetikai vizsgálatában-saját tapasztalatok**
- 10<sup>20</sup> (E10) Kökény Szabolcs  
 Illumina, Cambridge, UK  
**Illumina szekvenálás – What is „Next”?**
- 10<sup>40</sup> **Kávészünet**
- 11<sup>00</sup> **CITOGENETIKA**  
 ÜLÉSELNÖK: **Haltrich Irén, Oláh Éva**
- 11<sup>00</sup> (E11) Karcagi Veronika<sup>1</sup>, Pikó Henriett<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>2</sup>, Tihanyi Mariann<sup>3</sup>, Beke Artúr<sup>4</sup>, Horváth Emese<sup>5</sup>, Tímár Iászló<sup>6</sup>, Szakszon Katalin<sup>7</sup>, Fekete György<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>3</sup>Zala Megyei Kórház, Genetikai Laboratórium, Zalaegerszeg, <sup>4</sup>SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Genetikai Tanácsadás, Budapest, <sup>5</sup>Orvos Genetika Intézet, Genetikai Tanácsadás, Szeged, <sup>6</sup>Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Genetikai Tanácsadó, Budapest, <sup>7</sup>DEOEC Gyermekklinika, Debrecen  
**Hol tartunk a hazai array-CGH molekuláris citogenetikai vizsgálatok területén?**
- 11<sup>10</sup> (E12) Haltrich Irén<sup>1</sup>, Pikó Henriett<sup>2</sup>, Kiss Eszter<sup>1</sup>, Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Tímár László<sup>3</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Fekete György<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>2</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály Budapest; <sup>3</sup>OGYEI, Genetikai Tanácsadó, Budapest  
**Array komparatív genomiális hibridizáció alkalmazása a 17-es és 22-es kromoszómák LCR régió mediált kópiaszám változásainak vizsgálatára**
- 11<sup>20</sup> (E13) Pikó Henriett<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>2</sup>, Beke Artúr<sup>3</sup>, Patócs Attila<sup>4</sup>, Fekete György<sup>2</sup>, Karcagi Veronika<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>3</sup>SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>SE II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
**X kromoszóma deléciók és duplikációk kimutatása multiplex fejlődési rendellenességek hátterében**
- 11<sup>30</sup> (E4) Czakó Márta<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1,2</sup>, Komlósi Katalin<sup>1,2</sup>, Kisfali Péter<sup>1,2</sup>, Kosztolányi György<sup>1,2</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai Kutatóközpont, Pécs  
**Array CGH módszerrel detektált 9q22.3-33.1 deléció corpus callosum hypoplasia és thymus aszimmetria hátterében**

- 11<sup>40</sup> (E15) *Hadzsiev Kinga*<sup>1,2</sup>, *Komlósi Katalin*<sup>1,2</sup>, *Czakó Márta*<sup>1,2</sup>, *Duga Balázs*<sup>1,2</sup>, *Szalai Renáta*<sup>1,2</sup>, *Sümegei Katalin*<sup>1,2</sup>, *Kosztolányi György*<sup>1</sup>, *Melegh Béla*<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Orvosi Genetikai Intézet, KK, PTE, Pécs; <sup>2</sup>Szentágotthai Kutató Központ, PTE, Pécs  
**Kleefstra szindróma klasszikus fenotípussal és társuló tünetekkel: két betegünk ismertetése**
- 11<sup>50</sup> (E16) *Beke Artúr*<sup>1</sup>, *Pikó Henriett*<sup>2</sup>, *Haltrich Irén*<sup>3</sup>, *Csomor Judit*<sup>4</sup>, *Nagy Bálint*<sup>1</sup>, *Matolcsy András*<sup>4</sup>, *Fekete György*<sup>3</sup>, *Rigó János Jr.*<sup>1</sup>, *Karcagi Veronika*<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Országos Környezeti-egészségügyi Intézet, Molekuláris Genetika és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest  
**Array CGH technika alkalmazása a korai petefészek-kimerülés (POF/POI) vizsgálatára**
- 12<sup>00</sup> (E17) *Ujjalusi Anikó*, *Bessenyei Beáta*, *Hevessy Zsuzsanna*, *Kárai Bettina*, *Szánthó Eszter*, *Ivány Gergely*, *Kappelmayer János*  
 Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen  
**Csontvelőből szeparált plazmasejteken végzett interfázisú fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) vizsgálatok myeloma multiplexben**
- 12<sup>10</sup> (E18) *Szakszon Katalin*<sup>1a</sup>, *György Ilona*<sup>1a</sup>, *Bessenyei Beáta*<sup>1b</sup>, *Balogh Erzsébet*<sup>1b</sup>, *Koczok Katalin*<sup>1b</sup>, *Horkay Edit*<sup>1c</sup>, *Petra Zeitlhofer*<sup>2</sup>, *Alida C. Knecht*<sup>3</sup>, *Balogh István*<sup>1b</sup>, *Oláh Éva*<sup>1a</sup>, *Ujjalusi Anikó*<sup>1b</sup>  
 Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen, <sup>1a</sup>. Gyermekgyógyászati Intézet – Klinikai Genetikai Központ, <sup>1b</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet,  
<sup>1c</sup>Radiológia Klinika, <sup>2</sup>Medgen At. GmbH, Wien, <sup>3</sup>Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  
**Genetikai eltérések gyorsult postnatalis növekedéssel járó szindrómákban**
- 12<sup>20</sup> (E19) *Zalka Anna*,  
 Kromat Kft., Budapest  
**Csúcstechnológia a személyreszabott orvoslás szolgálatában: Agilent új generációs szekvenálási és microarray klinikai/kutatási panelek**
- 12<sup>40</sup> – 13<sup>30</sup> **Ebédszünet**
- 12<sup>40</sup> – 13<sup>20</sup> **POSZTER SZEKCIÓ I. (P1 – P17)**  
 ÜLÉSELNÖK: *Bálint Bálint László; Patócs Attila, Szalai Csaba*

**ONKOGENETIKA**

- (P1) *Bozsik Anikó*<sup>1</sup>, *Papp János*<sup>1</sup>, *Vaszkó Tibor*<sup>1</sup>, *Oláh Edit*<sup>1</sup>, *Gyuris Tibor*<sup>2</sup>, *Bálint Bálint László*<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Debrecen  
**Új lehetséges hajlamosító gének szerepének felvetése örökletes emlőrákban a GWA tanulmányok által kijelölt kromoszómarégiók NGS szekvenálása alapján**
- (P2) *Papp János*<sup>1</sup>, *Vaszkó Tibor*<sup>1</sup>, *Bozsik Anikó*<sup>1</sup>, *Pócza Tímea*<sup>1</sup>, *Gyuris Tibor*<sup>2</sup>, *Bálint Bálint László*<sup>2</sup>, *Gézi András*<sup>3</sup>, *Antal Péter*<sup>3</sup>, *Oláh Edit*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Országos Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen, <sup>3</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest  
**Az emlőrák kialakulására való örökletes hajlam génjeinek vizsgálata BRCA1/2 mutációra negatív női és férfi emlőrákos esetekben**

(P3) Pongor Lőrinc Sándor<sup>1</sup>, Sztupinszki Zsófia<sup>1</sup>, Győrffy Balázs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika, <sup>2</sup>MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group, Budapest

**Tumor heterogenitás vizsgálata újgenerációs szekevenálási adatokban**

(P4) Vaszko Tibor, Papp János, Pócza Tímea, Bozsik Anikó, Oláh Edit

Országos Onkológia Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

**A bioinformatikai kiértékelés optimalizálása kritikus a klinikai diagnosztikai célú új-generációs szekvenálások esetében: a BRCA1 és BRCA2 gének példája**

(P5) Pócza Tímea, Bozsik Anikó, Papp János, Vaszko Tibor, Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

**Új kockázatnövelő allélok azonosítása új generációs szekvenálással familiáris daganatos megbetegedésekben**

(P6) Andrikovics Hajnalka<sup>1</sup>, Koszarska Magdalena<sup>1</sup>, Bors András<sup>1</sup>, Krähling Tünde<sup>1</sup>, Balassa Katalin<sup>1</sup>, Bátai Árpád<sup>2</sup>, Ádám Emma<sup>2</sup>, Kozma András<sup>2</sup>, Dolgos János<sup>2</sup>, Fekete Sándor<sup>2</sup>, Reményi Péter<sup>2</sup>, Özvegy-Laczkó Csilla<sup>3</sup>, Sarkadi Balázs<sup>3</sup>, Masszi Tamás<sup>2</sup>, Tordai Attila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest; <sup>2</sup>Hematológiai Osztály, Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház Budapest; <sup>3</sup>Természettudományi Kutató Központ, Magyar Tudományos Akadémia, Budapest.

**A multidrog rezisztenciáért felelős ABC-transzporter gének (ABCB1 és ABCG2) polimorfizmusai akut myeloid leukémiában**

(P7) Koszarska Magdalena<sup>1</sup>, Kasza Ildikó<sup>2,3</sup>, Bors András<sup>1</sup>, Andrikovics Hajnalka<sup>1</sup>, Tordai Attila<sup>1</sup>

Várad György<sup>2,3</sup>, Németh Adrienn<sup>3</sup>, Szakács Gergely<sup>3</sup>, Sarkadi Balázs<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Membránbiológiai Kutatócsoport, Budapest; <sup>3</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutató Központ, Budapest.

**A Junior vércsoportot kódoló ABCG2 genetikai variánsai és az antigén vörösvérsejt-kifejeződése közötti összefüggések**

(P8) Bojcsuk Dóra<sup>1</sup>, Horváth Attila<sup>1</sup>, Nagy László<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratórium, <sup>2</sup>MTA-DE Lendület Immungenomikai Kutatócsoport

**SNP-k szerepe az emlődaganatok ösztrogénválaszára az MCF-7 adatok metaanalízise alapján**

(P9) Sztupinszki Zsófia<sup>1</sup>, Győrffy Balázs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

**Crizotinibbel szembeni rezisztencia biomarkereinek azonosítása emlőrák sejtvonalakon**

(P10) F. Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Kutszegi Nóra<sup>1</sup>, Kovács Gábor<sup>2</sup>, Szalai Csaba<sup>1</sup>, Erdélyi Dániel J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

**Antraciklin terápia farmakogenetikai vizsgálata akut limfoid leukémiában**

(P11) *Fancsalszky Luca<sup>1</sup>, Farkas Zsolt<sup>1</sup>, Maja Herak Bosnar<sup>2</sup>, Vellai Tibor<sup>1</sup>, Anil Mehta<sup>3</sup>, Takács-Vellai Krisztina<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Eötvös Loránd University, Genetikai Tanszék, Budapest; <sup>2</sup>Laboratory for Molecular Oncology, Division of Molecular Medicine, Rudjer Bošković Institute, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Medical Research Institute, Ninewells Hospital Medical School, University of Dundee, Dundee, UK és <sup>4</sup>Eötvös Loránd University, Embertani Tanszék, Budapest

**Az NM23 homológ NDK-1 sejt migrációban és apoptózisban betöltött szerepe**

#### EPIGENETIKA/POPULÁCIÓ GENETIKA

(P12) *Bánfai Zsolt<sup>1,2</sup>, Szabó András<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Sümegi Katalin<sup>1,2</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Szalai Renáta<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1,2</sup>, Magyar Lili<sup>1,2</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai Kutatóközpont, Pécs

**Törökök, magyarok és romák keveredése a Kárpát-medencében**

(P13) *Szabó András<sup>1,2</sup>, Bánfai Zsolt<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Sümegi Katalin<sup>1,2</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Magyar Lili<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1,2</sup>, Szalai Renáta<sup>1,2</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Orvosi Genetikai Intézet, Pécsi Tudományegyetem Pécs, <sup>2</sup>Szentágotthai Kutató Központ, Pécs

**Genetikai kapcsolat vizsgálata európai romák és 8 kaukázusi etnikum között, melyekkel feltételezhetően keveredtek vándorlásuk során**

#### BELGYÓGYÁSZATI GENETIKA

(P14) *Orosz Orsolya<sup>1</sup>, Kántor Irén<sup>2</sup>, Czeglédi Miklós<sup>3</sup>, Balogh István<sup>4</sup>, Berta András<sup>1</sup>, Losonczy Gergely<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Szemklinika, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen <sup>2</sup>Gyermekosztály, <sup>3</sup>Szemészeti Osztály, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza; <sup>4</sup>Laboratórumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Neonatalis diabetest okozó homozigóta NeuroD1 null-mutáció szemészeti fenotípusának meghatározása**

(P15) *Bene Judit<sup>1,2</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1,2</sup>, Komlósi Katalin<sup>1</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs; <sup>2</sup> Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs

**De novo SCN1A deléció terápia rezisztens Dravet szindrómás betegben**

(P16) *Csányi Beáta<sup>1</sup>, Hegedűs Zoltán<sup>2</sup>, Nagy István<sup>3</sup>, Lidia Hategan<sup>1</sup>, Sággy László<sup>1</sup>, Csanády Miklós<sup>1</sup>, Forster Tamás<sup>1</sup>, Sepp Róbert<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, <sup>2</sup>Bioinformatikai Laboratórium, Szegedi Biológiai Központ; <sup>3</sup>Szekvenáló Laboratórium, Szegedi Biológiai Központ

**A szív pacemaker-csatornóját kódoló hcn4 gén novel 'splice-site' mutációjának azonosítása familiáris bradycardiában**

(P17) *Nagy Nikoletta<sup>1</sup>, Triploszki Kornélia<sup>1</sup>, Victoria Parker<sup>2</sup>, Farkas Katalin<sup>1</sup>, Sulák Adrienn<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Széll Márta<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged, <sup>2</sup>Addenbrooke's Hospital, Cambridge University, Cambridge, Nagy-Britannia

**A PIK3CA gén új szomatikus mutációi és terápiás jelentőségük Klippel-Trenaunay szindrómában**

- 13<sup>30</sup> **NEUROGENETIKA SZEKCIÓ**  
**ÜLÉSELNÖK: Molnár Mária Judit, Melegh Béla**
- 13<sup>30</sup> (E20) *Molnár Mária Judit*  
 Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest  
**Az új-generációs szekvenálás klinikai implementációjának kihívásai**
- 13<sup>40</sup> (E21) *Balicza P.<sup>1</sup>, M. Gonzalez<sup>2</sup>, Gál A.<sup>1</sup>, Bereznai B.<sup>1</sup>, Hársfalvi V.<sup>1</sup>, Reményi V.<sup>1</sup>, Pentelényi K.<sup>1</sup>, S. Züchner<sup>2</sup>, Molnár M. J.<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest; <sup>2</sup>Hussman Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, Miami, USA  
**Hereditær spasticus paraplegiák vizsgálata Magyarországon az új generációs szekvenálás diagnosztikai alkalmazása**
- 13<sup>50</sup> (E22) *Koller Júlia<sup>1,2</sup>, Pulay Attila<sup>3</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Balicza Péter<sup>1</sup>, Benkovits Judit<sup>3</sup>, Horváth Attila<sup>2</sup>, Nagy Tibor<sup>2</sup>, Zahuczky Gábor<sup>2,4</sup>, Likó István<sup>5</sup>, Németh György<sup>5</sup>, Urbányi Zoltán<sup>5</sup>, Schizobank Consortium, Barta Endre<sup>2,6</sup>, Nagy László<sup>2</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>, Nagy Tibor<sup>6</sup>, Magyarósi Szilvia<sup>1</sup>, Réthelyi János<sup>3</sup>*  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Központ, Debrecen, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Intézet, Budapest, <sup>4</sup>UD-GenoMed Ltd, Debrecen, <sup>5</sup>Richter Gedeon Nyrt, Budapest, <sup>6</sup>Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont, Gödöllő  
**De novo mutációk skizofréniában**
- 14<sup>00</sup> (E23) *Kövesdi Andrea<sup>1</sup>, Árvai Kristóf, Lakatos Péter<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>*  
<sup>1</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest  
<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
**Az újgenerációs szekvenálás minőségbiztosítási kihívásai**
- 14<sup>10</sup> (E24) *Báthori György, Téglás Gyöngyvér, Antal Ferenc, Vereczkey Attila*  
 Reprogenex Géndiagnosztikai Laboratórium, Budapest  
**A molekuláris géndiagnosztikai tesztek minőségbiztosítása a nemzetközi gyakorlat tükrében**
- 14<sup>20</sup> (E25) *Tihanyi Mariann<sup>1</sup>, Hartwig Marianna<sup>1</sup>, Elmont Beatrix<sup>2</sup>, Bessenyei Beáta<sup>3</sup>, Lia Knegt<sup>4</sup>, Karcagi Veronika<sup>5</sup>, Pikó Henriett<sup>5</sup>*  
 Zala Megyei Kórház, Genetikai Laboratórium <sup>1</sup>, Zala Megyei Kórház, Csecsemő- és Gyermekek Osztály <sup>2</sup>, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen <sup>3</sup>, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam <sup>4</sup>, Molekuláris és Genetikai Osztály Országos Környezetegészségügyi Intézet Budapest <sup>5</sup>  
**Molekuláris genetikai vizsgálatok korszaka-családi anamnézis, fizikális vizsgálat jelentősége...**
- 14<sup>30</sup> (E26) *Szabó Viktória<sup>1</sup>, Lesch Balázs<sup>1</sup>, Varsányi Balázs<sup>2</sup>, Kánya Melinda<sup>3</sup>, Janáky Márta<sup>4</sup>, Somfai Gábor Márk<sup>1</sup>, Papp András<sup>1</sup>, Knézy Krisztina<sup>1</sup>, Vámos Rita<sup>1</sup>, Farkas Ágnes<sup>1</sup>, Németh János<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, Szemészeti Klinika, <sup>2</sup>Pécsi Orvostudományi Egyetem, Szemészeti Klinika, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, <sup>4</sup>Szegedi Orvostudományi Egyetem, Szemészeti Klinika  
**X-hez kötött juvenilis retinoschisis klinikai és genetikai vizsgálata Magyarországon**
- 14<sup>40</sup> (E27) *Kruk Emese<sup>1</sup>, Tárnok Zsanett<sup>2</sup>, Nemoda Zsófia<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest, <sup>2</sup>Vadaskert Gyermekek és Ifjúságpszichiátriai Kórház és Szakambulancia, Budapest  
**Karboxi-észteráz 1 gén promoter polimorfizmusának vizsgálata metilfenidát gyógyszer hatékonyságban figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban**

- 14<sup>50</sup> (E28) *Tihanyi Eszter*  
*Thermo Fisher Scientific*  
**A félvezető szekvenálás (Ion Torrent technológia) és a digitális PCR felhasználási területeinek legfrissebb irányai**
- 15<sup>10</sup> **PRENATALIS/PREEMBRIONÁLIS DIAGNOSZTIKA SZEKCIÓ**  
**ÜLÉSELNÖK: Nagy Bálint, Széll Márta**
- 15<sup>10</sup> (E29) *Nagy Nikoletta<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Pap Éva<sup>2</sup>, Czakó Márta<sup>3</sup>, Melegh Béla<sup>3</sup>, Nagy Bálint<sup>4</sup>, Rigó János<sup>4</sup>, Pál Attila<sup>2</sup>, Széll Márta<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged, <sup>2</sup>SZTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged, <sup>3</sup>PTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>4</sup>SE ÁOK 1. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest  
**Új, nem invazív, digitális PCR alapú prenatális szűrő módszer a magzati számbeli kromoszóma rendellenességek azonosítására**
- 15<sup>20</sup> (E30) *Szemes Tomás<sup>1</sup>; Hýblová Michaela<sup>1</sup>; Lázar Levente<sup>3</sup>; Minárik Gabriel<sup>1</sup>; Izrael Barbora, Nagyová Emília<sup>1</sup>; Duriš František<sup>1</sup>; Budiš Jaroslav<sup>2</sup>; Nagy Bálint<sup>3</sup>*  
<sup>1</sup> Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovakia, <sup>2</sup> Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Comenius University, Bratislava, <sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest  
**Non-invasive testing for fetal aneuploidies using small next generation sequencing system**
- 15<sup>30</sup> (E31) *Nagy Gyula Richárd<sup>1</sup>, Győrffy Balázs<sup>2</sup>, Nagy Bálint<sup>1</sup>, Rigó János Jr<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, MTA Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest  
**A gyakori triszómiák noninvazív kimutatási és gyógyszeres megelőzési lehetőségei**
- 15<sup>40</sup> (E32) *Lázár Levente, Nagy Bálint, Hajdú Júlia, Bíró Orsolya Brigitta, Rigó János Jr.*  
*Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*  
**MicroRNS-ek vizsgálata congenitális szivfejlődési redellenességek esetén**
- 15<sup>50</sup> (E33) *Vereczkey Attila, Debreceni Diána, Csenki Marianna, Báthori György, Schönleber Julianna, Téglás Gyöngyvér, Nánássy László, Gajdócsi Erzsébet, Antal Ferenc*  
*Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest*  
**Az első 1000 magyarországi array komparatív genomális hibridizációval elvégzett preimplantációs genetikai vizsgálat retrospektív analízise**
- 16<sup>00</sup> (E34) *Mátyás Szabolcs<sup>1</sup>, Varga Tünde<sup>2</sup>, Kovács Péter<sup>1</sup>, Kónya Márton<sup>2</sup>*  
<sup>1</sup>Kaáli Intézet, Budapest, <sup>2</sup>Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum, Budapest  
**Terhesség és szülés trophoctoderma biopsziát követően vitrifikált blasztociszták beültetéséből**
- 16<sup>10</sup> (E35) *Rideg Orsolya<sup>1,2,3</sup>, Fekete Csaba<sup>1,4</sup>, Miseta Attila<sup>2</sup>, Kovács L.Gábor<sup>1,2,3</sup>, Bódis József<sup>1,3,5</sup>*  
<sup>1</sup>PTE SZKK Lab-on-a-chip Kutatócsoport, Pécs, <sup>2</sup>MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Pécs, <sup>3</sup>PTE KKI Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs, <sup>4</sup>PTE SzKK Mikrobiális Biotechnológia Kutatócsoport, Pécs, <sup>5</sup>PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs  
**Non-invazív preimplantációs genetikai Y-kromoszóma jelenlétének kimutatása embrionális tápoldatból**

16<sup>20</sup> (E36) Szabó Andrea<sup>1,3</sup>, Szili Károly<sup>1</sup>, Szabó János Tamás<sup>2</sup>, Isaszegi Dóra<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Sikovanyecz János<sup>2</sup>, Szabó János<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, <sup>2</sup>Szülészeti Nőgyógyászati Klinika, <sup>3</sup>Medisono Magzati és Felnőtt Egészségkutató Központ, Szeged

**Az orrcsont: prenazális lágyszövet vastagság hányadosa új hatékony 2D ultrahang jel a Down szindróma szűrésére**

16<sup>30</sup> (E37) Papp Csaba

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

**Paradigmaváltás a prenatális genetikai diagnosztikában. Az anyai vérben lévő szabad DNS vizsgálatán alapuló új módszer, a non-invazív prenatális tesztelés (NIPT) helye a mindennapi klinikai gyakorlatban.**

16<sup>50</sup> – 17<sup>20</sup> **Kávészünet**

16<sup>50</sup> – 17<sup>30</sup> **POSZTER SZEKCIÓ II. (P18 – P42)**

ÜLÉSELNÖK: **Beke Artúr, Czakó Márta, Ujfalusi Anikó**

## CITOGENETIKA

(P18) Lőcsei-Fekete Anett<sup>1</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1</sup>, Czakó Márta<sup>1</sup>, Komlósi Katalin<sup>1</sup>, Duga Balázs<sup>1</sup>, Csábi György<sup>2</sup>, Melegh Béla<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs<sup>1</sup>; Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs<sup>2</sup>

**4p16.3 mikrodéleáció scaphocephalia, veseagenesia és palatoschisis hátterében**

(P19) Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Kiss Eszter<sup>1</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Pikó Henrietta<sup>2</sup>, Bajnóczky Katalin<sup>3</sup>, Bertalan Rita<sup>4</sup>, Fekete György<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>3</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Genetika Labor, Győr, <sup>4</sup>Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém

**Az 5-ös kromoszóma szerkezeti rendellenességének 5 „arca”**

(P20) Gudlin Gabriella, Kiss Eszter, Tóth Zsuzsa, Fekete György, Haltrich Irén

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

**Jóából is megárt a sok: a 13-as kromoszóma parciális duplikációja**

(P21) Kiss Eszter<sup>1</sup>, Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Pikó Henrietta<sup>2</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Fekete György<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>OKI, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest

**A diagnosztika útvesztői Robertson transzlokációt hordozó betegnél**

(P22) Dezső Dávid<sup>1</sup>, Irén Haltrich<sup>2</sup>, Maristella Maggi<sup>3</sup>, Ligia Almeida<sup>1</sup>, Carlos Araújo<sup>1</sup>, Barbara Marques<sup>1</sup>, Giovanna Valentini<sup>3</sup>, Stefan Imreh<sup>4</sup> and György Fekete<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Health Institute Dr Ricardo Jorge, Department of Human Genetics, Lisbon, Portugal; <sup>2</sup>Semmelweis University, II<sup>nd</sup> Department of Pediatrics, Budapest, Hungary; <sup>3</sup>“L. Spallanzani” Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, Pavia, Italy; <sup>4</sup>Karolinska Institute, Microbiology and Tumor Biology Center, Stockholm, Sweden

**Clinically severe PGK1 deficiency due to the novel c.358G>A mutation is probably exacerbated in t(3;14)(q26.33;q12) carriers by disruption of complex I assembly factor, NUBPL**

(P23) *Bessenyei Beáta*<sup>1</sup>, *Nagy Andrea*<sup>2</sup>, *Szakszon Katalin*<sup>2</sup>, *Ujfalusi Anikó*<sup>1</sup>, *Tihanyi Mariann*<sup>3</sup>, *Novák László*<sup>4</sup>, *Bognár László*<sup>4</sup>, *Oláh Éva*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen; <sup>3</sup>Genetikai Laboratórium, Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg; <sup>4</sup>Idegsebészeti Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Klinikai és genetikai vizsgálatok koponyacsontosodási rendellenességekben**

(P24) *Ujfalusi Anikó*<sup>1</sup>, *P. Szabó Gabriella*<sup>2</sup>, *Bessenyei Beáta*<sup>1</sup>, *Balogh Erzsébet*<sup>1</sup>, *Oláh Éva*<sup>2</sup>, *Szakszon Katalin*<sup>2</sup>, *Balogh István*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Array comparativ genomikus hibridizáció (CGH) vizsgálatok multiplex fejlődési rendellenességekben**

## NEUROGENETIKA

(P25) *Horváth Emese*, *Nagy Nikoletta*, *Székely Márta*

SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

**Új mutációk detektálása neurogenetikai kórképekben**

(P26) *Varga Noémi Ágnes*<sup>1</sup>, *Pentelényi Klára*<sup>1</sup>, *Tamás Gertrúd*<sup>2</sup>, *Balicza Péter*<sup>1</sup>, *Molnár Mária Judit*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genetikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, <sup>2</sup>Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

**Fragilis X Tremor Ataxia Szindrómáról az első magyar diagnosztizált eset kapcsán**

(P27) *Pentelényi Klára*<sup>1</sup>, *Inczedy-Farkas Gabriella*<sup>1</sup>, *Szabó Ádám*<sup>2</sup>, *Haltrich Irén*<sup>2</sup>, *Fekete György*<sup>2</sup>, *Jürgen Kohlhas*<sup>3</sup>, *Rudas Gábor*<sup>4</sup>, *Kozák Lajos Rudolf*<sup>5</sup>, *Molnár Mária Judit*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>II. számú Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest <sup>3</sup>Humángenetikai és Antropológiai Intézet, Freiburg Egyetem, <sup>4</sup>MR Kutatóközpont Szentágotthai Tudásközpont, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Russel-Silver syndroma az autizmus spektrum betegség hátterében**

(P28) *Kövesdi Erzsébet*<sup>1,2</sup>, *Komlósi Katalin*<sup>1,2</sup>, *Hadzsiev Kinga*<sup>1,2</sup>, *Magyari Lili*<sup>1,2</sup>, *Láng Anikó*<sup>3</sup>, *Kovács Krisztina*<sup>4</sup>, *Kajtár Béla*<sup>4</sup>, *Dóczy Tamás*<sup>5</sup>, *Kosztolányi György*<sup>1,2</sup>, *Melegh Béla*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs, <sup>3</sup>PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs, <sup>4</sup>PTE KK Patológiai Intézet, Pécs, <sup>5</sup>PTE KK Idegsebészeti Klinika, Pécs

**Tüneti epilepsziát és liquor passage zavart okozó subependymalis astrocytoma hátterében azonosított de novo TSC2 mutáció sclerosis tuberosában**

(P29) *Bencsik Renáta*<sup>1</sup>, *Grosz Zoltán*<sup>1</sup>, *Balicza Péter*<sup>1</sup>, *Gál Anikó*<sup>1</sup>, *Hársfalvi Vivien*<sup>1</sup>, *Tamás Gertrúd*<sup>2</sup>, *Ács Péter*<sup>3</sup>, *Klivényi Péter*<sup>4</sup>, *Molnár Mária Judit*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete SE, Budapest; <sup>2</sup>Neurológiai Klinika SE; <sup>3</sup>Neurológiai Klinika PTE, Pécs; <sup>4</sup>Neurológiai Klinika SZTE, Szeged

**A magyar agyi vastárolással járó neurodegeneratív betegségben szenvedők genetikai jellegzetességei**

(P30) *Kósa János*<sup>1,2</sup>, *Árvai Kristóf*<sup>2</sup>, *Balla Bernadett*<sup>1,2</sup>, *Horváth Péter*<sup>1</sup>, *Kövesdi Andrea*<sup>2</sup>, *Fekete György*<sup>3</sup>, *Tobiás Bálint*<sup>1</sup>, *Takács István*<sup>1</sup> és *Lakatos Péter András*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

**Gyors és robosztus újgenerációs szekvencia meghatározás alkalmazása különböző ritka betegségek genetikai diagnosztikájában**



(P31) Németh Dániel<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Árvai Kristóf<sup>2</sup>, Horváth Péter<sup>1</sup>, Tobiás Bálint<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>  
Lakatos Péter András<sup>1</sup>, Szalay Ferenc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest  
**Az újgenerációs genetikai vizsgálatok szerepe a Wilson-kór diagnosztikájában két eset bemutatásán keresztül**

(P32) Koczok Katalin<sup>1</sup>, Madar László<sup>1</sup>, Oláh Éva<sup>2</sup>, P. Szabó Gabriella<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Pflieger György<sup>3</sup>, Papp Judit<sup>4</sup>, Tihanyi Mariann<sup>5</sup>, Balogh István<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, <sup>3</sup>Belgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen; <sup>4</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc; <sup>5</sup>Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg  
**Az FBN1 gén molekuláris genetikai vizsgálata Sanger és új generációs DNS szekvenálással Marfan szindrómában**

(P33) Krisán Ágnes<sup>1,2</sup>, Pikó Henriett<sup>1</sup>, Diószeghy Péter<sup>3</sup>, Karcagi Veronika<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, <sup>3</sup>Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza  
**A facioscapulohumeral izomdystrophia (FSHD) molekuláris elemzése, fenotípus-genotípus elemzések egy érintett családban**

(P34) Kékesi Anna<sup>1</sup>, Gál Anikó<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Komlósi Katalin<sup>2</sup>, Melegh Béla<sup>2</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest; <sup>2</sup>PTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

**A POLG gén mutációs gyakoriságának vizsgálata mitokondriális betegeinkben-fenotípus-genotípus korreláció analízise**

(P35) Bányász Emese<sup>1</sup>, Pentelényi Klára<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Palkovits Miklós<sup>2</sup>, Ádám-Vizi Veronika<sup>3</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, <sup>2</sup>SE Anatómiai-Szövet és Fejlődéstani Intézet Budapest, <sup>3</sup>SE Orvosi Biokémiai Intézet Budapest  
**Az alfa-ketoglutarát dehidrogenáz gén mutációk elemzése Alzheimer kóros betegek postmortem agyszövetében**

#### PRENATALIS/PREEMBRIONÁLIS DIAGNOSZTIKA

(P36) Bíró Orsolya Brigitta<sup>1</sup>, Lázár Levente<sup>1</sup>, Nagy Bálint<sup>1</sup>, Gilda Cobellis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Generale, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

**Veleszületett szívfejlődési rendellenességgel kapcsolatos miRNS-ek vizsgálata anyai plazma mintákban**

(P37) Wosinski István, Nagy Bálint; Lázár Levente

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

**Szívfejlődési rendellenességekkel kapcsolatos miRNS hálózatok vizsgálata**

(P38) *Csire Márta<sup>1</sup>, Kádár-Hürkecz Enikő<sup>1</sup>, Vágó Noémi<sup>1</sup>, Pályi Bernadett<sup>1</sup>, Barcsay Erzsébet<sup>1</sup>, Takács Mária<sup>1</sup>, Bartha Kálmán<sup>2</sup>, Pauliny Zsuzsanna<sup>2</sup>, Lázár Levente<sup>3</sup>, Beke Artúr<sup>3</sup>, Papp Csaba<sup>3</sup>, Nagy Bálint<sup>3</sup>, Rigó János Jr.<sup>3</sup>, Visy Mária<sup>4</sup>*

*Országos Epidemiológiai Központ, <sup>1</sup>Virologiai Főosztály, <sup>2</sup>Immunbiológiai Készítmények Minőségellenőrzése, Budapest, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkorház, Nephrológiai Szakambulancia*

**Magzatvíz minták molekuláris mikrobiológiai vizsgálata**

(P39) *Téglás Gyöngyvér, Antal Ferenc, Báthori György, Debreceni Diána, Csenki Marianna, Schönleber Julianna, Vereczkey Attila*

*Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest, Magyarország*

**Molekuláris biológiai technikák a preimplantációs genetikai szolgálatában**

(P40) *Báthori György<sup>1</sup>, Téglás Gyöngyvér<sup>1</sup>, Antal Ferenc<sup>1</sup>, Nánássy László, Debreceni Diana<sup>1</sup>, Vereczkey Attila<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Reprogenex Géndiagnosztikai Laboratórium, Budapest; <sup>2</sup>Versysclinics, Budapest*

**A molekuláris géndiagnosztikai tesztek klinikai vizsgálatának problémái a preimplantációs genetikai vizsgálatok tükrében**

(P41) *Csenki Marianna, Antal Ferenc, Debreceni Diána, Schönleber Julianna, Báthori György, Téglás Gyöngyvér, Nánássy László, Vereczkey Attila*

*Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest*

**A genetikai tanácsadás kihívásai a modern molekuláris biológiai vizsgálatok tükrében/a modern molekuláris biológiai módszerek korában**

(P42) *Koczok Katalin<sup>1</sup>, Kálmáncheyné Gombos Éva<sup>1</sup>, Balla Marianna<sup>1</sup>, Török Olga<sup>2</sup>, Lukács János<sup>2</sup>, Balogh István<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen*

**Anyai DNS kontamináció vizsgálata magzati mintákban**

**IMMUNOLÓGIA**

(P43) *Fodor Lili E.<sup>1</sup>, Ungvári Ildikó<sup>1</sup>, F. Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Nagy Adrienne<sup>2</sup>, Bikov András <sup>3</sup> Szalai Csaba<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>Heim Pál Gyermekkorház, Budapest, <sup>3</sup>Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

**A Hippo jelátviteli útvonal YAP1 gén szerepe a gyermekkori asztma kialakulásában**

17<sup>30</sup> **Közgyűlés**

19<sup>00</sup> **Gálavacsora**

## 2014. SZEPTEMBER 6.

8<sup>30</sup> **EPIGENETIKA SZEKCIÓ**

ÜLÉSELNÖK: *Tóth Sára, Hadzsiev Kinga*

8<sup>30</sup> (E38) *Tóth Sára*

*Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest*

**Anyáink bűne? Transzgenerációs epigenetika: táplálkozás és metabolizmus**

8<sup>40</sup> (E39) *Balázs Győrffy*<sup>1,2,3</sup>, *Gyöngyi Munkácsy*<sup>3</sup>, *Máté Kormos*<sup>4</sup>, *Giulia Bottai*<sup>4</sup>, *Liberio Santarpia*<sup>4</sup>

<sup>1</sup> MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group, Budapest, Hungary; <sup>2</sup> 2<sup>nd</sup> Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary; <sup>3</sup> MTA-SE Pediatrics and Nephrology Research Group, Budapest, Hungary; <sup>4</sup> Experimental Therapeutics Unit, IRCCS - Humanitas Clinical and Research Institute, Milan, Italy

**Prognostics potential of expression of genes targeted by epigenetic regulation in breast cancer**

8<sup>50</sup> (E40) *Bessenyei Beáta*<sup>1</sup>, *Szabó Tímea Margit*<sup>2</sup>, *Szakszon Katalin*<sup>2</sup>, *P. Szabó Gabriella*<sup>2</sup>, *Oláh Éva*<sup>2</sup>, *Ujfalusi Anikó*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

**Két szindróma, négy genetikai mechanizmus: genetikai vizsgálatok Prader-Willi és Angelman szindrómában**

9<sup>00</sup> (E41) *András Kinga*

*Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kar*

**B-sejt differenciációban szerepet játszó gén regulációs hálózatok azonosítása**

9<sup>10</sup> (E42) *Baricza Eszter*<sup>1</sup>; *Molnár-Érsek Barbara*<sup>1</sup>; *Lajkó Eszter*<sup>1</sup>, *Buzás Edit*<sup>1</sup>; *Nagy György*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai-, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport, Budapest

**Az IL-17 és IL-22 termelés eltérő szabályozása humán Th17 sejtek in vitro differenciálódása során**

9<sup>20</sup> (E43) *Szalai Renáta*<sup>1,2</sup>, *Mátyás Petra*<sup>1</sup>, *Magyari Lili*<sup>1,2</sup>, *Bene Judit*<sup>1</sup>, *Melegh Béla*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs

**CYP1A2 gén nem-kódoló régióinak polimorfizmusai roma és magyar populációs mintákban**

9<sup>30</sup> **Kávészünet**

10<sup>00</sup> **BELGYÓGYÁSZATI GENETIKA**

ÜLÉSELNÖK: *Igaz Péter, Balogh István*

10<sup>00</sup> (E44) *Igaz Péter*<sup>1</sup>, *Igaz Iván*<sup>2</sup>, *Nyíró Gábor*<sup>3</sup>, *Nagy Zoltán*<sup>1</sup>, *Nagy Zsolt*<sup>1</sup>, *Szabó Péter Márton*<sup>1</sup>, *Rác Károly*<sup>1</sup>, *Patócs Attila*<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>2</sup>Szt Imre Oktatókórház, Gastroenterológiai Osztály, Budapest, <sup>3</sup>MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, <sup>4</sup>MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest, <sup>5</sup>Bionikai és Innovációs Központ, SE-PPTE, Budapest

**Keringő mikroRNS-ek expressziójának jelentősége: változások hormonális hatásokra, keringő mikroRNS-ek mint tumor szupresszorok?**

- 10<sup>10</sup> (E45) Balogh István<sup>1</sup>, Gaál Zsolt<sup>2</sup>, Kántor Irén<sup>3</sup>, Ajzner Éva<sup>4</sup>, Dzsudzsák Erika<sup>1</sup>, Kappelmayer János<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen. <sup>2</sup>IV. Belgyógyászati Osztály, <sup>3</sup>Gyermekosztály, <sup>4</sup>Központi Laboratórium, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza  
**Monogénes diabeteses molekuláris vizsgálata**
- 10<sup>20</sup> (E46) Reményi Viktória, Kékesi Anna, Pentelényi Klára, Hársfalvi Vivien, Gál Anikó, Molnár Mária Judit  
 Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest  
**A mitochondriális farmakogenomika klinikai implementációja**
- 10<sup>30</sup> (E47) Szalai Csaba, Temesi Gergely, Virág Viktor, Fodor Lili Erika  
 Semmelweis Egyetem, Genetikai Sejt és Immunbiológiai Intézet, Budapest  
**Asztmában szerepet játszó gének azonosítása egér asztmamodell és humán vizsgálatok alapján**
- 10<sup>40</sup> (E48) Horváth Péter<sup>1</sup>, Bakos Bence<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>2</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Lakatos Péter<sup>1</sup>, Szili Balázs<sup>1</sup>, Tóbiás Bálint<sup>1</sup>, Kirschner Gyöngyi<sup>1</sup>, Nagy Zsolt<sup>1</sup> és Takács István<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest  
**A WNT jelátviteli útvonal polimorfizmusainak hatása posztmenopauzás nők csonttömegére**
- 10<sup>50</sup> (E49) Tóbiás Bálint<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1</sup>, Árvai Kristóf<sup>1</sup>, Horváth Péter<sup>1</sup>, Takács István<sup>1</sup>, Nagy Zsolt<sup>1</sup>, Horányi János<sup>2</sup>, Járay Balázs<sup>3</sup>, Székely Eszter<sup>3</sup>, Istók Roland<sup>3</sup>, Székely Tamás<sup>3</sup> és Lakatos Péter<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet  
**Hídeg göbös pajzsmirigybetegek biopsziás mintáinak genetikai vizsgálata és utánkötése**
- 11<sup>00</sup> (E50) Mayer Balázs<sup>1</sup>, Silló Pálma<sup>1</sup>, Mazán Mercédesz<sup>1</sup>, Pintér Dóra<sup>1</sup>, Medvecz Márta<sup>1</sup>, Hatvani Zsófia<sup>1</sup>, Bárány Gusztáv<sup>2</sup>, Pamzsav Horolma<sup>2</sup>, Kárpáti Sarolta<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Budapesti Orvostudományi Intézet, Igazságügyi Minisztérium, Budapest  
**Laminin 332 gének mutáció analízise Herlitz-típusú junctionalis epidermolysis bullosa betegekben**
- 11<sup>30</sup> **Tesztvizsga**
- 11<sup>50</sup> **A kongresszus zárása**

# ÖSSZEFOGLALÓK

## DÍSZELŐADÁSOK

### (D1) DNS aberrációs minták a személyre szabott genotoxikus terápia szolgálatában

*Szállási Zoltán*

*Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

Genomic instability, the ability to accumulate and tolerate genomic aberrations, is one of the central driving mechanisms of cancer. DNA repair pathway aberrations are a major contributor to this process. In fact, the actual DNA repair pathway aberration in a given cancer has a profound impact on the biology of the tumor and in cases it also determines the efficacy of a particular genotoxic therapy. We have, for example, identified a specific DNA aberration profile that is likely to be associated with homologous recombination incompetence and predicts sensitivity to platinum based therapy with high accuracy. This method is currently under extensive clinical validation and expected to enter routine practice early 2015.

Therefore, developing reliable methods that determine the types of DNA repair pathway aberrations and mutagenic processes present in a given tumor will have a significant impact on selecting the most effective therapy in breast cancer. Next generation sequencing offers an efficient tool to achieve this goal by detecting distinct mutational signatures in the cancer genome. The identification of the relevant mutational signatures will be greatly facilitated by the creation of cellular model systems in which various DNA repair pathway related genes are disrupted, then the cells are grown in the presence and absence of mutagenic treatment in order to accumulate the mutational signatures, which will in turn be identified by whole genome sequencing and bioinformatics analysis. We organized a consortium with Hungarian and international collaborators to perform exactly such an analysis. An appropriate panel of cell lines was assembled in which a variety of genes that are both responsible for genome integrity and often mutated in breast cancer were disrupted, including BRCA1, BRCA2, ATM etc. The cells were grown over one hundred genera-

tions in order to accumulate characteristic mutational signatures and their genome is currently being sequenced. Base substitution profiles, frequency and sequence context of indels, structural and copy number variations are catalogued and tested whether they form robust mutational signatures/DNA aberration profiles in the given mutant cell line. The presence of the thus identified mutational signatures are investigated in whole genome sequencing data of human cancer cohorts and their presence will be correlated with clinical behavior. These mutational signatures are expected to serve as important determinants of the most effective therapy in breast cancer.

### (D2) Genom szekvenálás a klinikai gyakorlatban

*Nagy Péter Lajos*

*Patológia Tanszék, Columbia Egyetem, New York*

Laboratóriumunk 2013 januárjában kezdte meg a klinikai exome szekvenálást (KESZ) használatát veleszületett betegségek diagnosztizálására. Agilent génszelektálást (V.5+UTR) és Illumina 2500 szekvenálást használtunk erre a célra. Azóta 117 esetet elemeztünk, főleg gyermekkorú populációban (> 80%). A leggyakoribb klinikai forgatókönyv a gyermek fejlődési vagy szellemi késése dysmorfológiával kísérve vagy anélkül. A szülők majdnem minden esetben klinikailag tünetmentesek voltak. A betegek kiterjedt, de eredménytelen genetikai teszteset után lettek alávétve a KESZ vizsgálatnak. 30 esetben sikerült a betegség genetikai okát azonosítani, és 28 esetben mutattunk ki egy valószínűleg betegségkókozó mutációt (Variant of unknown significance: VOUS). 3 esetben prenatális diagnózis született a mintavételtől számított 2 héten belül. Július elsejével a laboratórium ugyancsak bevezette a klinikai exome és transzkriptom analízist rákos esetek diagnosztizálására. Ez a teszt magában foglalja a konsztitucionális genetikai tesztet tumor predisponáló mutációk kimutatására, valamint a tumor specifikus mutációk kimutatását (nukleotid mutáció és géndózis változás) és gének abnormális expresz-

sziós szintjének, valamint chimera transzkripteknek a kimutatását. Az eddig analizált 16 esetből 6 esetben változott a terápiás beavatkozás, a főleg pediátriai onkológiai esetekben.

Eddigi eredményeinket összefoglalva úgy véljük, hogy a klinikai exome és transzkriptome szekvenálás jelentős pozitív hatást gyakorol a konstitucionális és rákos betegségek kezelésére, és úgy véljük ez a fajta tesztelés a klinikai rutin részévé válik a közeljövőben.

### (D3) Side road of next generation sequencing data analysis

*Baiba Lace, Eriks Jankevics, Inna Inaskina, Ivars Silamikelis, Janis Stavusis*

*Latvian Biomedical Research and Study Centre, Ratsupītes 1, Riga, Latvia*

Presently almost each genetic laboratory has gained an access to the same of the next generation sequencing platforms. Despite the large number of errors, this is a truly promising tool for the clinical applications. By joint efforts of the multiple organizations in a few years, it is presumable, that selective pipelines and clinically significant variant annotations databases will reach it optimal work capacity and massive data analysis will become more feasible.

Objective of the study was to compare outcome of two the most common next generation sequencing platforms: Illumina and IonTorrent, using different data analysis systems.

Methods. Variant calling and annotation were done by IonReporter and Annovar tools. Selected variants with LowQD and HapScore, as well as identified disease causing mutations were re-sequenced by Sanger method.

Results. All variants, which were re-sequenced due to the quality criteria with LowHD and HapScore identification, were false positives as predicted. Annotated non-synonymous variants, which passed quality criteria, were correctly identified.

Identified mutations types between those two systems differed markedly ( $p=0.0001$ ), in the three percent of cases IonTorrent platform identified frameshift mutations compared to only 0.3% by Illumina.

Some of the genes, like *ATP7B* medium sized (cDNA- 6638 bp) had identified non-synonymous deleterious mutations in both of the analyzed platforms. Gene is conservative in primates, but contains many repeating elements SINEs type in introns.

## ONKOGENETIKA

**(E1) A daganatos betegség-hajlam vizsgálata 20 évvel a BRCA1 és BRCA2 gének felfedezése után***Oláh Edit**Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest*

A daganatos betegség-hajlam (öröklött rákhajlam) molekuláris alapjainak feltárása az utóbbi két évtized orvos-biológiai kutatásainak egyik legsikeresebb területe. Ennek eredményeként a ritka daganatszindrómák géneinek tesztelése évek óta a klinikai gyakorlat részét képezi. Az előadás – munkacsoportunk e területen végzett két évtizedes tevékenységén keresztül – bemutatja az utóbbi évek legjelentősebb nemzetközi kutatási eredményeit, a nagy genetikai rákkockázattal élők kiszűrésének új lehetőségeit és kihívásait (BRCA-Challenge 2014 – Global Alliance for Genomics & Health). Az emlőrák és a vastagbélrák szindrómák géneinek elemzése kapcsán bemutatásra kerül, hogy az új generációs szekvenálás (NGS) miként változtatja meg az Országos Onkológiai Intézetben 20 éve biztosított genetikai tesztek gyakorlatát, és a nagy genetikai kockázattal élők onkológiai szakellátását. Támogatások: KTIA-OTKA CK-80745, OTKA K-112228, Norvég Finanszírozási Mechanizmus HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9.

**(E2) A nem kódoló genom lehetséges szerepe az emlőrákra való örökletes hajlam kialakításában: mikroRNS-régiók vizsgálata újgenerációs szekvenálással***Papp János<sup>1</sup>, Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Gézsi András<sup>3</sup>, Antal Péter<sup>3</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest**<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen**<sup>3</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest*

Az emlőrák-hajlam genetikai háttere a jelentős nemzetközi erőfeszítések ellenére is nagyrészt még ismeretlen. Vizsgálataink arra irányultak, hogy a genetikai predispozíció jeleit mutató esetekben

meghatározzuk a mikroRNS-ek csíravonalas mutációs spektrumát. 58 férfi és 114 fiatal női emlőrákos esetben, ahol a korábbi genetikai tesztelés BRCA1/2 mutációt nem mutatott ki, ~1500 mikroRNS pre-miR régióját újgenerációs szekvenálással vizsgáltuk Agilent SureSelect-XT2 dúsítás után, Illumina HiScanSQ készüléken. A gyakori polimorfizmusok allélfrekvenciáinak kontroll populációkkal való összevetése alapján 12 mikroRNS polimorfizmusa mutatott figyelmet érdemlő eltérést, ezek egy részénél a tumorigenezisben betöltött módosító szerep irodalmi adatokból is ismert volt. A vizsgált régiókban meghatározott közel 1250 variáns jelentős része az adatbázisokban nem fordult elő, és az általunk vizsgált betegpopulációkban is kis gyakoriságúnak bizonyult. Nagy számban fordultak elő a pre-mikroRNS szekvenciákon belüli olyan eltérések, amelyek az érett mikroRNS régióját, sőt a mikroRNS specificitását leginkább befolyásoló *seed*-szekvenciát változtatták meg, és így a mikroRNS-ek célpontfelismerését is nagymértékben befolyásolhatják. A ritka variánsok esetében több prioritizálási lépés után végül 52 olyan variánst határoztunk meg, amelyeknél több különböző szoftver alkalmazásával elvégeztük az érintett miRNS-ek célpontpredikcióját, majd az így azonosított gének jelátviteli utakhoz kapcsolását. Az eredményeket összesítve azt láttuk, hogy a bioinformatikai módszerekkel előrejelzett célpontok szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő a génexpresszió szabályozási útvonalain, illetve a rák kialakulásával összekapcsolható más jelátviteli útvonalakon. Adataink arra mutatnak, hogy az emlőrák-hajlam genetikájában a nem kódoló genom, így a mikroRNS-ek örökletes mutációi is fontos szerepet játszhatnak, és ezen eltérések megismerése hozzájárulhat az örökletes emlőrák teljesebb megértéséhez. A kutatást a KTIA-OTKA CK-80745, OTKA K-112228, valamint a Norvég Finanszírozási Mechanizmus HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9 pályázatok támogatták.

**(E3) MikroRNS régiókban azonosított variánsokból felépülő, emlőrákra hajlamosító mintázatok keresése**

*Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Papp János<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Országos Onkológia Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

Az eset-kontroll vizsgálatok során szokásos eljárás az egyes variánsok tumor- és kontroll-csoportbeli gyakoriságának összehasonlítása szignifikáns különbségek keresése céljából. Munkánk során célul tűztük ki a fenti módszer variánsmintázatokra történő kiterjesztését. 120 nő emlőrákos beteg mintájában új-generációs szekvenálással meghatároztuk kb. 1500 miRNS génben azok pre-miR szakaszra eső csírvonalas variánsait. Az elméletileg lehetséges genotípus kombinációk listázásához az európai populációban 20-50% gyakorisággal előforduló 53 variánsból indultunk ki. Saját készítésű informatikai eszközök alkalmazásával generáltuk az összes, 3 variánst tartalmazó pozíciót magában foglaló kombináció esetében a 27 eltérő genotípust hordozó minták számát. Az adatok ugyanilyen jellegű feldolgozását elvégeztük az 1000 Genom Projekt európai kontingensét alkotó minták (g1k\_Eur, 379 minta) esetében is. A daganatos csoportban talált genotípus-mintázat gyakoriságokat összehasonlítottuk egyrészt az egyedi variánsok frekvenciája alapján számolt várható értékkel, másrészt a g1k\_Eur kontroll csoportéval. A statisztikai értékeléshez khi<sup>2</sup> és G próbákat, logisztikus regressziót, valamint OR (odds ratio) számítást alkalmaztunk. Azokat a szignifikánsnak bizonyuló mintázatokat, amelyeknek tagjai között fizikai közelségük miatti asszociáció volt megfigyelhető, az analízisből kizártuk. Sikeredt azonosítani olyan variánsmintázatokat, amelyek az egyedi variánsok frekvenciái alapján várhatónál szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordultak elő a tumoros csoportban. Ugyancsak találtunk néhány olyan mintázatot, amelyek esetében az alternatív allélok számának növekedése (0-6) arányosan növelte az OR-t. Eredményeink azt mutatják, hogy a daganatok kialakulásában nagy és kis penetranciájú egyedi variánsok mellett szerepet játszhatnak olyan két, három vagy több variánsból álló mintázatok is, amelyek egyedi komponensei önállóan hatástalannak tűnnek. Az általunk kialakított informatikai eszközök alkalmasak ilyen mintázatok egyszerű és gyors azonosítására. A kutatásokat támogatta: KTIA-OTKA CK-80745, OTKA K-112228.

**(E4) Myeloproliferatív neopláziák molekuláris genetikai háttere**

*Tordai Attila<sup>1</sup>, Krähling Tünde<sup>1</sup>, Balassa Katalin<sup>1</sup>, Koszarska Magdalena<sup>1</sup>, Bors András<sup>1</sup>, Halm Gabriella<sup>2</sup>, Bártai Árpád<sup>2</sup>, Dolgos János<sup>2</sup>, Csomor Judit<sup>2</sup>, Sipos Andrea<sup>2</sup>, Masszi Tamás<sup>2</sup>, Andrikovics Hajnalka<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest, <sup>2</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest.

**Bevezetés:** A *BCR-ABL1* negatív myeloproliferatív neopláziák (MPN) genetikai hátterében a 2. típusú Janus kináz (*JAK2*) gén V617F pontmutációját, a calreticulin (*CALR*) gén deléció/inszerciós mutációit, valamint a trombopoietin receptor (*MPL*) gén pontmutációit azonosították. Munkánk célja egy kombinált molekuláris genetikai módszeregyüttes alkalmazása, amely segítségével meghatározzuk az MPN-ben szenvedő betegcsoportunkban a betegséget okozó (driver) mutációkat.

**Módszer:** Az allél specifikus PCR (*JAK2* V617F minőségi meghatározása), a valós idejű PCR TaqMan szondával (*JAK2* V617F mennyiségi meghatározása), a nagy felbontású olvadási görbe analízis (*MPL* mutációk), a fragmens analízis és a Sanger-szekvenálás (*CALR* mutációk) módszerek kombinációit alkalmazva 222 polycythemia verában (PV), 283 esszenciális thrombocytaemiában (ET) és 98 primer myelofibroszisban (PMF) szenvedő beteget tanulmányoztunk.

**Eredmények:** PV-ben minden beteg hordozta a *JAK2* V617F mutációt. ET-ben 51,9%-ban (n=147) *JAK2* V617F, 34,4%-ban (n=97) *CALR* és 3,2%-ban (n=9) *MPL* mutációt találtunk, míg a betegek 10,6%-a (n=30) a fenti mutációk egyikét sem hordozta (triplán negatívak). Hasonló eloszlást tapasztaltunk PMF-ben: 57,1% *JAK2* V617F+ (n=56), 24,5% *CALR*+ (n=24), 7,1% *MPL*+ (n=7), 11,2% pedig triplán negatív (n=11) beteggel. A *CALR*+ és a *JAK2* V617F+ ET-betegeket összevetve azt tapasztaltuk, hogy a *CALR*+ betegek a diagnóziskor fiatalabban, magasabb a trombocyták számuk, alacsonyabb a hemoglobin szintjük és a fehérvérsejt számuk. Vénás trombozisz gyakrabban fordult elő a *JAK2* V617F+ ET-ben mint *CALR*-pozitivitás esetén.

**Következtetés:** Megállapítható, hogy a *CALR* gént érintő, nemrégiben felfedezett deléció/inszerciós mutációk révén már az MPN-ben szenvedő betegek közel 90%-ánál határozható meg a betegséget okozó genetikai eltérés. A *CALR*+ MPN betegek a klinikai képet tekintve egy jól elkülöníthető csoportot alkotnak.



**(E5) Túl a BRCA1 és BRCA2 géneken: génpanellel a pontosabb kockázatbecslésért**

*Árvai Kristóf<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>, Horváth Péter<sup>2</sup>, Kövesdi Andrea<sup>1</sup>, Dank Magdolna<sup>2</sup>, Tobiás Bálint<sup>1</sup>, Kirschner Gyöngyi<sup>2</sup>, Takács István<sup>2</sup> és Lakatos Péter András<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> PentaCore Laboratórium, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Az emlőrákos megbetegedések 10%-a mögött nagy áthatoló képességű örökletes mutációk húzódnak meg, melyek legtöbbször a jól ismert BRCA1 és BRCA2 géneken találhatók. Ma azonban már számos további gént is sikerült azonosítani, mely hasonló mértékű kockázatnövekedést okozhat.

**Célkitűzés:** A legkorszerűbb újgenerációs-szekvenálási technika alkalmazásával egy olyan génpanel összeállítása, mely egyidejűleg vizsgálja a már ismert hajlamosító gének kódoló szakaszait, mely lehetővé teszi a magasabb kockázatú páciensek biztos azonosítását.

**Anyag és módszer:** Perifériális vérből történő DNS kivonást követően oligonukleotid próbákkal kihalásztuk az alábbi gének kódoló szakaszait jelentő DNS szakaszokat: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, DIRAS3, ERBB2, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, STK11, TP53; melyekből DNS könyvtárat készítettünk és újgenerációs félvezető alapú szekvenálásnak vetettük alá.

**Eredmények:** A hazai populációban gyakrabban (BRCA1 300T>G, BRCA2 6174delT) és ritkábban előforduló (BRCA1 2706delG) BRCA génmutációk mellett azonosítottunk fokozott kockázatú pácienseket is, akik a CHEK2, (c.470T>C) PALB2 (c.658delA), ATM (c.6154G>A), NBN (c.643C>T) géneikben hordoztak hajlamosító mutációkat.

**Következtetések:** A korszerű technológia alkalmazása lehetővé teszi a ma már egyértelműen poligénnek tartott fokozott daganatkialakulási kockázat gyors és pontos felmérését, az ilyen genetikai hajlamosító tényezőket hordozó emberek azonosítását és a korszerű daganatprevenációt.

**(E6) Mikro-RNS profil vizsgálata akut leukémiában szenvedő felnőtt betegeken és kontroll sejtvonalakon**

*Gaál Zsuzsanna<sup>1</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Rejtő László<sup>3</sup>, Oláh Éva<sup>1</sup>*

*Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézet<sup>1</sup>, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet<sup>2</sup>, Belgyógyászati Intézet<sup>3</sup>*

A nemkódoló RNS-ek közé tartozó mikro-RNS-ek a hemopoézis szabályozása mellett a vérképzőrendszeri malignus betegségek kialakulásában is igazoltan szerepet játszanak. Klinikumban történő hasznosításukat nagyfokú stabilitásuk, valamint betegség-, stádium-, és differenciációs-specifikus expressziós mintázatuk teszi lehetővé, melynek vizsgálata a differenciáldiagnosztika, a prognózis és a kemorezisztencia előrejelzésének területén egyaránt alkalmazható.

Munkánk során egy család (1000 Genom Projekt, LCL CEU 1459, Coriell Institute) három generációjának egészséges tagjaitól származó, Epstein-Barr vírussal immortalizált limfoblasztokban, valamint akut mieloid- és hajlas sejtes leukémiában szenvedő felnőtt betegek csontvelő mintáiban határoztuk meg különböző mikro-RNS-ek expressziós szintjét. A vizsgált mikro-RNS panelben 2-2, a diagnózis megerősítésében és a prognózis előrejelzésében hasznosítható mikro-RNS szerepel. Utóbbiak közül egy onkogén, egy pedig tumorsuppresszor tulajdonságú. A csontvelő mintákból a mononukleáris sejtfrakciót a mintavétel napján, Ficoll gradiens centrifugálással különítettük el. A teljes RNS-frakció izolálását és a reverz transzkripciót követően az átírt cDNS-ből a mikro-RNS-ek expressziós szintjét qPCR segítségével határoztuk meg.

Célkitűzésünk a betegek mintáiban mért expressziós szintek összevetése volt a kontroll egyedekével, illetve a diagnózis idején rögzített klinikai adatokkal.

Akut leukémiás betegeken kapott előzetes eredményeink összefüggést jeleznek a prognosztikai értékű genetikai és hematológiai adatokkal. Hajlas sejtes leukémiában a MAPK-út vonal fehérjéinek szabályozásáért felelős mikro-RNS-ek megváltozott expressziós szintjét észleltük. Az egészséges kontrollokban mért értékeket a rokonsági fok tükrében egymással is összehasonlítottuk, és családfán ábrázoltuk.

Jövőbeli terveink között szerepel a mikro-RNS panel bővítése, és az expressziós szintek összevetése a körlefolyás későbbi szakaszainak klinikai adataival, utánkötéses vizsgálat során. A mikro-RNS profil vizsgálata hozzájárulhat az akut leukémia prognosztikai stratifikációjának pontosításához, és ezáltal az

onkohematológiai betegségek egyre inkább egyénre szabott kezelésének megvalósulásához.

### (E7) Aszparagináz-allergia genetikai hátterének vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukémia esetén

*Kutszegi Nóra<sup>1</sup>, Félné Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Nagy Viktória<sup>2</sup>, Sági Judit<sup>1</sup>, Csordás Katalin<sup>2</sup>, Gábor Mita<sup>3</sup>, Jakab Zsuzsanna<sup>2</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Szalai Csaba<sup>1,4</sup>, Kovács Gábor<sup>2</sup>, Erdélyi Dániel<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>3</sup>Gyermekgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged, <sup>4</sup>Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

Az akut limfoid leukémiás (ALL-es) gyermekek kezelésében használt aszparagináz egyik lehetséges mellékhatása a túlérzékenységi reakció. Kialakulása nemcsak azonnali módon veszélyeztetheti a beteg életét, hanem a kezelés hosszú távú eredményességét is befolyásolhatja. Hazánkban a jelenlegi terápiának megfelelően a gyermekek első vonalban *Escherichia coli* baktériumból származó natív készítményt kapnak. Munkánk során 2 jelölt gén, a *GRIA1*, illetve a *GALNT10* 20 egy pontos nukleotid-polimorfizmusa (SNP-je) és az allergiás reakció kialakulása közötti összefüggést vizsgáltuk.

Vizsgálatunkba 9 magyarországi hematológiai központból 500 gyermekkori ALL-es beteget vontunk be, akiket az ALL BFM (90 és 95), illetve az ALL-IC BFM (2002 és 2009) protokollok valamelyike szerint kezeltek. A túlérzékenységi reakcióra vonatkozó adatokat retrospektíven gyűjtöttük ki. A genotípusokat KASP™ (Kompetitív allélspecifikus PCR, LGC Genomics) módszerrel 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems®, Life Technologies) segítségével határoztuk meg. A statisztikai analízist multifaktoriális bináris logisztikus regressziós modellt alkalmazva IBM® SPSS® Statistics 20 program használatával végeztük el.

Szignifikáns összefüggést találtunk a *GRIA1* rs2055083 polimorfizmusa és az allergiás reakció kialakulása között. A CC genotípusú betegek esélye a túlérzékenységi reakció kialakulására 2,35-szöröse nőtt a többi genotípusba tartozókéhoz képest ( $p=0,003$ ,  $OR=2,35$ , 95% CI: 1,33-4,13).

Eredményeink hozzájárulhatnak olyan genetikai markerek azonosításához, amelyek segítségével lehetővé válik az aszparagináz-allergiára fokozott kockázattal rendelkező betegek kiszűrése. A *GRIA1* intron

régiójában található rs2055083 polimorfizmus szerepének tisztázásához azonban még további vizsgálatok szükségesek.

### (E8) A $\gamma$ -sugárzás okozta genetikai instabilitás vizsgálata eltérő sugárérzékenyséű fibroblasztokban

*Hegyesi Hargita<sup>1,2</sup> Schilling –Tóth Boglárka<sup>1</sup>, Sándor Nikolett<sup>1</sup>, Léner Violetta<sup>1,2</sup>, Sáfrány Géza<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató, Budapest Morfológiai és Fiziológiai Tanszék Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Budapest

**Célkitűzés:** Ismert, hogy az ionizáló sugárzás a teljes génállományra kiterjedő instabilitást okoz, ami generációkon keresztül fennmarad. Egyre több olyan adat áll rendelkezésre, hogy a genomális DNS károsodáson kívül a mitokondriumoknak, sugárzásra kialakult sérülése is fontos szerepet játszik a sejt későbbi mutációinak halmozásában. Kísérleteinkben különböző sugárérzékenyséű sejtekben összehasonlítottuk a mitokondriális DNS károsodás dóziszfüggését, az ún. szomszéd hatást, valamint követtük, hogy mennyi időn keresztül marad meg a sugárzás indukált mutáció a sejtekben.

**Anyag és módszer:** Munkánk során humán fibroblasztokkal dolgoztunk, sugárérzékeny és rezisztens sejt kultúrákat hasonlítottunk össze, primer és immortalizált tenyészeteket is használtunk. A sejtekben a mitokondrium ún. „Common Delécióját” (CD) vizsgáltuk valós idejű PCR-rel. Egyrészt a kis dózisokat (10-100 mGy), másodsorban a szomszéd (bystander) hatást, és végül hosszú idejű követéssel a késői generációkban kialakuló genetikai instabilitást vizsgáltuk.

**Eredmények:** A besugárzott és bystander sejtekben is kimutatható a CD emelkedett előfordulása már kis dózisoknál is. Dóziszfüggő akkumuláció figyelhető meg 100 mGy felett. Kutatásunk során összehasonlítottuk a sugárérzékeny és rezisztens sejt vonalakat, és megállapítottuk, hogy a bystander sejtek sugárérzékenysége nem állt összefüggésben a sugárzás okozta mitokondriális deléció előfordulási gyakoriságával. Direkt besugárzásnál azonban a sugárérzékeny sejtekben nagyobb volt a relatív CD mennyiség. Hosszú idejű követésnél a sugárérzékeny és rezisztens sejt vonal között szignifikáns különbséget találtunk a mutáció fennmaradásában is.

**Következtetések:** A CD felhalmozódása, a szomszéd hatás-, illetve a késői genetikai instabilitás kiala-

kulásának is érzékeny markere. Különbséget mutatunk ki a sugárérzékeny és rezisztens sejtvonalakban korai és késői hatásban. Nem találtunk összefüggést a bystander sejtekben kialakuló sugárzás indukált CD akkumuláció és a sugárérzékenység között.

### (E9) Az új generációs szekvenálás szerepe az endokrin rendszert érintő daganatok genetikai vizsgálatában-saját tapasztalatok

*Patócs Attila<sup>1,2</sup>, Likó István<sup>3</sup>, Darvasi Ottó<sup>4</sup>, Pongor Lőrinc<sup>1</sup>, Tóth Miklós<sup>5</sup>, Szücs Nikolette<sup>5</sup>, Gláz Edit<sup>5</sup>, Igaz Péter<sup>5</sup> és Rác Károly<sup>4,5</sup>*

<sup>1</sup>MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest, <sup>2</sup>Bionikai Innovációs Központ, SE-PPTE, Budapest, <sup>3</sup>Richter Gedeon Nyrt, Budapest, <sup>4</sup>MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, <sup>5</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** a molekuláris biológiai módszerek rohamos fejlődése lehetővé teszi a teljes genom vizsgálatát viszonylag rövid idő alatt. Ugyanakkor, a mérések során keletkező adat mennyiség és genetikai információ helyes, a klinikai gyakorlatban is használható átadása során számos nehézséggel találkozunk. Az endokrin rendszer vizsgálatában mindezidáig a teljes genomot célzó szekvenálásokkal új, betegség-okozó eltéréseket azonosítottak, valamint a daganatok patogenetikai hátteréről kaptunk új eredményeket.

**Céltűzés:** familiáris pheochromocytóma/paragangliómás családban exom szekvenálással beazonosítani a fenotípus heterogenitásáért felelős genetikai eltéréseket.

**Betegek és módszerek:** egy *SDHB* csírasejtes mutációt hordozó család három tagjában végeztünk exom szekvenálást és bioinformatikai adatfeldolgozást. Átlagosan, genomként kb. 3,2 Gb adatot elemeztünk az ingyenesen elérhető GATK algoritmusokkal, követve a Broad Institute ajánlását. A read illesztést a Burrows-Wheeler Aligner (BWA)-el, a VCF file elemzését a SnPEff algoritlussal végeztük el. A Pheo/PGL szindrómáért felelős géneket (összesen 5) Sanger szekvenálással is vizsgáltuk.

**Eredmények:** A három családtagban összesen 63497 eltérés került beazonosításra. A patogenetikai jelentőség tisztázásához különböző szűréseket végeztünk. Kihagyva az rs szám nélkülieket (2567) a readek minőségét, a szinomin (2257) és az intron vagy intergenikus eltéréseket összesen 744 potenciális módo-

sító génvariáns maradt. 15 olyan eltérés igazolódott, amelyek korai STOP kodont eredményeznek, de egy sem teljesítette a betegség-okozás kritériumát. A Sanger szekvenálással beazonosított eltéréseket az exom szekvenálás megtalálta, jó minőségben, jó lefedettséggel. Egy másik szűrési algoritlussal az rs számmal rendelkező eltéréseket vizsgáltuk a MAF alapján. Összesen 1023 eltérés allélgyakorisága <1%.

**Megbeszélés:** az exom szekvenálás alkalmas a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre, de elsősorban a már korábban beazonosított gének vizsgálatára jön szóba. Új, betegség-okozó vagy fenotípust módosító eltérés igazolásához szigorú statisztikai módszerek szükségesek.

### (E10) Illumina szekvenálás – What is „Next”?

*Kokeny Szabolcs,*

*Illumina Inc, Cambridge, UK*

A Humán Genom Projekt lévén számos cég látott lehetőséget, a Sanger-módszert jellemző limitációk kiküszöbölésével, új generációs szekvenáló rendszerek kifejlesztésében. Az egyre gyorsabb, olcsóbb és pontosabb módszerek több és több ismeretet szolgáltatnak, ennek eredményeképpen az elmúlt 5 évben e technológiák, kifejlesztett alkalmazások új reformkort hoztak a genetikai, genomikai vizsgálatokban.

Ettől az évtől az Illumina két új készülékkel és számos új alkalmazással indult el az orvosi klinikai vizsgálatok, tesztek és a genetikai diagnosztika irányába. A NextSeq500 az első *benchtop* készülék, amely alkalmas egy teljes emberi genom megszekvenálására egyetlen futásban, képes 16 teljes humán exom szekvenálására, 20 teljes transzkriptom, maximum 96 minta *targeted* szekvenálása/panelek futtatására valamint a legújabb nem-invazív prenatális diagnosztika (anyai vérből történő magzati genom elváltozások vizsgálata) is elérhető lesz a következő hónapokban. A bioinformatikai analízisek tekintetében a BaseSpace és a BaseSpace Onsite nyújt segítséget az Illumina rendszerek alkalmazóinak az adatok analizálásának, tárolásának és megosztásának biztosításával.

HiSeq X Ten „csomag” a világon egyedülállóan és elsőként képes a teljes emberi genom DNS állományának leolvasására, megvalósítva ezzel a régóta várt 1.000 amerikai dolláros árra vonatkozó álomhatárt. A populáció-szintű szekvenálás megteremti a lehetőséget, hogy évente több tízezer minta a lehető legjobb

minőségű – SBS szekvenálási technológia alapú – átfogó genetikai katalógusának elkészítésére, melyben a genetikai variációk teljes tárházát megkaphatjuk mind a kódoló, mind pedig a nem-kódoló régiókban.

Készülékeink számának rohamos növekedése a biológiai/orvos-biológiai kutatásokat és a (közel)jövő orvostudományát, a betegségek diagnosztikáját, a gyógyszerfejlesztést is alapvetően meg fogja változtatni. Ez a jelen, amely a személyre szabott orvostudomány, diagnosztika és terápia útja a jövőbe. Mi következik ezután?

## CITOGENETIKA

**(E11) Hol tartunk a hazai array-CGH molekuláris citogenetikai vizsgálatok területén?**

*Karcagi Veronika<sup>1</sup>; Pikó Henriett<sup>1</sup>; Haltrich Irén<sup>2</sup>; Tihanyi Mariann<sup>3</sup>; Beke Artúr<sup>4</sup>; Horváth Emese<sup>5</sup>; Tímár László<sup>6</sup>; Szakszon Katalin<sup>7</sup>; Fekete György<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>3</sup>Zala Megyei Kórház, Genetikai Laboratórium, Zalaegerszeg, <sup>4</sup>SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>5</sup>Orvos Genetika Intézet, Genetikai Tanácsadás, Szeged, <sup>6</sup>Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Genetikai Tanácsadó, Budapest, <sup>7</sup>DEOEC, Gyermekklinika, Debrecen*

A citogenetika a kromoszómák számbeli és szerkezeti változásait és ezek a fenotípusra gyakorolt hatását vizsgálja. A klasszikus citogenetikai sávozási technikákat régóta rutinszerűen alkalmazzák diagnosztikai célokra. Az új molekuláris citogenetikai vizsgálati módszerek megjelenésével, mint pl. FISH és array-CGH (aCGH) technika lehetővé vált a kisebb kromoszómális eltérések detektálása is, amely a nagyobb felbontóképességnek köszönhető. A klasszikus és az új molekuláris citogenetikai módszereket elsősorban a fejlődési elmaradás és az intellektuális problémákkal járó kórképek, valamint a veleszületett rendellenességek diagnosztizálására alkalmazzák postnatalisan. A prenatális diagnosztikában a kromoszómák számbeli ill. nagyobb szerkezeti eltéréseivel járó rendellenességek detektálására, valamint ismert szindrómák vizsgálatára alkalmazzák a fent említett módszereket. Klinikusokkal, szindromatológusokkal kialakított országos együttműködésünk fő célkitűzése olyan molekuláris citogenetikai vizsgálati panel alkalmazása, amellyel azok az esetek is feltérképezésre kerülhetnek, amelyek a hagyományos citogenetikai vizsgálati módszerekkel nem detektálhatóak. Az array-CGH technika alkalmazásával egyszerre több száz szindróma és betegség vizsgálható és ezzel csökkenthető a citogenetikai vizsgálatok költsége, az analízisek átfutási ideje pedig rövidül. Lehetőség nyílik továbbá új szindrómák és géndefektusok igazolására is, amelyek ritka vagy atípusos fenotípussal járhatnak. A módszer egyetlen hátránya, hogy nem azonosíthatóak a kiegyensúlyozott transzlokációk, inverziók. A

módszer előnyeire alapozva végeztünk el eddig összesen 37 esetben citogenetikai aCGH analízist, amelyből 10 esetben igazoltunk egy adott kópiaszám változással járó szindróma meglétét. A többi 27 esetben több CNV-t is detektáltunk, amelyek bizonyos esetekben együttesen alakították ki a patogén fenotípust, míg más esetekben további analízisek szükségesek a kapott CNV-k és az adott klinikai kórkép közötti összefüggések feltárásához. A array CGH eredmények validálása FISH technikával történt, a szindrómák elemzése folyamatban van.

**(E12) Array komparatív genomialis hibridizáció alkalmazása a 17-es és 22-es kromoszómák LCR régió mediált kópiaszám változásainak vizsgálatára**

*Haltrich Irén<sup>1</sup>, Pikó Henriett<sup>2</sup>, Kiss Eszter<sup>1</sup>, Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Tímár László<sup>3</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Fekete György<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály Budapest., <sup>3</sup>OGYEI, Genetikai Tanácsadó, Budapest*

*Célkitűzés:* A genetikai betegségekkel összefüggő instabil kromoszóma régióik közül legismertebbek az alacsony-kópiaszámú ismétlődések (LCR, low-copy repeat), melyek hibás párba rendeződésre, úgynevezett "nem-allélikus homolog rekombinációra" és ezáltal különböző típusú kromoszóma átrendeződésekre hajlamosítanak. A szerzők a 22-es és a 17-es kromoszómák kópiaszám változásainak (CNV) klinikai összefüggéseit tanulmányozták.

*Anyag és módszer:* Harminc diszomorfias, különböző súlyosságú testi és szellemi fogyatékossgal született gyermek G-sávós kariotípus, array komparatív genomialis hibridizáció (a-CGH) valamint FISH vizsgálatát végeztük el, ennek eredményeit dolgoztuk fel.

*Eredmények:* 16 beteg esetében azonosítottunk 22-es és 17-es kromoszómákkal összefüggő kópiaszám változásokat. Az átrendeződések töréspontjai minden esetben megegyeztek az LCR régiókkal. A CNV egy része nemrég leírt CNV volt, mint pl. a del/dup 17q21.31. Azonosítottunk ≈50-500 kb nagyságú CNV-kat, melyek ismert deléció/duplikációs szindróma kritikus

régiójával voltak határosak (22q.11.2; 17p11.2) és a betegek fenotípus jegyei részben átfedték a szindrómára jellemző tüneteket. Néhány ismert, de G-sávós kariotipizálással nem azonosítható szindrómát (pl. Cat-eye-, Emanuel-, Miller-Dieker-szindróma) is diagnosztizáltunk a töréspontok pontos behatárolásával. Detektáltunk nem-polimorf régiókba eső ismeretlen eltéréseket is, melyek potenciálisan kóros változásnak tekinthetők. Az ismert polimorf régiók CNV-ait nem vettük figyelembe.

**Következtetések:** Vizsgálati eredményeink azt hangsúlyozzák, hogy az a-CGH hatékony technikai eszköz a testi és szellemi fogyatékossgal született gyermekek esetében a szubmikroszkópikus CNV-ok feltárásában, a kóros fenotípussal összefüggő gének feltérképezésében.

### (E13) X kromoszóma deléciók és duplikációk kimutatása multiplex fejlődési rendellenességek hátterében

*Pikó Henriett<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>2</sup>, Beke Artúr<sup>3</sup>, Patócs Attila<sup>4</sup>, Fekete György<sup>2</sup>, Karcagi Veronika<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>3</sup>SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>SE II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Az emberi genomot nagyfokú változottság jellemzi, amely az előforduló ismétlődő elemek meglétének is köszönhető. Az ismétlődő elemek egyik specifikus fajtája a kópia szám variációk (CNV), amelyek 10-5000 Kb méretű, különböző számban ismétlődő szekvenciák. Ezek közül számos patogén eredetű és súlyos klinikai kórképet eredményez.

**Célkitűzés:** Az array-CGH technikával lehetőség nyílik a kiegyensúlyozatlan genomiális számbeli eltérés detektálására, mint pl. deléciók, duplikációk és aneuploidiak. Célunk ennek a molekuláris vizsgálati módszernek a bevezetése volt, amellyel gyors, pontos és megbízható eredmény adható az X kromoszóma eredetű kórképekben.

**Anyag és módszer:** A molekuláris citogenetikai vizsgálatokat komparatív genomiális hibridizációs (CGH) analízissel végeztük Roche NimbleGen rendszerrel (CGX array).

**Eredmények:** Az array-CGH analízissel vizsgált öt beteg mintájában (három fiú és két női minta) minden esetben igazoltuk az X kromoszóma defektusát, amely szorosan korrelált a klinikai kórképpel. Az előzetes

GTG sávozással három esetben már detektálható volt az X kromoszóma eredetű rendellenesség, így ezekben az esetekben az array-CGH technikával pontosítottuk a töréspontokat és tisztáztuk a X kromoszóma eltéréseket. A másik két esetben az array-CGH vizsgálattal azonosítottuk a patogén CNV meglétét és az így kapott eredményt FISH és MLPA vizsgálati módszerekkel erősítettük meg.

**Következtetések:** Az elvégzett CGX array tapasztalati alapján egyértelmű, hogy az array-CGH technika ígéretes technikai megoldás a látható és szubmikroszkópikus kromoszóma eltérések detektálásában és gyors segítséget nyújthat a fejlődési rendellenességek azonosításában, genetikai hátterük tisztázásában.

### (E14) Array CGH módszerrel detektált 9q22.3-33.1 deléció corpus callosum hypoplasia és thymus aszimmetria hátterében

*Czakó Márta<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1,2</sup>, Komlósi Katalin<sup>1,2</sup>, Kisfali Péter<sup>1,2</sup>, Kosztolányi György<sup>1,2</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai Kutatóközpont

A 9-es kromoszóma hosszú karjának interstitialis deléciója különféle daganattípusok esetében jellemző, congenitalis eset azonban ritkán fordul elő a szakirodalomban. A szerzők egy veleszületett multiplex anomáliákkal, izomhipotóniával és jellegzetes arcvonásokkal rendelkező gyermeket kívánnak bemutatni, akinél a tünetek elsősorban kromoszómális kórképgyanúját vetették fel. Az elvégzett vizsgálatok közül a nagyfelbontású array CGH vizsgálat egy *de novo* 15,8 Mb interstitialis deléciót tárt fel a 9-es hosszú karon (ch9:102,589,027-118,400,548x1). A genotípus-fenotípus elemzés során világossá vált, hogy a klinikai képben több olyan tünet is szerepel, amelyek a hasonló publikált esetekre nem jellemzőek, ú.m. szívfejlődési rendellenesség (patent foramen ovale és vitium), agyi malformáció (corpus callosum hypoplasia), valamint számos minor anomália. Ezeken túl sajátos tünetként fokozott izzadákonyságot, valamint gyakori elalvást is megfigyeltünk a betegünkénél. A deletált szakaszba eső gének közül az *NR4A3* és a *CTR1* szerepe vehető fel az agyi malformáció kialakulásával kapcsolatban. Két további gén (*CTNNAL1* és *RAD23*) a DNS repairben és sejtciklus regulációban betöltött szerepe révén lehetséges lehet a növekedési elmaradásért és a dysmorfhiás

arcvonások kialakulásáért, amelyek jellegzetesek 9q deléció betegekben. A szívfejlődési rendellenességgel a *TNC* gén, az izomhipotóniával a *MUSK* gén hozható kapcsolatba. Irodalmi adatok alapján a *KLF4* haploinsufficienciáját emeltük ki a fokozott izzadákonyság hátterében. A szerzők részletes klinikai leírás mellett a deléció által érintett gének szerepét is bemutatják.

#### (E15) Kleefstra szindróma klasszikus fenotípussal és társuló tünetekkel: két betegünk ismertetése

*Hadzsiev Kinga*<sup>1,2</sup>, *Komlósi Katalin*<sup>1,2</sup>, *Czakó Márta*<sup>1,2</sup>, *Duga Balázs*<sup>1,2</sup>, *Szalai Renáta*<sup>1,2</sup>, *Sümei Katalin*<sup>1,2</sup>, *Kosztolányi György*<sup>4</sup>, *Melegh Béla*<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Orvosi Genetikai Intézet, KK, PTE, Pécs., <sup>2</sup>Szentágotthai Kutató Központ, PTE, Pécs

**Célkitűzés:** A Kleefstra szindróma (OMIM 610253) (KS), más néven 9q szubtelomerikus deléció szindróma egy ritka genetikai rendellenesség. A pontos incidenciája egyelőre nem ismert, a szubtelomerikus FISH, majd később az aCGH vizsgálatok elterjedésének köszönhetően egyre több beteg kerül felismerésre. A fenotípusos jellegzetességek közül a fejlődésbeli késés/mentális retardáció, a jellegzetes arcdizmorfia - brahi(mikro)kefália, szokatlan formájú szemöldök, lapos arc, hipertelorizmus, rövid orr előre tekintő orrnyílással, vaskos alsó ajak, nyitott száj nagy nyelvvel - és az izomhipotónia minden betegben észlelhető. Egyéb társuló tünetek, mint a szívfejlődési rendellenesség, rekuráló infekciók, genitális/vese rendellenesség, halláskárosodás traheo/bronhomalácia, a betegek különböző százalékában észlelhetők. Az epilepszia és pszichiátriai tünetek gyakori és fontos társuló szimptomák. A betegek nagy részében 9q34.3 régió szubmikroszkópikus deléciója áll. Beteg és módszer: Előadásunkban két Kleefstra szindrómás betegünket mutatjuk be. Egyikük a szindróma klasszikus képét mutatja, azonban másik betegünk ezek mellett egy új tünetet - abnormális antiepileptikus gyógyszer metabolizmust - mutatott. A diagnózist egy esetben szubtelomerikus FISH vizsgálattal, másik betegünkénél a szubtelomerikus FISH után elvégzett aCGH vizsgálattal támasztottuk alá.

**Következtetés:** betegeink kórtörténetének és a diagnózis felállításának bemutatásával ismertetni szeretnénk egy ritka szindróma diagnosztizálásának hátterében alkalmazott új generációs molekuláris citogenetikai módszerek szerepét.

#### (E16) Array CGH technika alkalmazása a korai petefészek-kimerülés (POF/POI) vizsgálatára

*Beke Artúr*<sup>4</sup>, *Piko Henriett*<sup>2</sup>, *Haltrich Irén*<sup>3</sup>, *Csomor Judit*<sup>4</sup>, *Nagy Bálint*<sup>1</sup>, *Matolcsy András*<sup>4</sup>, *Fekete György*<sup>3</sup>, *Rigó János Jr.*<sup>1</sup>, *Karcagi Veronika*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>- Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>- Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetika és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>3</sup>-Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>-Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

**Célkitűzések:** Korai petefészek-kimerülés (POF/POI) betegség érintettségének hátterében az X kromoszóma rendellenességek is állhatnak, amelyek közül az X kromoszómát érintő defektusok a leggyakoribbak (X/autoszóma transzlokáció vagy X kromoszóma deléció). Célul tűztük ki olyan vizsgálati protokoll kialakítását a POF/POI betegek részére, amellyel lehetőség nyílik a X kromoszómát érintő deléciók méretének pontos meghatározására.

**Anyag és módszer:** A korai petefészek-kimerülés (POF/POI) hátterében álló X kromoszóma deléció vizsgálatára a FISH vizsgálatot és hagyományos citogenetikai vizsgálatot végeztünk. A töréspontok pontos vizsgálata érdekében - a kórkép esetén Magyarországon először - speciális molekuláris citogenetikai vizsgálati módszert az arrayCGH technikát alkalmaztuk.

**Eredmények:** A korai petefészek-kimerülés hátterében előforduló X kromoszóma deléciók vizsgálatra hagyományos kariotipizálást, FISH vizsgálatot alkalmaztunk. A kariotipizálás során mozaik kariotípust igazoltunk: mos46,X,del(X)(q21)[25]/45,X[5]. A sejtek egy részében (25%-ban) X-monoszómia, 75%-ban pedig az X kromoszóma hosszú karjának deléciója volt kimutatható (Xq21.31-q28). A teljes X kromoszóma festéses FISH próba nem fedett fel X kromoszóma kiegyensúlyozott transzlokációt, azonosított egy normál és egy kisebb méretű X kromoszómát a sejtek 88%-ban, és egy normál méretű X kromoszómát a sejtek 12%-ban. Az alkalmazott arrayCGH technikával kimutattunk egy 67,355 Mb méretű deléciót az X kromoszómán, amely kapcsolatba hozható a POF/POI fenotípussal. Azonosítottuk a töréspontok pontos helyét ChrX:87842016-155255380 (ChrX q21.31-Q28). Ebben a régióban 10 gén helyezkedik el, amelyek korábbi tanulmányok alapján kapcsolatba hozhatók a POF/POI fenotípussal (POF1B, BHLHB9, DACH2, DIAPH2, FMR1, FMR2, XPNPEP2, PGRMC1, CENP1, BCORL1).

**Következtetések:** Az arrayCGH technikával kimutattunk egy 67,355 Mb méretű deléciót az X kromoszómán, amely kapcsolatba hozható a PO/POI fenotípussal. Arra a következtetésre jutottunk, hogy az arrayCGH technikával hatékonyan tudjuk felderíteni és feltérképezni az Xq régió pontos deléciós töréspontjait.

**(E17) Csontvelőből szeparált plazmasejteken végzett interfázisú fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) vizsgálatok myeloma multiplexben**

*Ujfalusi Anikó, Bessenyei Beáta, Hevessy Zsuzsanna, Kárai Bettina, Szánthó Eszter, Ivády Gergely, Kappel-mayer János*  
*Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen*

A myeloma mutiplex (MM) monoklonális plazmasejt szaporulattal járó, klinikailag és genetikailag is heterogén malignus megbetegedés. A patogenezisért felelős kromoszóma eltérések kifejezett prognosztikai értékkel bírnak. A kromoszóma aberrációk citogenetikai vizsgálattal az esetek kb. 40%-ában mutathatók ki, a myeloma sejtek alacsony *in vitro* proliferációs aktivitása miatt. Az interfázisú sejteken végzett FISH vizsgálat nem igényel osztódó sejteket, így alkalmas a kóros plazmasejtek genetikai eltéréseinek kimutatására. A módszer szenzitivitása tovább növelhető, ha a vizsgálatot szeparálással dúsított plazmasejteken végezzük.

**Célkitűzés:** munkánk célja prognosztikailag fontos kromoszóma eltérések kimutatása volt interfázisú FISH módszerrel MM betegek csontvelő mintáiból szeparált plazmasejteken.

**Anyag és módszer:** 18 beteg (14 *de novo*, 4 relapszus) csontvelő mintájából történt plazmasejt dúsítás MACS (Magnetic Cell Sorting) CD138 MicroBeads alkalmazásával. Flow cytometriai analízissel ellenőriztük a dúsítás hatékonyságát. A FISH vizsgálat során az alábbi próbákat alkalmaztuk: XJ DLEU/LAMP, ATM/P53, FGFR3/IGH (Metasystems), LSI IGH/MAF, LSI 1p32/1q21 (Abbott).

**Eredmények:** a CD138 MACS szeparálás hatékony módszernek bizonyult, a plazmasejt dúsítás mértéke 1,6-63 között változott. FISH módszerrel 14/18 beteg mintáján mutattunk ki egy vagy több genetikai eltérést. Leggyakoribb aberráció a -13/del(13q) volt (n=9), ezt követte a del(MAF) (n=6), >2 ATM szignál (n=6), >2 TP53 szignál (n=4), del(IGH) (n=3), >2 FGFR3 szignál

(n=2). Specifikus transzlokáció, t(4;14) és t(14;16), egy-egy esetben fordult elő. A 4 relapszust mutató beteg közül 3-ban az 1q21 kópiaszám növekedését igazoltuk. **Következtetés:** a CD138 MACS szeparálás hatékony módszer a kóros plazmasejtek szeparálására. Az ezt követő interfázisú FISH analízissel nagy arányban mutathatók ki prognosztikailag fontos genetikai eltérések, amelyek segítik a betegek eltérő rizikócsoporthoz való besorolását és a terápia megválasztását.

**(E18) Genetikai eltérések gyorsult postnatalis növekedéssel járó szindrómákban**

*Szakszon Katalin<sup>1a</sup>, György Ilona<sup>1a</sup>, Bessenyei Beáta<sup>1b</sup>, Balogh Erzsébet<sup>1b</sup>, Koczok Katalin<sup>1b</sup>, Horkay Edit<sup>1c</sup>, Petra Zeitlhofer<sup>2</sup>, Alida C. Knegt<sup>3</sup>, Balogh István<sup>1b</sup>, Oláh Éva<sup>1a</sup>, Ujfalusi Anikó<sup>1b</sup>*

1. Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen
  - a) Gyermekgyógyászati Intézet – Klinikai Genetikai Központ
  - b) Laboratóriumi Medicina Intézet
  - c) Radiológia Klinika
2. Medgen At. GmbH, Wien
3. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

**Célkitűzés:** Az intrauterin és/vagy postnatalis életben megjelenő gyorsult növekedés – csakúgy, mint a növekedésbeni elmaradás – intellektuális deficittel társulva kromoszómális vagy mendeli eredetű genetikai rendellenességre utal. A szerzők célja a pontos genetikai mechanizmus azonosítása volt gyorsult növekedést és mentális elmaradást mutató gyermekek esetében.

**Anyag és módszer:** G-sávozásos kromoszómavizsgálat negativitása esetén a tünettantól függően array komparatív genomikus hibridizálás (a-CGH), regiospecifikus fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), multiplex ligációs próba ampifikáció (MLPA), vagy Sanger-szekvenálás végzésére került sor.

**Eredmények:** Az egyszerűen diagnosztizálható Wiedemann-Beckwith szindrómát nem számítva a vizsgált nyolc esetből egyben Sotos-szindróma, egyben komplex kromoszómaátrendeződés, egy esetben 9q22.2-22.3 mikrodéláció, egyben Phelan-McDermid szindróma, két esetben Proteus-szindróma került azonosításra. Két ritka fenotípusú beteg molekuláris genetikai vizsgálata még folyamatban van.

**Következtetés:** A gyorsult pre- és/vagy postnatalis növekedéssel járó szindrómák jóval ritkábbak a növekedésbeni elmaradással járó tünetegyütteseknél,



és mivel szomatikus gyarapodási elégtelenség nem hívja fel a figyelmet esetleges genetikai okra, előbbieket valószínűleg aluldiagnosztizáltak. A meglévő tünetek magyarázata, a szülők további gyermekvállalása esetén a kockázatbecslés, a prognózis előrevetítése csak genetikai diagnózis esetén lehetséges, amely cyto- és molekuláris ill. molekuláris cytogenetikai vizsgálatokon alapszik.

**(E19) Csúcstechnológia a személyreszabott orvoslás  
szolgálatában: Agilent új generációs szekvenálási és  
microarray klinikai/kutatási panelek**

*Zalka Anna*

*Kromat Kft., Budapest*

(Nem érkezett összefoglaló)

## NEUROGENETIKA

**(E20) Az új-generációs szekvenálás klinikai implementációjának kihívásai***Dr. Molnár Mária Judit**Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest*

A genomikai medicina gyors fejlődése nemcsak a molekuláris biológiai kutatásokra, hanem a klinikai betegellátásra is nagy hatással van. Egyes diszciplínák orvosai, mint az onkológia, kardiológia, klinikai idegtudományok szerencsések, mert a genomika kínálta lehetőségek előnyeit nagyon korán élvezhetik. Ennek ellenére a mindennapi orvosi gyakorlatban a genomikai diagnosztika kihívásai nem elhanyagolhatóak. Az új generációs szekvenálás egyre több beteg átvizsgálása során teszi lehetővé a teljes exom, ritkábban a teljes genom megismerését. De vajon mit is kezdünk ezekkel az információkkal? El tudjuk-e biztonságosan különíteni azokat az információkat, melyek validak egy adott beteg kezelése szempontjából? Meg tudjuk-e ítélni biztonságosan egy-egy genomikai biomarker prediktív erejét? Felkészültek vagyunk-e azokra az etikai dilemmákra, melyek egy teljes exom értékelést követően az eredmény átadása előtt vetődnek föl bennünk? Az előadás az új-generációs szekvenálás klinikai implementációjának előnyeit és kihívásait foglalja össze.

**(E21) Hereditær spasticus paraplegiák vizsgálata Magyarországon - az új generációs szekvenálás diagnosztikai alkalmazása**

*Balicza P.<sup>1</sup>, M. Gonzalez<sup>2</sup>, Gál A.<sup>1</sup>, Bereznai B.<sup>1</sup>, Hársfalvi V.<sup>1</sup>, Reményi V.<sup>1</sup>, Pentelényi K.<sup>1</sup>, S. Züchner<sup>2</sup>, Molnár M.J.<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>*Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest* <sup>2</sup>*Hussman Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA*

**Célkitűzés:** az új generációs szekvenálási eljárás (NGS) hatékonyságának vizsgálata, az egyes SPG-mutációk gyakoriságának meghatározása, genotípus-fenotípus vizsgálatok végzése magyar Hereditær Spasticus Paraplegia (HSP) betegekben.

**Anyagok és módszerek:** Kohortunk 51 HSP betegből (28 férfi, 23 nő) áll. A betegség kezdetének ideje a

kohortban változatos (1.5-65 év, átlag: 29.1év). Komplikált HSP (cHSP) 24 betegnél volt jelen. Az öröklődésmenet 15 betegnél autoszomalisan domináns, 2 betegnél egyértelműen autoszomalisan recesszív volt, míg 34 beteg sporadikus eset volt. Két megközelítést tesztelünk a genetikai diagnosztikában. Az első megközelítésben az SPG3A és SPG4 mutációk Sanger szekvenálása után teljes exom szekvenálás (WES), míg a második megközelítésben új generációs panelvizsgálattal kezdtük a genetikai diagnosztikát. Ha az izomszövetben COX negatív rostok voltak jelen, az SPG7 gént vizsgáltuk először. Az új generációs szekvenálási eredményeket Sanger módszerrel validáljuk. A mutációk hatásának megközelítésére összetett bioinformatikai módszereket alkalmazunk.

**Eredmények:** 21 betegnél történt meg az SPG3A és SPG4 Sanger szekvenálása, amely 5 esetben ismert SPG4 mutációt, 3 esetben (egy család tagjai), egy új SPG4 gén deletiot azonosítottunk. Egy COX negatív rostokkal rendelkező esetben patogén SPG7 mutációt találtunk. Ebből a csoportból 9 betegnél történt WES, amely további 6 esetben tisztázta a betegség genetikai hátterét. További 12 betegnél, akiknél nem történt SPG3A, SPG4 és WES vizsgálat, az általunk tervezett HSP panelvizsgálatot végeztük el. Ennek a csoportnak a bioinformatikai elemzése most történik, eddig 3 betegnél igazolódott 3 ismert patogén mutáció.

**Következtetések:** Az új generációs szekvenálási vizsgálatok jelentősen javítják a genetikai diagnosztika hatékonyságát, azonban az új eljárás új kihívásokkal jár az adatelemzés, adatkezelés és bioetika területén.

**(E22) De novo mutációk skizofréniában**

*Koller Júlia<sup>1,2</sup>, Pulay Attila<sup>3</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Balicza Péter<sup>1</sup>, Benkovits Judit<sup>3</sup>, Horváth Attila<sup>2</sup>, Nagy Tibor<sup>2</sup>, Zahuczky Gábor<sup>2,4</sup>, Likó István<sup>5</sup>, Németh György<sup>5</sup>, Urbányi Zoltán<sup>5</sup>, Schizobank Consortium, Barta Endre<sup>2,6</sup>, Nagy Iászló<sup>2</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>, Nagy Tibor<sup>6</sup>, Magyarósi Szilvia<sup>1</sup>, Réthelyi János<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Központ, Debrecen, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Intézet, Budapest, <sup>4</sup>UD-GenoMed Ltd, Debrecen, <sup>5</sup>Richter Gedeon Nyrt, Budapest, <sup>6</sup>Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont, Gödöllő

A skizofréniá genetikai alapjával eddig számos gént összefüggésbe hoztak. Sok esetben a beteg családjában nem fordul elő a betegség, ezért már többen is vizsgálták a betegben kialakuló új mutációkat. Mi 16 egészséges szülőpár – beteg gyerek triót vizsgáltunk teljes exom szekvenálással. A szekvenálási fájlok minőségkontrollja után BWA nevű illesztőprogrammal illesztettük a readokat a referencia genomhoz, majd Samtools programokkal hívtuk elő a variációkat. Összesen 250.000 variációt kaptunk. Ezeket KGGSeq programmal tovább szűrtük, kivettük a gyenge minőségi mutatójú és az ismert variációkat és csak de novo mutációkat kerestünk. Ezután a lehetséges variációkat Intergative Genomics Viewerrel vizualizáltuk, majd a legvalószínűbben de novo mutációnak tűnő 52 találatot Sanger szekvenálással validáltuk, aminek eredményeképpen 10 valódi de novo mutációt kaptunk. A talált mutációk közül a Leucine-Rich Repeat-Containing 7 (LRR7) a szinaptikus tüske felépítésében és funkciójában, a KH-Type Splicing Regulatory Protein (KHSRP) az axonális transzportban játszik szerepet, számos találat pedig általánosabb vagy más funkciójuk révén köthető az idegrendszerhez is (ADAMTS9 szervfejlődésben, AUP1 fehérjék degradációjában, ZMYND11 és HIC2 transzkripcióban, KIR2DL1 immunrendszerben funkcionál). A talált de novo mutált fehérjék nagy része köthető az idegrendszer működéséhez.

**(E23) Az újgenerációs szekvenálás minőségbiztosítási kihívásai**

*Kövesdi Andrea<sup>1</sup>, Árvai Kristóf, Lakatos Péter<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A genetikai vizsgálatok egyre nagyobb szerepet játszanak klinikai diagnózisok felállításában, célzott terápiák kiválasztásában, vagy személyre szabott kezelés kialakításában, betegségek kialakulásával kapcsolatos kockázatbecslésekben. Az örökletes betegségeket vizsgáló tesztek eredményei komoly következményekkel bírnak az adott páciens és hozzátartozói számára is.

Jóllehet a szakma szerint a molekuláris genetikai vizsgálatok nagyon megbízhatóak és jelenleg a legkorszerűbb technológiákat alkalmazzák, a módszerek minőségét biztosító eljárások nem tudtak lépést tartani a DNS alapú diagnosztika rohamos fejlődésével.

Az elmúlt évtized jelentős változást hozott a DNS-szekvenálás automatizálása és felgyorsítása terén, megjelentek az újgenerációs szekvenáló (next generation sequencing, NGS) műszerek és módszerek, amely minden szinten meghaladja a Sanger szekvenálás teljesítményét és a keletkező nagy mennyiségű adat bioinformatikai elemzése is külön kihívást jelent.

Az NGS-alapú kezeléshez ma még számos működési, technikai, szabályozási és stratégiai akadályt kell leküzdeni. A külső minőségértékelést célzó körvizsgálatok (EQA) palettája koránt sem tekinthető teljesnek és mostanáig csak néhány klinikai genetikai referencia anyag létezett. Az NGS külső minőségértékelésének és a megfelelő referencia anyagok alkalmazásának jelentős szerepe lesz a technológia teljesítményének, a módszerrel nyert adatok pontosságának, teljességének és megfelelőségének értékelésében, amely végső soron a betegek javát szolgálja.

Az újgenerációs szekvenálásban rejlő lehetőségek kiaknázására és a módszer helyes alkalmazása céljából olyan minőségbiztosítási rendszer kidolgozására lenne szükség, amely biztosítja az NGS analitikai validálását és megfelelőségét platform független módon, harmonizálva a létező és professzionális minőségirányítási szabványokkal, rendszerekkel.

Előadásunkban megpróbáljuk áttekinteni az NGS klinikai felhasználhatóságának jelenlegi helyzetét, az analitikai validáció lehetőségeit, kitérve arra, hogy miért fontos a klinikai NGS-alapú vizsgálatok standardizálása, belső minőségellenőrzése és a külső minőségértékelése.

**(E24) A molekuláris géndiagnosztikai tesztek minőségbiztosítása a nemzetközi gyakorlat tükrében**

*Báthori György, Téglás Gyöngyvér, Antal Ferenc, Vereczkey Attila*  
*Reprogenex Géndiagnosztikai Laboratórium, Budapest*

**Cél:** Előadásunkban elsősorban a figyelmet szeretnénk felhívni a szabályozás megoldatlan problémáira. Humán genom megismerése lehetővé tette, hogy a génvizsgálatok ne csak a szorosan vett genetika, hanem az orvoslás szinte összes területén diagnosztikus eszközzé váljanak. Jelenleg több mint 3000 géndiagnosztikai teszt létezik, de ezek közül mindössze ~150-t erősítettek meg a regulációs hatóságok.

**Módszer:** Adatgyűjtés az FDA, az EMA, Eurogentest honlapokról, az internetről és a Pubmedből a következő kulcsszavakkal: diagnostic genetic tests, IVD CE, CLIA, validation, warning letter.

**Eredmény:** Az USA FDA szabályozása a laboratóriumi teszteket "IVD medical device" kategóriába sorolja. Az eredeti feltevés szerint a genetikai tesztek a Laboratory Developed Test kategóriába tartoznak ezért magára a tesztnek nem csak használt kiteknek és eszközöknek kell IVD minősítés. A gyártók a gyorsan változó technológia miatt, kevés kivételtől eltekintve, nem tudják vállalni az eszközök minősítését ezért azokat RUO (Research Use Only) megjelöléssel forgalmazzák. Az FDA ideiglenes kompromisszumként lehetővé teszi, hogy a diagnosztikus laboratórium házon belüli validálás után RUO minősítésű teszteket is használjanak humán diagnosztikai célra. Eltérően a gyógyszeripartól, a géndiagnosztikai tesztek esetében nem történt meg az USA és az európai szabályozás harmonizálása. Az EU a szabályozás jelentős részét az egyes tagországok hatáskörébe utalta. Az ISO minőségbiztosított környezetben a tesztek házon belüli validálását az Eurogentest ajánlásai alapján lehet elvégezni. Külső minőségi kontrollt pedig az európai EQA programhoz tartozó minősítő testületeknél (EMQ, CEQA, UK-NEQAS) lehet megrendelni.

**Konklúzió:** A minőségbiztosítás kulcseleme a tesztek validációja. Ez az eljárás biztosítja, hogy a kapott eredmények konzekvensek legyenek. A Eurogentest a vizsgálatokat azok kvalitatív/kvantitatív jellegétől függően öt csoportba sorolja, amelyekre validációs protokollokat dolgozott ki.

**(E25) Molekuláris genetikai vizsgálatok korszaka-családi anamnézis, fizikális vizsgálat jelentősége...**

*Tihanyi Mariann<sup>1</sup>, Hartwig Marianna<sup>2</sup>, Elmont Beatrice<sup>2</sup>, Bessenyei Beáta<sup>3</sup>, Lia Knecht<sup>4</sup>, Karcagi Veronika, Pikó Henriett<sup>5</sup>*

*Zala Megyei Kórház, Genetikai Laboratórium<sup>1</sup>, Zala Megyei Kórház, Csecsemő- és Gyermekek Osztály<sup>2</sup>, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen<sup>3</sup>, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam<sup>4</sup>, Molekuláris és Genetikai Osztály Országos Környezetegészségügyi Intézet Budapest<sup>5</sup>*

A molekuláris genetikai vizsgálati módszerek kiszélesítették a citogenetikai vizsgálatok lehetőségeit, de nem tették lehetővé az anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat mellőzését.

Az előadás célja bemutatni, hogy a molekuláris genetikai módszerek indikációjánál a jövőben is nagy jelentősége marad a gondos családi anamnézis felvételének és a fizikális vizsgálat elvégzésének.

Első esetünkben reprodukív korban levő nő került tanácsadónkba neurológiai vizsgálatokkal megerősített Charcot-Marie Tooth betegség diagnózisával. A molekuláris genetikai vizsgálat a CMTA1A subtípusra jellemző 17p11.2 lókuszt duplikációját igazolta. A családi anamnézis felvételekor a tanácskérő egy egészséges fiú testvéréről számolt be. A testvér gondos fizikális vizsgálatkor talált excavált lábboltozat felvetette a gén mutáció hordozás gyanúját, melyet genetikai vizsgálatokkal igazoltunk.

Második esetben tanácskérő pár a várandósság alatti gyógyszeresedés miatt járt szakrendelésünkön. Prenatalis ultrahang vizsgálatok magzati eltérést nem igazoltak, szülés után az újszülöttnél craniosynostosis gyanúja merült fel. Molekuláris genetikai vizsgálat az FGFR1 génben p.Pro252Arg (c.755C>G) mutációt igazolt, megerősítve a Pfeiffer szindróma diagnózisát. Ezt követően a családtagok fizikális vizsgálata apánál is felvetette a Pfeiffer szindróma gyanúját.

Harmadik esetünkben egyéves fiú vizsgálatára került sor arc dysmorphia, nagyobb koponya, sírasi rohamok miatt. Az öt kísérő édesanya negatív családi anamnézissről számolt be.

Négy évvel később édesapjával és azonos tüneteket mutató öccsével jelentkeztek szakrendelésünkön. Újabb részletes családi anamnézis felderítette, hogy az apa előző párkapcsolatából született fiú gyermeket autisztikus tünetek miatt gondozták, az array CGH vizsgálat nála 16p11.2 duplikációt igazolt. Az eltérés

anyai eredetűnek bizonyult! Apánál a gyermekekhez hasonló fenotípust láttunk.

Konklúzió: a gondos családi anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, fenotípus elemzés a modern molekuláris genetikai vizsgáló módszerek korában is kiemelkedő jelentőségű.

### (E26) X-hez kötött juvenilis retinoschisis klinikai és genetikai vizsgálata Magyarországon

*Szabó Viktória<sup>1</sup>, Lesch Balázs<sup>1</sup>, Varsányi Balázs<sup>2</sup>, Kányó Melinda<sup>3</sup>, Janáky Márta<sup>4</sup>, Somfai Gábor Márk<sup>1</sup>, Papp András<sup>1</sup>, Knézy Krisztina<sup>1</sup>, Vámos Rita<sup>1</sup>, Farkas Ágnes<sup>1</sup>, Németh János<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, Szemészeti Klinika, <sup>2</sup>Pécsi Orvostudományi Egyetem, Szemészeti Klinika, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem Budapest, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, <sup>4</sup>Szegedi Orvostudományi Egyetem, Szemészeti Klinika

**Célkitűzés:** Az X-kromoszómához kötött juvenilis retinoschisis (XLRS) az egyik leggyakoribb fiúgyermekeket érintő, recesszív, bilaterális vitreoretinalis dystrophia. A betegség kialakulásáért a retinoschisin 1 (RS1) gén által kódolt retinaspecifikus fehérje felelős, melynek károsodása a retinális rétegek jellegzetes szétválását és a centrális látóélesség csökkenését eredményezi. Munkánk során az XLRS klinikai képét és az RS1 gén mutációit tanulmányoztuk Magyarországon a hazai szemészeti centrumok bevonásával.

**Anyag és módszer:** Részletes családfaelemzését követően 24 XLRS-ben szenvedő magyar család (39 férfibeteg, 46 tünetmentes női hordozó) morfológiai, funkcionális (vízus, elektrofiziológia) és molekuláris genetikai vizsgálatát végeztük el. Az RS1 gén minden exonját PCR amplifikációt követően Sanger módszerrel megszekvenáltuk.

**Eredmények:** Vizsgálataink során minden klinikailag XLRS-ben szenvedő férfibetegen sikerült kimutatni a betegségért felelős mutációt az RS1 génben. Összesen 1 új intronikus splice site (c.78+1G>C), 2 új missense (c.575C>T, c.626G>T), 1 ismert frame shiftet okozó inzerációs és 9 ismert missense mutációt találtunk 39 XLRS-ben szenvedő férfibeteg és 46 tünetmentes női hordozó RS1 génjében. A mutációk 1 kivétellel a konzervatív discoidin domént érintették, amely a mutáns RS1 protein misfoldingjához, ER-ban történő retenciójához, majd degradációjához vezet. Az RS1 domén 1 esetben, az általunk elsőként leírt, korai

stop kodont eredményező intronikus splice site mutáció (c.78+1G>C) által volt érintett.

**Következtetés:** Elsőként vizsgáltuk a magyar XLRS-ben szenvedő betegek genetikai hátterét, mely során 3 új mutációt találtunk. Betegeink mutációs prevalenciáját tekintve a nemzetközi retinoschisis adatbázis adataival ellentétben (exon 4: 42.7%; exon 5: 16.3%; exon 6: 26.9%), a hazai betegpopulációban leggyakrabban az 5. exon volt érintett (4. exon: 28,2%, 5. exon: 35,9%, 6. exon: 30,8%).

### (E27) Karboxi-észteráz 1 gén promoter polimorfizmusának vizsgálata metilfenidát gyógyszer hatékonyságban figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban

*Kruk Emese<sup>1</sup>, Tárnok Zsanett<sup>2</sup>, Nemoda Zsófia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest, <sup>2</sup>Vadas kert Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Kórház és Szakambulancia, Budapest

A metilfenidát (Ritalin) a leggyakrabban alkalmazott gyógyszeres kezelés figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban (ADHD). A metilfenidát lebontását a karboxi-észteráz 1 (CES1) enzim végzi. Korábbi eredményeink alapján a CES1 gén Gly143Glu polimorfizmusa szerepet játszhat a metilfenidát kezelésre adott válaszban, azonban ez az exon variáns elég ritka volt (143Glu 3%) az ADHD-s mintákban. Ezért a gén promoterében található -75 A/C (rs3815583) egy pontos nukleotid polimorfizmust (SNP) vizsgáltunk, melynek gyakorisága az európai populációban nagyobb (C: 18% (1000 Genomes CEU)). A vizsgálatban 122 ADHD beteg vett részt (88,5% fiú, átlagéletkor 9,6 ± 2,6 év). A genotípus meghatározása PCR-RFLP technikával történt, *HhaI* restrikciós endonukleázzal. Az allél frekvenciák eloszlása a 90 metilfenidátra jól reagáló illetve 32 nem-reagáló betegek között nem mutatott szignifikáns különbséget (22% vs. 25% C allél). Azonban a CC genotípus csak a jól reagálók között volt jelen (6%). A tendenciózus különbségek miatt a régióban található további polimorfizmusok vizsgálatát tervezzük (rs1214373 és rs12149371).

**(E28) A félvezető szekvenálás (Ion Torrent technológia) és a digitális PCR felhasználási területeinek legfrissebb irányai**

---

*Tihanyi Eszter*

*Thermo Fisher Scientific*

Előadásunkban bemutatjuk a félvezető szekvenálás mai státuszát és adatkihozatalát a hagyományos szekvenálási technikákkal összehasonlítva. Részletesen ismertetjük az AmpliSeq™ technológiát, mely rendkívül elterjedt célzott újraszekvenálási módszer. Közel hétszáz publikáció közül válogatva bemutatjuk, hogy a félvezető szekvenálás milyen sokoldalúan használható a klinikumban, valamint beszámolunk a munkafolyamat és a technológia újításairól is. A többi applikáció mellett a digitális PCR újgenerációs szekvenálási felhasználását is ismertetjük

## PRENATALIS/PREEMBRIONÁLIS DIAGNOSZTIKA

### (E29) Új, nem invazív, digitális PCR alapú prenatális szűrő módszer a magzati számbeli kromoszóma rendellenességek azonosítására

Nagy Nikoletta<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Pap Éva<sup>2</sup>, Czakó Márta<sup>3</sup>, Melegh Béla<sup>3</sup>, Nagy Bálint<sup>4</sup>, Rigó János<sup>4</sup>, Pál Attila<sup>2</sup>, Széll Márta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged, <sup>2</sup>SZTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged, <sup>3</sup>PTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>4</sup>SE ÁOK I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A magzati számbeli kromoszóma rendellenességek szűrésére szolgáló, nem invazív, prenatális szűrő módszerek fejlődésének eredményeként ma már kereskedelmi forgalomban kaphatóak a szabad DNS vizsgálatán alapuló, új generációs szekvenáló platformon végzett vizsgálatok. Mivel az alkalmazott technológia, az új generációs szekvenálás meglehetősen költséges, ezen vizsgálatok a hazai várandósok széles köre számára nem elérhetőek. Vizsgálataink során célul tűztük ki egy új, alternatív platformon alapuló, digitális PCR alapú, nem invazív prenatális szűrő módszer kidolgozását a magzati számbeli kromoszóma rendellenességek azonosítására. Vizsgálatainkba invazív mintavételezés és citogenetikai vizsgálat előtt álló, magas kockázati csoportba tartozó várandósok kerültek bevonásra (n=218). A várandósok tájékoztatását és a vizsgálatba történő írásbeli beleegyezését követően perifériás vérvétel történt még az invazív mintavétel előtt. A vérmintákban a szérumot és a sejtes elemeket szétválasztottuk. A szérum mintákból szabad DNS-t izoláltunk és elvégeztük a digitális PCR vizsgálatot. Az általunk fejlesztett szűrő módszer dózis összehasonlításra alapul: a vizsgálat során az 1-es és a 21-es kromoszómák rövid fragmentjeinek kópiaszámait hasonlítjuk össze. A vizsgálatainkkal párhuzamosan futó citogenetikai vizsgálatok a vizsgálatba bevont várandósok közül 6 várandós esetben igazoltak Down-szindrómás magzatot. A citogenetikai vizsgálatok eredményével a digitális PCR alapú vizsgálatok nagymértékű egyezést mutattak (specifititás 86%, szenzitivitás 100%). A vizsgálat specifitásának és szenzitivitásának mérése céljából jelenleg az új, digitális PCR alapú szűrő módszer vizsgálatát végezzük nagyszámú várandós bevonásával. A jövőben a szü-

rő módszer kiterjesztését tervezzük további számbeli kromoszóma rendellenesség szűrésére. A digitális PCR technológia egy új, olcsó, gyors és megbízható platform és egy jó alternatíva, vagy előszűrési módszer, a költséges új generációs szekvenáláson alapuló vizsgálatok, vagy az invazív mintavételt igénylő prenatális vizsgálatok előtt.

### (E30) Non-invasive testing for fetal aneuploidies using small a next generation sequencing system

Szemes Tomáš<sup>1</sup>; Hýblová Michaela<sup>1</sup>; Lázár Levente<sup>2</sup>; Minárik Gabriel<sup>1</sup>; Izrael Barbora, Nagyová Emília<sup>1</sup>; Duriš František<sup>1</sup>; Budiš Jaroslav<sup>2</sup>; Nagy Bálint<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovakia, <sup>2</sup> Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Comenius University, Bratislava <sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

In 1997 Dennis Lo and his team confirmed that cell free fetal nucleic acids are present in maternal plasma. This has been an important milestone for the emerging field of non-invasive prenatal diagnostics. Since then an intensive research effort was dedicated to allow reliable detection of fetal chromosomal aberrations. This proved to be a challenging goal as only a small fraction of total nucleic acids recovered from maternal plasma is of fetal origin. The advance in sequencing technologies over the past decade brought the introduction of so called next generation sequencing technology (NGS). Due to the ability to count millions of individual DNA fragments very precisely, the NGS technology has proved to be the best performing method for detection of changes in chromosome counts of aberrant fetus in a mixture with dominating maternal nucleic acids. Currently a small number of companies are already providing non-invasive prenatal testing for common aneuploidies worldwide. They are using high-throughput NGS systems for their services, which are expensive to purchase, setup and maintain. Recently, a group of small or benchtop NGS systems were made available, which carry only a small fraction of costs associated with high throughput systems.

**Materials and methods:** We developed and optimized a method for reliable aneuploidy testing using small sequencing system by Illumina. In the first stage, we sequenced 104 samples, among which 30 normal cases were used to optimize and train of our bioinformatics pipeline. The remaining 74 samples were used as testing set, which included 14 confirmed cases of trisomy 21. In the second stage, in a cooperation a set of 36 samples were tested in a blinded trial. This set included 14 confirmed cases of 47+21, 3 cases of normal + 47+21 gemini, 1 case of 47+18, 1 case of normal + 47+18 gemini and 2 cases of 47+13.

**Results:** We managed to identify all normal cases as normal and all T21 cases as trisomic in the first set. In the second stage samples one of 47+21 cases showed a negative result for T21 but a highly positive Z score for T13. The rest of T21 cases, including gemini cases with T21 were identified correctly. The singleton 47+18 case was identified as T18 positive correctly. The gemini case with one 47+18 fetus remained undetected. For the two 47+13 cases, only one was detected as positive.

**Conclusion:** Our results show that NGS is a powerful method for the non-invasive detection of the most common trisomies. Further optimization of the method and fine tuning of the evaluation of the data is necessary.

### (E31) A gyakori triszómiák noninvazív kimutatási és gyógyszeres megelőzési lehetőségei

*Nagy Gyula Richárd<sup>1</sup>, Gyórfy Balázs<sup>2</sup>, Nagy Bálint<sup>1</sup>, Rigó János Jr<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, MTA Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport

Napjaink prenatalis vizsgálatai között kiemelt figyelmet kap az anyai perifériás vérből kinyerhető magzati szabad DNS-en alapuló vizsgálat – másnéven a noninvazív prenatalis tesztelés. A módszer alkalmas lehet arra, hogy forradalmasítsa a prenatalis genetikát. A vizsgálat minden olyan terhességben felajánlható, ahol emelkedett a magzati aneuploidia kockázata. Az Egyesült Államokban már csaknem három év klinikai tapasztalatai gyűltek össze a noninvazív DNS tesztelésről, mint egy igen előrehaladott magzati aneuploidia szűrési lehetőségről. A modern vizsgálati

módszer hihetetlen gyorsasággal került át a mindennapi klinikai gyakorlatba. A tesztek elsősorban a 21-es, 18-as és 13-as triszómiára, valamint a nemi kromoszóma eltérésekre koncentrálnak, de ez még csak a kezdet.

A modern kimutatási lehetőségek mellett fontos a megelőzés lehetőségeire is hangsúlyt fektetnünk. A Down szindróma kialakulásának hátterében egy új elképzelés szerint a petefészek mozaicizmus állhat. Úgy tűnik, hogy a 21-es triszómiás petesejtek érésükben lemaradni látszanak a normális, diszómiás petesejtekhez képest, így az anyai életkor előrehaladtával relatív arányszámuk növekszik. A szükségtelen ovulációk számának csökkentésével ez előnyös irányba befolyásolható.

2009. szeptembere és 2011. szeptembere között klinikánkon végzett magzatvíz-mintavételek során számbeli vagy szerkezeti kromoszóma rendellenességet 119 esetben találtunk. Ezek közül részletesen elemeztünk 37 olyan esetet, ahol időse anyai életkor miatt került sor a vizsgálatra és a magzatvíz-mintavétel 21-es, 18-as vagy 13-as triszómiát igazolt. A kontroll csoportban 92 eset került. Részletesen vizsgáltuk az ovulációs számot befolyásoló faktorokat.

A vizsgált, peteérések számát befolyásoló tényezők közül különbség mutatkozott abban, hogy a terhesség megelőző időszakban összességében milyen hosszú ideig szedett a páciens fogamzásgátló tablettát. Ez az időszak rövidebbnek bizonyult azokban az esetekben, akiknél a magzatvíz-mintavétel triszómiás terhességet igazolt (3,4 vs. 6,0 év,  $p < 0,0014$ ).

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a kívánt terhességet megelőző időszakban a hosszabb távú orális fogamzásgátlás csökkentheti a gyakori triszómiák előfordulási valószínűségét. További vizsgálatok szükségesek az esetleges egyéb befolyásoló tényezők kizárására, mindenesetre az elképzelés összhangban van a petefészek mozaicizmus modellel.



**(E32) MicroRNS-ek vizsgálata congenitális szívfejlődési redellenességek esetén**

*Lázár Levente, Nagy Bálint, Hajdú Júlia, Bíró Orsolya Brigitta, Rigó János Jr.*

*Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

**Bevezetés:** A veleszületett szívfejlődési rendellenességek az élve születések körülbelül 1%-ában fordulnak elő. Napjainkban a prenatális diagnosztika során a magzat szívultrahang vizsgálata az egyetlen olyan módszer, amivel a magzat szívfejlődési rendellenességeket ki lehet szűrni. A jelenlegi kutatások egyik fő célpontja az anyai keringésben fellelhető magzati eredetű szabad nukleinsavak (DNS, RNS, mikroRNS) vizsgálata. A mikroRNS-ek (miRNS) rövid, fehérjéjé nem kódoló RNS molekulák, melyek fontos szerepet töltenek be az eukarióta gének posztttranszkripció szabályozásában.

**Célkitűzések:** Célunk a szívfejlődésben szerepet játszó gének bioinformatikai analízise, miRNS koncentráció meghatározás anyai vérben és miRNS expresszió vizsgálat real-time PCR segítségével.

**Betegek és módszerek:** A vizsgálat során 27 „egészes”, valamint 26, ultrahang vizsgálat során igazolt szívfejlődési rendellenességet mutató magzatot viselő várandóستól gyűjtöttünk perifériás vérmintát. A kóros terhességek egy részében magzativ mintavétel, majd intrauterin karyotipizálás történt. A vérmintákat lecentrifugáltuk, majd a plazmából miRNS extrakciót végeztünk. A kapott minták miRNS koncentrációját Nanodrop spektrofotométer segítségével határoztuk meg. A Gene Ontology és a miRBase adatbázisok segítségével olyan miRNS-t kerestünk, mely detektálható plazmában és mind a kromoszóma-, mind pedig a veleszületett szívfejlődési rendellenességekkel összefüggésbe hozható. Ezen kritériumoknak a let-7c miRNS megfelelőnek bizonyult, ezért tovább vizsgáltuk real-time PCR módszerrel. A reakciót a LightCycler készülékkel hajtottuk végre, a detektálás SYBR Green nem specifikus, interkaláló festékkel történt. A mérések során a globin gént alkalmaztuk abszolút kvantifikációhoz, kontrollként az u6-snRNS-t használtuk.

**Eredmények:** A szívfejlődési rendellenességgel rendelkező magzatok intrauterin karyotipizálása során 5 esetben találtunk magzati aneuploidiát. A vizsgálatban résztvevő várandósok plazmájában mért átlagos miRNS-koncentráció 5,71 ng/μl, a kontroll csoportban 6,05 ng/μl, a szívfejlődési rendellenességgel rendelkező magzatokat viselő várandósok esetében 5,36 ng/

μl-nek adódott. Az RT-PCR módszer segítségével sikeresen detektáltuk let-7c-t anyai plazmában. Expressziója szignifikánsan különbözik a vizsgált és a kontroll csoportban. A reakciót optimalizáltuk az u6-snRNS kontroll méréséhez, koncentrációja az összes mintában átlagosan 2,07E-03 ng/μl, az egészségesben 7,34E-04 ng/μl, a betegben pedig 3,07E-03 ng/μlvolt (p>\*). A két csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség.

**Következtetések:** A magzati eredetű miRNS-ek részét képezik az anyai plazmában fellelhető szabad nukleinsavaknak. A használt módszerek alkalmasak a miRNA kimutatására. Az elvégzett PCR vizsgálat során ugyan nem mutatkozott szignifikáns különbség a miRNA mennyiségének tekintetében, az expresszió tekintetében azonban igen. Figyelembe véve a miRNA szabályozási útvonalt a szövetspecifikus miRNA expressziójának meghatározása új lehetőségeket nyit a veleszületett szívfejlődési rendellenességek kutatásában és diagnosztikájában.

**(E33) Az első 1000 magyarországi array komparatív genomialis hibridizációval elvégzett preimplantációs genetikai vizsgálat retrospektív analízise**

*Vereczkey Attila, Debreceni Diána, Csenki Marianna, Báthori György, Schönleber Julianna, Téglás Gyöngyvér, Nánássy László, Gajdócsi Erzsébet, Antal Ferenc Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest*

**Célkitűzés:** Az array komparatív genomialis hibridizációval (aCGH) végzett preimplantációs genetikai szűrővizsgálat (PGS) egy dinamikus terjedő eljárás az asszisztált reprodukció eredményességének növelésére. A módszerrel kimutathatók az embriók és petesejtek kromoszóma-számbeli és nagyobb szerkezeti eltérései. A PGS az *in vitro* fertilizáció (IVF) hatékonyságát hivatott fokozni előrehaladott anyai életkorban, illetve olyan pácienseknél, akik többszörös sikertelen IVF kezelésem estek át, vagy habituális vetélők.

**Anyag és Módszer:** Az aCGH-t a megtermékenyítést követő harmadik napon elvégzett biopsziából származó blastomer sejteken végeztük a Bluegenome/Illumina 24sure és 24sure+ microarray lemezeinek felhasználásával. Célunk a 2011. május, és 2014. március között elvégzett ezer preimplantációs genetikai szűrővizsgálat adatainak retrospektív analízise volt.

**Eredmények:** Munkánk során 300 euploid (30%), 234 aneuploid (23,4%) és 382 komplex aneuploid (38,2%) embriót azonosítottunk. Hetvennyolc embrió

(7,8%) esetében eredménytelennek bizonyult a vizsgálat. A fennmaradó hat embriónál (0,6%) a microarray hibridizáció értékelhetetlen eredményt hozott sikeres teljes genom amplifikációt követően. A ciklusonkénti átlagos anyai életkor 37,9 év volt. A következő számú életképes aneuploidiákat azonosítottuk: Down-kór (21-es triszómia): 5 db, Edwards-kór (18-as triszómia): 2 db, Patau-kór (13-as triszómia): 4 db, Turner-szindróma (X0): 11 db, Klinefelter-szindróma (XXY): 4 db és Tripla X-szindróma: 3 db.

**Következtetés:** Az array komparatív genomiális hibridizáció egy DNS csipet alkalmazó megbízható és robusztus technika. A vizsgálat 12-24 óra leforgása alatt elvégezhető, ami lehetővé teszi a friss ciklusban történő embriótranszfert a megtermékenyítés utáni harmadik napon elvégzett biopsziát követően. Remélhetőleg további klinikai vizsgálatok fogják igazolni a PGS létjogosultságát a reprodukciós medicinában és a módszer jelentősen növelni fogja az IVF ciklusokban résztvevő párok gyermekvállalási esélyeit.

#### (E34) Terhesség és szülés trophoctoderma biopsziát követően vitrifikált blasztociszták beültetéséből

Mátyás Szabolcs<sup>1</sup>, Varga Tünde<sup>2</sup>, Kovács Péter<sup>1</sup>, Kónya Márton<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kaáli Intézet, Budapest, <sup>2</sup>Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum, Budapest

**Célkitűzés:** Praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) kivitelezése trophoctoderma sejtekből. A mintavételt követően a blasztociszták mélyhűtésre korszerű vitrifikációs technikával.

**Anyag és módszer:** A 34 éves asszony anamnézisében az NF1 gén defektusának diagnózisa (neurofibrinomatózis, heterozigóta hordozó) és egy korábbi művi terhesség megszakítás szerepelt. Hormonális stimulációt követően 2013. május 16-án 11 petesejtet nyertünk. Ötödik napon hét blasztocisztából nyertünk trophoctoderma sejteket, melyeket a mintavétel után egyesével, egyedi számozással jelölve vitrifikáltunk. A feltárt sejteket multiplex PCR reakciónak vetettük alá. A patogén mutációt hordozó génszakaszt és egy azzal kapcsolatos öröklődő intragenikus STR markert együttesen amplifikáltunk. A tisztított PCR termékben a mutáció helyét fedő próbával olvadáspont analízist végeztünk az NF1 mutációs státusz meghatározására, majd eredményeinket a kapcsolt STR markerek fragmenthossz analízisével erősítettük meg. A két normális genotípussal rendelkező blasztociszta felen-

gedésére és beültetésére 2013. június 16-án került sor.

**Eredmények:** Az embriótranszfert követő vizsgálatok egyes terhességet igazoltak. Az asszony zavartalan terhességet követően egészséges fiúgyermeknek adott életet.

**Következtetés:** Korszerű vitrifikációs technika alkalmazása lehetőséget nyújt arra, hogy PGD eljárás esetén a beültetés egy későbbi ciklusban történjen. Tudomásunk szerint ez az első sikeres, blasztociszta vitrifikációval kombinált PGD ciklus Magyarországon.

#### (E35) Non-invazív preimplantációs genetikai Y-kromoszóma jelenlétének kimutatása embrionális tápoldatból

Rideg Orsolya<sup>1, 2, 3</sup>, Fekete Csaba<sup>1, 4</sup>, Miseta Attila<sup>2</sup>, Kovács L.Gábor<sup>1, 2, 3</sup>, Bódis József<sup>1, 3, 5</sup>

<sup>1</sup>PTE SZKK Lab-on-a-chip Kutatócsoport, Pécs, <sup>2</sup>MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Pécs, <sup>3</sup>PTE KKI Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs, <sup>4</sup>PTE SzKK Mikrobiális Biotechnológia Kutatócsoport, Pécs, <sup>5</sup>PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

A korai embriogenezis (0–5. nap) intenzív molekuláris változásainak eredményeként a humán embrió eltérő mértékű fragmentálódás jellemzi. Ezen természetes folyamat során, a fejlődésből „kirekesztett”, apoptotizáló sejtekből, sejtmentes, különböző mértékig degradálódott, DNS jut az embrió közvetlen környezetébe. Ennek az ún. szabad DNS-nek genetikai analízise nagy lehetőségeket rejt a non-invazív preimplantációs diagnosztika területén. Tanulmányunk célja, 3. és 5. napos, ismerten lány, valamint fiú embriók tápközegéből sejtmentes totál DNS, valamint Y-kromoszóma jelenlétének kimutatása volt. Retrospektív vizsgálatunk során, születések száma alapján, 16 fiú (11 db 3. napos és 5 db 5. napos) és 9 leány (5 db 3. napos és 4 db 5. napos) embrió tápközegének genetikai analízisét végeztük el. Totál DNS kimutatása béta globin gén identikus, míg Y-kromoszóma jelenlétének kimutatása DYS14 specifikus valós idejű, TaqMan alapú PCR-ral történt (LightCycler PCR 2.0). Béta globin gén – totál DNS jelenlétet mind a 25 minta esetében sikerrel mutattuk ki. Y-kromoszóma jelenlétet a 16 ismerten fiú minta közül 11 esetben (6 db 3. napos és 5 db 5. napos) tudtuk igazolni. Ugyanakkor az ismerten lány tápoldat minták egyikében sem volt Y-kromoszóma specifikus jel detektálható (ál-pozitív). Eredményeink hozzájárulhatnak a non-invazív preimplantációs

genetikai vizsgálatok tovább fejlesztéséhez, növelve az esélyt még a transzfert megelőzően a legéletképebb embrió kiválasztására, továbbá az asszisztált reprodukciós beavatkozások eredményességének fokozására.

A tanulmány a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV és a MTA-14013 projektek támogatásával készült.

**(E36) Az orrcsont: prenazális lágyrész vastagság hányadosa új hatékony 2D ultrahang jel a Down szindróma szűrésére**

Szabó Andrea<sup>1,3</sup>, Szili Károly<sup>1</sup>, Szabó János Tamás<sup>2</sup>, Isaszegi Dóra<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Sikovanyecz János<sup>2</sup>, Szabó János<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, <sup>2</sup>Szüléset Nőgyógyászati Klinika, <sup>3</sup>Medisono Magzati és Felnőtt Egészségkutató Központ, Szeged

**Célkitűzés:** A 21-es triszómia szűrése az első trimeszterben a tarkóredő vastagodás és a biokémiai markerek, nevezetesen a szabad  $\beta$ -hCG és a PAPP-A segítségével nagy hatékonyságú módszer, míg a második trimeszterben - megbízható ultrahangjelek hiányában - igen nagy kihívást jelent. Az utóbbi években az orrcsont hosszúság (NBL) és a prenazális lágyrész vastagság (PT) második trimeszteri mérésére terelődött a figyelmünk. Tanulmányunk célja az NBL, a PT és az NBL/PT hányados hatékonyságának vizsgálata az euploid és 21-triszómiás magzatok elkülönítésében.

**Anyagok és módszerek:** A méréseket prospektív vizsgálatok keretében euploid és 21-es triszómiás magzatokon végeztük el a terhesség 16-24 hetében. A prenazális lágyrész vastagság mérését a magzati arcprofil közép-szagittális síkjában, hasi ultrahangvizsgálattal (Voluson E8 és Voluson 730 Expert, GE Medical Systems, Zipf, Austria) 2D-ben végeztük. A prenazális lágyrész vastagságnak az *os frontale* alsó osszifikált pólusától a felette lévő bőr külső felszíne közötti leg-rövidebb távolságot tekintettük. Az adatokat *Astraia* programban és excel file-ban rögzítettük. A következő statisztikai módszereket alkalmaztuk: regressziós analízis, Shapiro-Wilk teszt, Kolmogorov-Smirnov-teszt és a Mann-Whitney U-teszt, SigmaStat statisztikai programban.

**Eredmények:** 1450 euploid és harminchárom 21-es triszómiás magzat adatainak elemzése során, megállapítottuk, hogy az NBL, a PT 75% szenzitivitással míg az NBL/PT hányados még nagyobb 97%-os hatékonysággal jelzi az euploid és a 21-es triszómiás magzatokat.

**Következtetés:** Az NBL a PT valamint ezek hányadosa az NBL/PT, illetve a PT/NBL arány a terhesség második trimeszterében önmagában is igen hatékony ultrahang jele a 21-es triszómiának. Az NBL/PT hányados alkalmazásával a Down szindróma szűrése a második trimeszterben minden eddigi módszernél hatékonyabbnak bizonyult.

**(E37) Paradigmaváltás a prenatalis genetikai diagnosztikában. Az anyai vérben lévő szabad DNS vizsgálatán alapuló új módszer, a non-invazív prenatalis tesztelés (NIPT) helye a mindennapi klinikai gyakorlatban.**

*Papp Csaba*

*Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

Az előadás összefoglalja a non-invazív magzati genetikai diagnosztika forradalmian új módszerének, az anyai vérben keringő szabad DNS vizsgálatának rövid történetét, a módszer technikai alapjait, és elemzi hatékonyságát. Ismerteti a szabad DNS vizsgálatán alapuló egyetlen, Európában validált és akkreditált non-invazív prenatalis teszt, a PrenaTest® csaknem kétéves magyarországi történetének eredményeit. Az előadás ajánlásokat fogalmaz meg az új módszer prenatalis diagnosztikában történő alkalmazásához.

## EPIGENETIKA

**(E38) Anyáink bűne? Transzgenerációs epigenetika: táplálkozás és metabolizmus***Tóth Sára**Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest*

Egyre nagyobb számú bizonyíték támasztja alá, hogy az egyedfejlődés korai szakaszában az anyai étrend, a környezeti hatások fontos szerepet játszanak az élet későbbi szakaszában megjelenő, sőt sok esetben, a későbbi generációkra is átadódó bizonyos betegségekben, illetve az ezekre való hajlam kialakulásában. Az epigenetikus módosulások: a DNS metiláció, a hiszton módosulások, a nem-kódoló RNS-ek és a kromatin remodellezés teremthetik meg a kapcsolatot a kritikus egyedfejlődési szakaszok étrendi és környezeti státusza, valamint a betegségekhez vezető génexpressziós változások között. A módszertani eszköztár fejlődésével, az aguti yellow egér- és más állatmodellek segítségével, s az így gyarapodó adatoknak köszönhetően egyre közelebb kerülünk annak megismeréséhez, pontosan milyen külső és belső környezeti hatások és hogyan képesek a metabolizmus, illetve az ebben érintett enzimszerek, különböző kis molekulák segítségével a génexpressziót befolyásolni. Ezen rendszerek és kapcsolatok ismertetésével nem csak olyan betegségek iránti fogékonyság/hajlam eltérései, mint pl. az obezitás, a kardiovaszkuláris betegségek, a diabétesz nyerhetnek epigenetikus értelmezést, hanem egyre közelebb kerülhetünk e folyamatok felhasználásával, befolyásolásával az epigenetikus terápiás alkalmazásokhoz is.

**(E39) Prognostics potential of expression of genes targeted by epigenetic regulation in breast cancer***Balázs Győrffy<sup>1,2,3</sup>, Gyöngyi Munkácsy<sup>3</sup>, Máté Kormos<sup>1</sup>, Giulia Bottai<sup>4</sup>, Libero Santarpia<sup>4</sup>**<sup>1</sup> MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group, Budapest, Hungary <sup>2</sup> 2<sup>nd</sup> Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary, <sup>3</sup> MTA-SE Pediatrics and Nephrology Research Group, Budapest, Hungary, <sup>4</sup> Experimental Therapeutics Unit, IRCCS - Humanitas Clinical and Research Institute, Milan, Italy*

*Purpose:* Epigenetic alterations can influence gene expression and impact prognosis of breast cancer patients. Here we identified genes for which epigenetic changes showed the potential to have an effect on outcome and gene expression and assessed their prognostic value in a meta-analysis of large transcriptomic cohorts.

*Methods:* Candidate genes were identified by screening PubMed. Transcriptomic cohorts were set up using datasets published in GEO and by the Metabric consortia. Each of these datasets were divided into the four intrinsic breast cancer subtypes, and survival analysis was performed in these separately. In addition, correlation between methylation status and gene expression was assessed in a set of 104 patients. In these, mRNA expression was determined using Agilent whole genome arrays and methylation status by Illumina HumanMethylation450 arrays. Pearson correlation analysis, Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox regression were computed for each gene separately. Significance was set at  $p < 0.01$ .

*Results and discussion:* In 49 studies, 79 genes were identified. Of these, 25 genes were significant in at least one intrinsic subtype. Most promising candidates in ER positive tumors include DIRAS3 (HR=0.53,  $p < 1e-06$ ) and FHIT (HR=0.64,  $p < 1e-06$ ), in basal tumors ABCB1 (HR=0.53,  $p < 1e-06$ ), CCND2 (HR=0.59,  $p < 6e-05$ ), SFN (HR=1.76,  $p < 1e-05$ ) and in Luminal B tumors SLIT2 (HR=0.69,  $p = 0.00016$ ). For the majority of genes, there was a significant correlation between methylation status and gene expression.

*Conclusion:* Many genes altered by epigenetic regulatory mechanisms also have a prognostic power. The most promising new biomarker candidate is DIRAS3 in ER positive tumors.

**(E40) Két szindróma, négy genetikai mechanizmus: genetikai vizsgálatok Prader-Willi és Angelman szindrómában**

*Bessenyei Beáta<sup>1</sup>, Szabó Tímea Margit<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, P. Szabó Gabriella<sup>2</sup>, Oláh Éva<sup>2</sup>, Ujfalusi Anikó<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

A Prader-Willi (PWS) és Angelman (AS) szindrómák kialakulásában négyféle genetikai mechanizmus játszhat szerepet: a 15-ös kromoszóma q11-q13 régiójának mikrodeléciója, uniparentális diszómia (UPD), imprinting defektus, valamint AS-ban az UBE3A gén mutációi. A mikrodeléciók többnyire fő töréspontok között jönnek létre, így megkülönböztetünk I-es típusú és II-es típusú deléciókat. A töréspontok helyzete és a deléció mérete befolyásolhatja a fenotípusos tünetek súlyosságát.

*Célkitűzés, anyag és módszer:* Munkánk célja (a) a metilációs mintázat vizsgálata azokban a PWS és AS betegekben, akiknél korábban fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) deléció nem igazolódott (n=21), (b) a töréspontok pontos meghatározása, genotípus-fenotípus összefüggések megállapítása FISH-sel igazolt deléciós betegekben (n=8), (c) az UBE3A gén mutáció analízise olyan AS betegekben, akikben sem deléció, sem UPD/imprinting defektus nem igazolódott (n=2). A metiláció vizsgálatára és a töréspontok azonosítására metiláció specifikus multiplex ligáció függő próba amplifikáció (MS-MLPA) módszert alkalmaztunk. Az UBE3A gén 10 kódoló exonját Sanger szekvenálással vizsgáltuk.

*Eredmények:* (a) A metiláció megváltozása egy PWS és egy AS betegben volt kimutatható. (b) A deléciós betegek közül négyben I-es típusú, négyben II-es típusú deléció igazolódott. A nagyobb méretű delécióval jellemezhető I-es típusú betegek motoros fejlődése elmaradottabb volt a II-es típusú betegekhez viszonyítva, valamint hipotóniájuk is súlyosabb volt mindkét betegség esetén. Egy AS betegben egy kisméretű, atípusos deléciót azonosítottunk, amely korábban FISH-sel nem volt kimutatható. (c) A vizsgált két AS betegben UBE3A mutáció nem igazolódott.

*Következtetés:* Az MS-MLPA módszer jól alkalmazható a PWS/AS diagnosztikájában, mivel használatával egyszerre tudjuk vizsgálni a deléciót és a metiláció megváltozását, valamint alkalmas a töréspontok meghatározására, amely fontos szerepet játszhat a fenotípus előrejelzésében.

**(E41) B-sejt differenciációban szerepet játszó gén regulációs hálózatok azonosítása**

*András Kinga*

*Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kar*

Az immunrendszer számos aspektusa, mint összetett regulációs hálózat működik. Az immunrendszer komplex hálózatában szerepet játszó lényeges elemek azonosítása lehetséges top-down megközelítéssel. Ennek egyik lehetséges útja a génexpressziós adatok statisztikai és bioinformatikai elemzése, és így felépíthető egy gén regulációs hálózat, amelynek segítségével feltárhatjuk az adott állapotokban együttműködő géneket. Az immunrendszer B-sejt differenciációjának teljes folyamata szintén a gének összehangolt szabályozása alatt áll, ahol az adott állapotra jellemző génexpressziós mintázatok a differenciálódási folyamatok fontos meghatározói. A génexpressziós kísérleti adatok felhasználásával felépíthető egy B-sejtes gén ko-regulációs hálózat, valamint a modellezett hálózat dinamikájának szimulációjával a B-sejt differenciálódásban szerepet játszó kulcsfontosságú gének azonosíthatóak.

A hálózat felépítéséhez a GEO és ArrayExpress adatbázisokból letöltött humán B-sejtes génexpressziós adatokat használtam fel. A kísérletek kiválasztásánál elsődlegesen, azt tartva szem előtt, hogy különböző időpontokban mért mintákat tartalmazzanak. R programkörnyezetben, Bioconductor csomagok segítségével történt az adatok normalizálására, valamint a feldolgozott adatokból egy, olyan mátrixok létrehozása, amelyek felhasználhatóak a gének expressziós szintek közötti korreláció kiszámítására, amely a ko-regulációs hálózat alapját képezi.

A hálózat kutatás biológia területén történő alkalmazásával modellezhetőek a komplex biológiai rendszerek. A B-sejteket modellező gén ko-regulációs hálózat létrehozásának első lépése a szükséges adatok és módszerek ismeretében a nyers adatok feldolgozása, amelyek a hálózat topológiájának, struktúrájának leírására alkalmasak, megjelenítve a gének közötti lehetséges kapcsolatokat. A munkám ezt az első lépést ismerteti.

**(E42) Az IL-17 és IL-22 termelés eltérő szabályozása humán Th17 sejtek in vitro differenciálódása során**

*Baricza Eszter<sup>1</sup>; Molnár-Érsek Barbara<sup>1</sup>; Lajkó Eszter<sup>1</sup>, Buzás Edit<sup>1</sup>; Nagy György<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai-, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport, Budapest

**Célkitűzés:** A T helper 17 (Th17) sejtek a CD4+ T-lymphocyták szubpopulációja, amely citokintermelése révén (interleukin-17A, -17F, -21, -22, -26) fontos szerepet játszik a gyulladás kialakulásában. Rheumatoid arthritisben (RA) a gyulladás helyszínén fokozott IL-17 termelés jellemző, mely hozzájárul a porc- és csont destrukció kialakulásához. Célunk a humán Th17 sejtek differenciálódásának vizsgálata volt.

**Anyag és Módszer:** Egészséges donorok perifériás véréből ficoll gradiens centrifugálással mononukleáris sejteket (PBMC) izoláltunk, majd mágneses szeparációval (negatív szelekció) CD4+ T sejteket nyertünk. A sejteket anti-CD3 (1µg/ml) és anti-CD28 (1µg/ml) antitestekkel aktiváltuk, TGF $\beta$  (2,5ng/ml), IL-6 (25ng/ml), IL-1 (10ng/ml) citokinekkal, valamint anti-IL-4 (10µg/ml) és anti-IFN $\gamma$  (10µg/ml) blokkoló antitestekkel kezeltük 5–10 napig. A sejtek ROR $\gamma$ t gén és fehérjeexpresszióját real-time PCR és western blot, IL-17 és IL-22 termelését ELISPOT és ELISA módszerekkel mértük. A sejtek viabilitását tripán kék festődés és impedancia változás mérésén alapuló módszer segítségével mértük.

**Eredmények:** A citokinkezelés hatására a differenciálódás 5. napján nőtt a ROR $\gamma$ t expresszió mind gén, mind fehérje szinten a kiindulási, az 5 napos kezeletlen és aktivált sejtekhez viszonyítva, amely blokkoló antitestek hatására fokozódott mind 5, mind 10 nap elteltével. Az anti-CD3 és anti-CD28 antitestekkel történő sejtaktiváció a citokinek és blokkoló antitestek hiányában is fokozta a sejtek IL-17 és IL-22 termelését, azonban a ROR $\gamma$ t expressziót nem befolyásolta. A blokkoló antitestek hatására az IL-22 termelés csökkent. A sejtek proliferációja a ROR $\gamma$ t expresszió növekedésével fordított arányban csökkent.

**Következtetés:** Eredményeink szerint a blokkoló antitestek elősegítik a citokinek indukálta Th17 differenciálódást. Feltételezzük, hogy a blokkoló antitestek szelektíven a Th17 sejtek proliferációját fokozzák. Eredményeink hozzájárulhatnak a Th17 irányú differenciálódás szabályozásának jobb megértéséhez.

**(E43) CYP1A2 gén nem-kódozó régióinak polimorfizmusai roma és magyar populációs mintákban**

*Szalai Renáta<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1</sup>, Magyari Lili<sup>1,2</sup>, Bene Judit<sup>1</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs

A citokróm-P450 1A2 (CYP1A2) enzim nélkülözhetetlen számos klinikailag fontos gyógyszer, prokarcinogén és endogén szubsztrát biotranszformációjához. Jelen tanulmány célja megállapítani a CYP1A2 gén polimorfizmusok eloszlásának interetnikai különbségeit roma és magyar populációs mintákban. A -163C>A (\*1F) és a -3860G>A (\*1C) nem-kódozó variánsok genotipizálását 404 egészséges roma és 396 egészséges magyar személy mintáján PCR-RFLP technikával végeztük. A CYP1A2\*1C allél frekvenciája szignifikánsan különbözött a magyar és roma mintákban (2.02% vs. 0%,  $p < 0.001$ ). A homozigóta AA genotípus nem volt kimutatható egyik csoportban sem. A CYP1A2\*1F polimorfizmust tekintve jelentős különbséget észleltünk a (-163) AA genotípust illetően roma populációban, szemben a magyarokkal (31.9% vs. 49.5%,  $p < 0.001$ ) és a minor allél frekvenciájában (56.9% vs. 68.6%,  $p = 0.025$ ). A következő CYP1A2 genotípusokat azonosítottuk a roma és magyar mintákban: \*1A/\*1A (18.1% vs. 12.4%), \*1A/\*1F (50% vs. 36.9%), \*1F/\*1F (31.9% vs. 46.7%). A magyar populációban a \*1C/\*1F genotípus 4,04%-ban volt jelen, ez a roma csoportban nem volt detektálható. A CYP1A2 gén polimorfizmusok eloszlásának analízise rávilágított további farmakogenetikai különbségekre a roma és magyar populáció között. A magyar populáció fokozott kockázattal rendelkezik daganatos megbetegedésekre - szemben a romákkal - a nagyobb mértékű prokarcinogén aktivációnak köszönhetően, továbbá nagyobb valószínűséggel gyors metabolizáló a CYP1A2 szubsztrátjainak.

## BELGYÓGYÁSZATI GENETIKA

**(E44) Keringő mikroRNS-ek expressziójának jelentősége: változások hormonális hatásokra, keringő mikroRNS-ek mint tumor szupresszorok?**

*Igaz Péter*<sup>1</sup>, *Igaz Iván*<sup>2</sup>, *Nyíró Gábor*<sup>3</sup>, *Nagy Zoltán*<sup>1</sup>, *Nagy Zsolt*<sup>1</sup>, *Szabó Péter Márton*<sup>1</sup>, *Rácz Károly*<sup>1</sup>, *Patócs Attila*<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Szt Imre Oktatókórház, Gastroenterológiai Osztály, Budapest, <sup>3</sup>MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, <sup>4</sup>MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest, <sup>5</sup>Bionikai és Innovációs Központ, SE-PPTE, Budapest

**Bevezetés:** A mikroRNS-ek (miR) szöveti kifejeződésük mellett a testfolyadékokban, így a véráramban is kimutathatóak, azonban élettani jelentőségük kevésbé ismert.

**Célkitűzés:** A mikroRNS-ek expressziós változásainak tanulmányozása a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely hormonális hatásaira, valamint *in silico* megközelítéssel a mikroRNS-ek kifejeződésének vizsgálata egészségesekben esetleges daganatgátló hatásuk irányában.

**Anyag és módszer:** *In vitro* mellékvesekéreg sejtvonalon végzett előkísérleteink eredményei és irodalmi adatok alapján kiválasztott hat mikroRNS (*miR-27a*, *miR-125b-2*, *miR-200b*, *miR-214*, *miR-483-5*, *miR-503*) kifejeződését vizsgáltuk 10-10 normális hormonháztartású egyén vérplazmájában 1 mg dexamethason és 250 µg tetracosactid (ACTH) hatására Taqman real-time PCR módszerrel. Másik célkitűzésünknek megfelelően hat tanulmányból letöltött 61 egészséges egyén mikroRNS expressziós mintázatát vizsgáltuk *in silico*.

**Eredmények:** A *miR-27a* expressziója szignifikánsan fokozódott tetracosactid és csökkent dexamethason hatására. A többi keringő mikroRNS kifejeződése nem változott szignifikánsan. Az *in silico* és irodalmi adatok is arra utalnak, hogy a keringő mikroRNS-ek között viszonylag többségben vannak a döntően tumor szupresszor hatásúak (pl. *miR-223*, *miR-451*, *miR-16*, *let-7*, *miR-486-5p*).

**Következtetések:** A keringő mikroRNS-ek kifejeződését hormonhatások befolyásolhatják, bár pontos eredetük és szekréciójuk szabályozási folyamatai nem

ismertek. A dominálón tumor szupresszor hatású mikroRNS-ek jelenléte a keringésben egy a keringő mikroRNS-ek által közvetített „tumor surveillance” mechanizmus lehetőségét veti fel.

**(E45) Monogénes diabetesek molekuláris vizsgálata**

*Balogh István*<sup>1</sup>, *Gaál Zsolt*<sup>2</sup>, *Kántor Irén*<sup>3</sup>, *Ajzner Éva*<sup>4</sup>, *Dzsudzsák Erika*<sup>1</sup>, *Kappelmayer János*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen. <sup>2</sup>IV. Belgyógyászati Osztály, <sup>3</sup>Gyermekosztály, <sup>4</sup>Központi Laboratórium, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza.

A glükóz-inzulin szignalizáció útvonalában szerepet játszó fehérjék génjeinek mutációi okozhatnak hipoglikémiát és monogénes diabeteset is. A monogénes diabetes esetén a tünetek az adott mutációtól függően jelentkezhetnek a neonatális periódusban vagy fiatal felnőttkorban (MODY, maturity-onset diabetes of the young). A monogénes diabetes genetikai vizsgálatoknak diagnosztikai, prognosztikai és terápiás jelentőségük is van.

**Célkitűzés:** Vizsgálataink célja a leggyakoribb monogénes diabetes géneknél (GCK, HNF1A, KCNJ11) a patogén eltérések felderítése.

**Anyag és módszer:** A fenti gének teljes kódoló régióját direkt DNS szekvenálással vizsgáltuk klinikailag monogénes diabetesben szenvedők és családtagjaik esetében.

**Eredmények:** HNF1A gén vizsgálatot 30 családnál végeztünk, közülük 5 esetben találtunk patogén mutációt, melyek közül egy aminosav cserével járó eltérés az irodalomban eddig le nem írt volt. A GCK gént 35 családnál vizsgáltuk, közülük 20 esetben találtunk patogén mutációt, melyek közül hét eltérés volt eddig nem közölt. KCNJ11 analízist 14 család esetében végeztünk. A detektált mutációk hét betegnél az addig használt inzulin szulfonilureára váltását tette lehetővé.

**Konklúzió:** A vizsgált családok/betegek esetében molekuláris genetikai módszerekkel 32 családban definiáltuk a monogénes diabetes hátterében álló mutációkat. A vizsgálatok következményeképpen a terápia megváltoztatására, vagy elhagyására is sor került. A GCK gén korábban le nem írt misszensz mutációinak funkcionális tesztelését elkezdtük.

**(E46) A mitochondriális farmakogenomika klinikai implementációja**

*Reményi Viktória<sup>1</sup>, Kékesi Anna<sup>1</sup>, Pentelényi Klára<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Gál Anikó<sup>1</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Háttér:** A mitochondrium működését biztosító gének variációi, mint a mitochondriális DNS (mtDNS) homoplazmikus SNP-i, vagy az intergenomiális kommunikációban részt vevő gének, mint pl. a *POLG1* gén variációi, nem csak különböző betegségeket eredményezhetnek, hanem több gyógyszer mellékhatásért is felelősek lehetnek.

**Célkitűzések:** Az mtDNS és a *POLG1* gén egyes farmakogenomikai aspektusainak vizsgálata.

**Anyagok és módszerek:** Az mtDNS egyes SNP-inek és a metformin okozta lactacidozisnak az asszociációját egy 57 éves 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő férfi beteg esetén keresztül mutatjuk be. A *POLG1* gén szubsztitúciók vizsgálatát 65 multiplex deléció hordozó beteg esetében végeztük el. Az alkalmazott metodikák: a multiplex deléciókat long PCR technikával detektáltuk, a teljes mtDNS reszekvenálását MiToChip v2.0 microarray-jel végeztük, míg a *POLG1* gén teljes kódoló régiójának elemzésére Sanger szekvenálást alkalmaztunk.

**Eredmények:** Az mtDNS reszekvenálása során a férfi beteg esetében egy mtDNS deléció mellett több olyan homoplazmikus SNP-t (32-ből) detektáltunk, mely asszociációt mutatott a maternálisan öröklődő diabétesszel és hallásvesztéssel (MIDD). A *POLG1* gén vizsgálata során, az irodalomban eddig leírt 7 valproát toxicitással asszociált szubsztitúció közül 3 különböző eltérést (patogén mutációt, modifikáló faktort és polimorfizmust) találtunk összesen 22 esetben a 65 multiplex delécióval rendelkező betegeknél.

**Következtetések:** Azon diabeteses betegeknél, akiknél a metformin súlyos mellékhatást okozott, felmerült a mitochondriális betegség lehetősége illetve MIDD-al asszociált SNP-k jelenléte. A mitochondriális betegeknél kerülendő a metformin adása, illetve ajánlott az mtDNS szűrése a MIDD-del asszociált SNP-kre. A valproát toxicitással asszociált szubsztitúciók vizsgálata fontos a gyógyszer súlyos kimenetelű mellékhatásának predikációjában. A mitochondriális betegeknél kerülendő a VPA adása illetve VPA kezelés előtt ajánlott a *POLG1* gén mutáció-szűrése.

**(E47) Asztmában szerepet játszó gének azonosítása egér asztmamodell és humán vizsgálatok alapján**

*Szalai Csaba, Temesi Gergely, Virág Viktor, Fodor Lili Erika*

Semmelweis Egyetem, Genetikai Sejt és Immunbiológiai Intézet, Budapest

**Célkitűzés:** Kutatásaink célja, hogy genetikai és genomikai módszerekkel új, az asztma pathogenezisében szerepet játszó géneket azonosítsunk.

**Anyag és módszer:** Asztma egérmodell tüdő gé-nexpressziós mintázata, valamint irodalmi adatok alapján kiválasztottunk 60 kandidáns gént, melyben bioinformatikai módszerekkel 90 tag SNP-t azonosítottunk és genotipizáltunk 311 asztmás gyermekben és 360 egészséges kontrollon. 13 asztmás és 10 kontroll személytől indukált köpetmintát gyűjtöttünk, és a genotipizálási eredmények alapján kiválasztott gének expresszióját mértük RT PCR-rel. T- tesztet,  $\chi^2$ -tesztet, logisztikus regressziót használtunk, hogy az SNP gyakoriságnak, és a génextpresszióknak az asztmával való asszociációját vizsgáljuk. A többszörös hipotézis-tesztelésből adódó hibák esélyét permutációs tesztekkel csökkentettük.

**Eredmények:** Összesen 2 génben, 4 SNP gyakorisága különbözött erősen szignifikánsan az asztmások és a kontrollok között: rs2240572, rs2240571, rs3735222 a *SCIN* és rs32588 a *PPARGC1B* génben. Hat másik gén (*ITLN1*, *FABP3*, *MAT1A*, *OSGIN*, *LY9*, *LGMN*) polimorfizmusai mutattak határeset közeli szignifikanciát. A kiválasztott gének közül 3 gén (*SCIN*, *PPARGC1B* és *ITLN1*) expressziója mutatott szignifikáns különbséget asztmások és kontrollok indukált köpetmintáiban.

**Következtetés:** Vizsgálatainkban azonosítottunk 3 gént (*SCIN*, *PPARGC1B* és *ITLN1*), melynek expressziója szignifikánsan megváltozott asztma egérmodell tüdejében, különbözött asztmások és kontrollok indukált köpetmintáiban és egyes tag SNP-ik gyakorisága szignifikánsan különbözött asztmás gyermekek és kontrollok között. Ez a 3 gén potenciális új „asztmagén”, melynek szerepe lehet az asztma pathomechanizmusában, és az általuk reprezentált anyagcsereútvonalak lehetséges új gyógyszer-célpontok.



**(E48) A WNT jelátviteli útvonal polimorfizmusainak hatása posztmenopauzális nők csonttömegére**

*Horváth Péter<sup>1</sup>, Bakos Bence<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>2</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Lakatos Péter<sup>1</sup>, Szili Balázs<sup>1</sup>, Tóbiás Bálint<sup>1</sup>, Kirchner Gyöngyi<sup>1</sup>, Nagy Zsolt<sup>1</sup> és Takács István<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup> PentaCore Laboratórium, Budapest

**Célkitűzés:** A Wnt jelátviteli útvonalat több vizsgálat is sikeresen kapcsolta össze a csontanyagcserével. Ezért jelen vizsgálatunk során arra törekedtünk, hogy bizonyítsuk a kapcsolatot a Wnt-útvonal egynukleotidos polimorfizmusai (SNP) és posztmenopauzális nők csonttömege, valamint törési kockázata között.

**Anyag és módszer:** Munkánk során 932 posztmenopauzális nőt választottunk ki. A résztvevők BMD értékeit (csípő és lumbális gerinc) Lunar DXA Prodigy készülékkel mértük. A kapott értékekből kiszámítottuk a T-score értékeket, megmértük a betegek magasságát és testsúlyát és BMI-t számoltunk belőle. A betegek anamnéziséből törésadatokat gyűjtöttünk, az alanyoktól DNS mintát vettünk. A DNS mintákat egy Sequenom MassARRAY 4 készüléken genotipizáltuk. 11 SNP-t választottunk ki 3 génből, nevezetesen az LRP5, SP7 és GPR177 génekből. Az eredmények statisztikai analízisét az SPSS és R programokkal végeztük.

**Eredmények:** Szignifikáns összefüggést sikerült kimutatnunk a vizsgálati alanyok BMD értékei és az LRP5 gén rs4988300 polimorfizmusa között. Nem tudtunk kapcsolatot találni azonban az SP7 és a GPR177 gének vizsgált polimorfizmusai, valamint a törési rizikóval.

**Következtetések:** Kísérletünkkel sikerült megerősíteni és tovább pontosítani egy korábbi teljes genom asszociációs vizsgálat (GWAS) eredményét, amely felvetette az összefüggést az LRP5 gén és a csontanyagcsere között.

**(E49) Hideg göbös pajzsmirigybetegek biopsziás mintáinak genetikai vizsgálata és utánkövetése**

*Tóbiás Bálint<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1</sup>, Árvai Kristóf<sup>1</sup>, Horváth Péter<sup>1</sup>, Takács István<sup>1</sup>, Nagy Zsolt<sup>1</sup>, Horányi János<sup>2</sup>, Járay Balázs<sup>3</sup>, Székely Eszter<sup>3</sup>, Istók Roland<sup>3</sup>, Székely Tamás<sup>3</sup> és Lakatos Péter<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika,

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet

**Bevezetés:** Az utóbbi években a felderített pajzsmirigyrákos megbetegedések száma drámaian megemelkedett. A korai diagnózist lehetővé tevő, illetve a betegség prognózisát befolyásoló paraméterek, elsősorban genetikai eltérések keresése napjainkban jelentős szerepet kap.

**Célkitűzés:** Jelen vizsgálatunkban 4 szomatikus génmutáció (BRAF, HRAS, NRAS, KRAS) és négy génátrendeződés (RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8ex7/PPARgamma, PAX8ex9/PPARgamma) jelenlétét elemeztük összesen 779 pajzsmirigy vékonytű aspirációs mintában, ahol a mintavétel pillanatában a citológia benignus eredményt adott. A pácienseket évente követtük 3 éven keresztül.

**Anyag és módszer:** A génmutációk elemzését fluoreszcens jelölésen alapuló melting pont módszerrel végeztük Light Cycler készülékkel. A génátrendeződéseket specifikus TaqMan-próba alapú valós idejű PCR technikával vizsgáltuk.

**Eredmények:** A biopsziáminták elemzése során 39 BRAF, 23 NRAS, 9 HRAS és 1 KRAS mutációt, 1 RET/PTC3 génátrendeződést találtunk (az összes minta 9,4%-ában volt genetikai elváltozás). Az összes, szövettanilag papilláris carcinomának bizonyult esetből (40 minta) 22 esetben találtunk BRAF, 1 esetben NRAS mutációt és szintén 1 esetben RET/PTC3 génátrendeződést. A követés során 2 betegnél igazolódott follicularis cc. és 10 esetben egyéb (follic. adenoma, anaplasticus cc., medullaris cc.), amelyben nem detektáltunk semmilyen genetikai elváltozást. Az összes minta egy éves (779 esetet) követése során a specificitás 96,4% volt, ami 3 éves követés (250 minta) után is 96,2%-os maradt. A negatív prediktív érték (NPV) egy évre vonatkoztatva 96% volt.

**Következtetések:** Az idő során általunk észlelt malignizálódó „hideg” göbökben a BRAF mutáció előfordulása hasonlatos volt a papillaris daganatokban eddig leírtakéhoz. Ugyanakkor, a RAS és RET/PTC eltérés előfordulása ritkább volt anyagunkban, mint az az irodalom alapján várható lett volna. PAX8/

PPARgamma génátrendeződést egyáltalán nem találtunk. A genetikai eltérések felismerése kiegészítheti a hisztológiai/citológiai vizsgálatokat, segítve így a diagnosztikát, azaz a „hideg” göbök malignizálódási hajlamának előrejelzését és a későbbi kezelési stratégia felállítását.

### **(E50) Laminin 332 gének mutáció analízise Herlitz-típusú junctionalis epidermolysis bullosa betegekben**

*Mayer Balázs<sup>1</sup>, Silló Pálma<sup>1</sup>, Mazán Mercédesz<sup>1</sup>, Pintér Dóra<sup>1</sup>, Medvecz Márta<sup>1</sup>, Hatvani Zsófia<sup>1</sup>, Bárány Gusztáv<sup>2</sup>, Pamzsav Horolma<sup>2</sup>, Kárpáti Sarolta<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Budapesti Orvosszakértői Intézet, Igazságügyi Minisztérium, Budapest*

Az utóbbi években jelentős számú recesszív letális Herlitz-típusú junctionalis epidermolysis bullosa (HJEB) esetet diagnosztizáltunk, amelyek roma családokban fordultak elő. A HJEB betegségnek megfelelően a funkcionális laminin 332 festődés hiányát igazoltuk a betegek bőrbioptisziáiban, ezért a laminin 332 géneket (LAMA3, LAMB3, LAMC2) elemeztük. A betegektől és tünetmentes szüleiktől vett perifériás vérből izolált genomiális DNS mintákat szekvenáltunk. Már ismert úgynevezett hot spot és eddig nem leírt mutációkat azonosítottunk. Mindegyik HJEB csecsemő homozigóta volt az adott pathogén mutációra, és a szülei heterozigóta hordozók voltak. A családi anamnézis felvételekor egyes családok még további esetekről számoltak be, amelyeknél a csecsemők korai halálát hólyagos bőrbetegség okozta. Az érintett házaspárok közel rokon házasságban élnek és a mutációt hordozók aránya igen magasnak bizonyult néhány izolált közösségben azokat a személyeket tekintve, akik önként jelentkeztek genetikai vizsgálatra.

Néhány érintett családnál filogenetikai elemzést végeztünk, és az Y kromoszóma SNP elemzéssel megállapítottuk, hogy a dél ázsiai (indiai) H1a-M82 haplocsoportba tartoznak, ahogy a magyarországi romák nagy része. A H1a-M82 haplocsoporton belül, a haplotípus mintázatok (23 Y-STR) számítógépes összevetésével lehetőségünk nyílt az egyik pathogén mutáció korának becslésére. A mutáció kora megfelel annak a történelmi időszaknak, amikor a romák bevándoroltak a Kárpát-medencébe. Az érintett családok részére jelenleg már elérhető a genetikai szűrés és tanácsadás.

# POSZTEREK

## ONKOLÓGIA

**(P1) Új lehetséges hajlamosító gének szerepének felvetése örökletes emlőrákban a GWA tanulmányok által kijelölt kromoszómaregiók NGS szekvenálása alapján**

*Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Papp János<sup>1</sup>, Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint L.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

Az emlőrák egy populációs szinten gyakori komplex megjelenésű betegség, melyben az örökölhető faktorok lényeges szerepet játszanak. Az ismert csíravonalas hajlamosító gének mutációi - köztük a BRCA1/2 - valamint az utóbbi tíz év genom szintű asszociációs tanulmányaiban (GWA) azonosított kapcsolt régiók variánsai együttesen is csak mintegy 20-25%-át képezik az öröklött kockázati tényezőknek. A „hiányzó örökletesség” egyik magyarázata, hogy számos kis gyakoriságú, de közepes penetranciájú variáns létezik, melyek az eddigi módszerekkel nem voltak azonosíthatóak. Ennek felderítésére a legjelentősebb GWA-tanulmányok által kijelölt kromoszómaregiókat nagy genomi szekvenálásnak vetettük alá. Tizenkét GWA-kromoszómaregióban a tag-SNP körüli 1 Mb tartományba eső 55 kódoló gén NGS (next generation sequencing, Illumina) szekvenálását végeztük. A vizsgált genomi DNS-ek 120 női korai emlőrákos (primer daganat 42 év alatt) és 60 férfi emlőrákos esetből származtak. Kontrollként 180 egészséges személy mintáit szekvenáltuk. A könyvtárkészítést Agilent SureSelect-XT2 dúsító eljárással végeztük. A variáns-hívásokat a megfelelő minőségű szűrőkkel szelektáltuk, majd lehetséges patogenitásuk szerint értékeltük, számos *in silico* predikciós programot is alkalmazva. A nagy genomi szekvenálás 2845 variánst mutatott ki megbízhatóan, melyek közül 724 új, az ismert adatbázisokban nem szereplő allél volt. A variánsok annotációja 12 egyértelmű mutációt (7 nonszensz, 4 *splice*, 1 *frameshift*) valamint 29, predikciós programok által patogénnek ítélt allélt mutatott összesen 19 génben. Az érintett gének közül 7 különösen jelentős volt, mivel számos valószínűsíthetően patogén allélt tartalma-

zott (kromoszóma régióik: 5p15.2, 6q25.1, 10q21.2, 10q26.13, 14q24.1). Az általunk azonosított hajlamosító gén-jelöltek hozzájárulhatnak az örökletes emlőrák genetikai hátteréhez. Ennek igazolásához további megerősítő tanulmányok és funkcionális vizsgálatok szükségesek. Kutatásainkat az OTKA K-112228 és a KTIA-OTKA CK-80745 támogatta.

**(P2) Az emlőrák kialakulására való örökletes hajlam génjeinek vizsgálata BRCA1/2 mutációra negatív női és férfi emlőrákos esetekben**

*Papp János<sup>1</sup>, Vaszkó Tibor<sup>1</sup>, Bozsik Anikó<sup>1</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Gyuris Tibor<sup>2</sup>, Bálint Bálint László<sup>2</sup>, Gézsi András<sup>3</sup>, Antal Péter<sup>3</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Országos Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen, <sup>3</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Méreステchnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

Az emlőrákra való hajlam genetikai háttere jelentős részben még ismeretlen. Vizsgálataink célja volt, hogy genetikai predispozíció jeleit mutató esetekben meghatározzuk bizonyos emlőrák hajlamosító gének mutációinak előfordulását. Összesen 172 (58 férfi emlőrákos, illetve 114 fiatalkori megbetegedéssel diagnosztizált női emlőrákos) BRCA mutációra negatívnak talált beteg esetében végeztük el 9 ismert emlőrák-gén, valamint 6, a Brca1 proteinnel komplexet képző, a mikroRNS-ek érésében szerepet játszó gén exom-szekvenálását. A kiválasztott régiókat Agilent SureSelect-XT2 módszerrel dúsítottuk, majd Illumina HiScanSQ készüléken szekvenáltuk. A szekvenálás során elért nagy lefedettség lehetővé tette a nagy genomi deléciók/duplikációk jelenlétének meghatározását is. A vizsgált esetek 10%-ában azonosítottunk biztosan, vagy valószínűsíthetően patogén mutációt az ismert hajlamosító génekben, emellett a mikroRNS-ek érését szabályozó komplex tagjainak esetében is több esetben mutattunk ki valószínűleg patogén variáns-

kat. A nagy genomi deléciók a fenti betegcsoportokban ritkának bizonyultak, egy vagy több exon kiesésével csak egy-egy esetben talákoztunk. A gyakori polimorfizmusok esetében a RAD50 gén egyik variánsáról támasztottuk alá annak más tumortípusokban már korábban leírt védő szerepét. A férfi és női esetek mutációs spektrumának összehasonlító értékelése felfedte, hogy bizonyos gének mutációi (ATM, CHEK2) ugyan mindkét nem esetében emelni látszanak az emlőrák kialakulásának örökölhető kockázatát, más gének patogén variánsai viszont nagyobb gyakorisággal fordulnak elő az egyik vagy másik nemnél (RAD50, PALB2, NBN). Adataink szerint az emlőrák-hajlam genetikai háttere igen sokszínű, és egy-egy gén érintettsége csak kis mértékben jellemző, ami felveti a sokgénés génpanelek klinikai alkalmazhatóságának korlátait. A kutatást a KTIA-OTKA CK-80745 és OTKA K-112228, valamint a Norvég Finanszírozási Mechanizmus HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9 pályázatok támogatásával végeztük.

**(P3) Tumor heterogenitás vizsgálata újgenerációs szekevenálási adatokban**

*Pongor Lőrinc Sándor<sup>1</sup>, Sztupinszki Zsófia<sup>1</sup>, Győrffy Balázs<sup>2</sup>*

*1. Semmelweis Egyetem I. sz Gyermekklinika, 2. MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group*

*Háttér:* Az újgenerációs szekvenálási technikák (Next Generation Sequencing, NGS) felhasználásával képesek vagyunk egy szövet valamennyi génjének nukleotid sorrendjét határozni, amely diagnosztikában, kutatásban és gyógyszerfejlesztés során kulcsfontosságú. Tumor minták szekvenálása esetén nehézséget okoz, hogy a tumorok gyakran heterogének, mivel a tumor fejlődése során genetikailag eltérő szubpopulációk jelennek meg. Ez a genetikai változékonyság előnyben részesítheti a sejteket a túlélésben, emiatt bizonyos értelemben egy evolúciós folyamatnak is lehet tekinteni. Swanton és munkatársai bemutatták [1], hogy a tumor növekedése során egy heterogénebb tumorban nagyobb esély van akár gyógyszerrezisztencia mechanizmussal rendelkező klónok megjelenésére, amelyek egy kezelés során szelektálódnak és tovább élnek.

*Cél:* Célunk összefüggéseket találni a tumor heterogenitásának mértéke illetve szomatikus mutációk között intratumorális újgenerációs szekvenálási adatok segítségével.

*Módszer:* A szekvenálási adatokat az EGA adatbázisból töltöttük le, amely 8 beteg exome szekvenálási adatából tevődik össze. Minden beteg esetén 8 intratumor szekvenálást végeztek, amelyekhez egy normál szövet exome szekvenálási adatsor is tartozik. A szomatikus mutációk azonosítását a MuTect algoritmus [2] segítségével végeztük, amely az irodalomban egyik leggyakrabban használt szomatikus mutációt azonosító algoritmus.

*Eredmény:* A feldolgozás során azt tapasztaltuk, hogy a nyolc beteg szekvenálási adatait két csoportba lehet osztani: 1) homogén csoport, ahol jellemzően magasabb frekvenciájú mutációk vannak jelen, illetve több intratumorálisan közös mutáció található, valamint 2) heterogén csoport, ahol nagyságrendekkel több az alacsonyabb frekvenciájú szomatikus mutáció, illetve kevesebb intratumorálisan közös mutáció található mivel nagyobb mértékű a tumor heterogenitása.

*Megbeszélés:* A szomatikus mutációk frekvenciájának eloszlása jó mérőeszköz lehet a tumor heterogenitás mértékének meghatározására, amely elősegítheti a pontosabb prognózis becslését.

*Irodalom:*

- [1] Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res.* 2012;72:4875–4882.
- [2] Cibulskis, K. et al. Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nat Biotechnology* (2013). doi:10.1038/nbt.2514

**(P4) A bioinformatikai kiértékelés optimalizálása kritikus a klinikai diagnosztikai célú új-generációs szekvenálások esetében: a BRCA1 és BRCA2 gének példája**

*Vaszkó Tibor, Papp János, Pócza Tímea, Bozsik Anikó, Oláh Edit*  
*Országos Onkológia Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest*

Munkánk célja két bioinformatikai eljárás eredményeinek összehasonlítása volt BRCA1 és BRCA2 gének csíravonalas, klinikai diagnosztikai célú, új-generációs amplitikon szekvenálásának kiértékelése során. Egyénileg jelölt, púlozott Multiplicom BRCA MASTR amplitikon könyvtárakat szekvenáltunk Illumina MiSeq készüléken. A bioinformatikai kiértékeléshez két eljárást alkalmaztunk. Az egyik a szekvenáló platform telepített MiSeq Reporter szoftvert használta,

annak alapértelmezett beállításával. A másik egy ingyenesen hozzáférhető, viszonylag sok paraméter szabályozását lehetővé tevő szoftverekből (Prinseq, BWA-MEM, Picard, GATK és VCFTools) általunk kialakított módszer nyújtotta előnyöket aknázza ki. A két eljárás eredményeinek összehasonlítása során jelentős különbséget tapasztaltunk a listázott variánsok tekintetében. A MiSeq Reporter esetében fals negatív és fals pozitív hívások egyaránt előfordultak. Az előbbieket leginkább a 7 bázispárnál hosszabb indelt tartalmazó read-ek illesztéskor történő mellőzése okozta, míg az utóbbiak a párosított read-ek előfeldolgozásának elégtelensége miatt jelenhettek meg. A saját eljárás alkalmazása esetében szintén előfordultak fals negatívok, amelyeket az alapértelmezett szűrőbeállítások okoztak. Az összes hibás variánshívást azonban, eltérően a csak kismértékben parametrizálható MiSeq Reporter-től, az optimalizálás révén könnyedén ki lehetett küszöbölni. Következésképpen a klinikai diagnosztikában alkalmazott szekvenálások adatainak kiértékelése során javasoljuk elvégezni a bioinformatikai eljárás optimalizálását a target régió, a könyvtárkészítő kit, a szekvenáló kit és a lefedettség mélységének (alacsony, közepes, nagy, ultra nagy) minden új kombinációja esetén. Eredményeink szerint a fenti négy tényező bármelyike befolyászt gyakorolhat a szenzitivitásra és/vagy a specificitásra. Gondos optimalizálás révén mindkét paraméter esetében elérhetőnek látszik a diagnosztikában kötelező 100%. A kutatásokat támogatta: KTIA-OTKA CK-80745, OTKA K-112228, Norvég Finanszírozási Alap HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9.

**(P5) Új kockáztnövelő allélok azonosítása új generációs szekvenálással familiáris daganatos megbetegedésekben**

*Pócza Tímea, Bozsik Anikó, Papp János, Vaszkó Tibor, Oláh Edit*  
*Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest*

A daganatos megbetegedéseknek kb. 5%-át okozza öröklött mutáció. A daganatszindrómás eseteknek csak egy részét magyarázza nagy penetranciájú gének mutációja, a tumorhalmozódást mutató családokban a felelős gén(ek) sokszor feltáratlanok maradnak. Célunk, hogy új kockáztnövelő variánsokat azonosítsunk, ez multigénes megközelítést kíván, amelyhez nagy teljesítményű új generációs szekvenálást alkalmazunk. A

vizsgálatra olyan daganatszindrómás családok tagjait (12 eset) válogattunk ki, ahol a korábbi genetikai tesztelés során a BRCA1 és BRCA2 génben kockáztnövelő variáns nem találtunk. A könyvtárkészítéshez Illumina TruSight Cancer kitet (94 gén) használtunk, a szekvenálás Illumina MiSeq készüléken történt. Az adatok értékeléséhez Illumina MiSeq Reporter 2.4 és Variant Studio 2.1 szoftvereket használtunk. A potenciálisan káros variánsok kiválasztása a SIFT, PolyPhen-2 és MutationTaster szoftverek predikciói alapján történt. Az értékelés első lépésében a TruSight panel génlistájából 41 hajlamosító gént választottunk ki, amelyekben összesen közel 150 különböző variánsot találtunk. Ezek 97%-a exonikus, amelyből 54% *missense* eltérés volt. Két egyértelműen káros variánsot azonosítottunk: egy terminációs kodont eredményező mutációt a FANCM génben és egy kereteltolódást okozó mutációt a CHEK2 génben. Az *in silico* predikciók alapján a PALB2 és APC gének egy-egy allélya tűnik kockáztnövelőnek. Ezen kívül az APC génben még egy *splice* régiót érintő variánsot is találtunk. Az új generációs szekvenálás és a multigénes tesztek lehetővé teszik, hogy az olyan családoknál, ahol a családfa alapján feltehető az öröklött faktor szerepe, azonosítani tudjunk olyan ritka variánsokat, amelyek kockáztnövelő hatással lehetnek a tumor kialakulására. A kutatást a KTIA-OTKA CK-80745 és OTKA K-112228 támogatta.

**(P6) A multidrogr rezisztenciáért felelős ABC-transzporter gének (ABCB1 és ABCG2) polimorfizmusai akut myeloid leukémiában**

*Andrikovics Hajnalka,<sup>1</sup> Koszarska Magdalena,<sup>1</sup> Bors András,<sup>1</sup> Krähling Tünde,<sup>1</sup> Balassa Katalin,<sup>1</sup> Bártai Árpád,<sup>2</sup> Ádám Emma,<sup>2</sup> Kozma András,<sup>2</sup> Dolgos János,<sup>2</sup> Fekete Sándor,<sup>2</sup> Reményi Péter,<sup>2</sup> Özvegy-Laczkó Csilla,<sup>3</sup> Sarkadi Balázs,<sup>3</sup> Masszi Tamás,<sup>2</sup> Tordai Attila,<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest; <sup>2</sup>Hematológiai Osztály, Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház Budapest; <sup>3</sup>Természettudományi Kutató Központ, Magyar Tudományos Akadémia, Budapest.

*Bevezetés:* A hematopoiitikus őssejteken is kifejeződő ABC-transzporterek (ABCB1 és ABCG2) feltételezhető biológiai szerepe az őssejtek védelme különböző toxikus anyagokkal szemben. Fiziológiás szubsztrátjaik (pl. szteroidok) transzportjával szerepet játszhatnak az őssejtek sejtciklusának szabályozásában. Mindezek alapján, az ABCB1 és az ABCG2 genetikai variánsai

hajlamosíthatnak hematopoiitikus őssejtbetegségekre, és befolyásolhatják a kemoterápiás kezelés kimenetelét akut myeloid leukémiában (AML).

**Módszer:** Vizsgálatunkba 389 AML-beteget és 202 egészséges kontrollt vontunk be. A terápia kimenetelét 328, 60 évesnél fiatalabb, kuratív céllal kezelt beteg esetében elemeztük. Az *ABCB1* (c.2677G>T/A és c.3435C>T) és az *ABCG2* (c.34G>A és c.421C>A) polimorfizmusokat LightCycler allél diszkriminációs technikával vizsgáltuk.

**Eredmények:** A különböző allél frekvenciák (AF±95%CI) nem mutattak szignifikáns eltérést a teljes AML-csoport és az egészséges kontrollok között (*ABCB1* c.2677G>T: 42,9±3,5% vs. 44,8±4,9% c.3435C>T: 50,3±3,6% vs. 50,0±5,0%; *ABCG2* c.34G>A: 4,2±1,4% vs. 4,0±1,9%; c.421C>A: 8,1±2,0% vs. 10,1±3,0%). Az *ABCB1* 2677G/3435T haplotípus gyakrabban fordult elő AML-ben a kontrollhoz viszonyítva (9,9 vs. 6,1%, OR [95%CI]: 2.04 [1.14-3.57]; p=0.017). A t(8;21)(q22;q22) transzlokáció pozitív betegek (n=18) csoportjában magasabb c.34G>A AF-t (16.7±12.4%) találtunk (p=0.02). A hematopoiitikus őssejttranszplantációval (H SCT) kezelt AML-betegek között, az *ABCG2* c.421C>A hordozókra szignifikánsan hosszabb összesített túlélés volt jellemző a homozigóta vad genotípusú betegekhez viszonyítva.

**Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy az *ABCB1* gén egyik ritka haplotípusa hajlamosíthat AML kialakulására, míg az *ABCG2* c.34G>A polimorfizmusa a t(8;21) transzlokációval társulhat. H SCT esetén az *ABCG2* c.421C>A variáns befolyásolhatja a kezelés kimenetelét.

**(P7) A Junior vércsoportot kódoló ABCG2 genetikai variánsai és az antigén vörösvérsejt-kifejeződése közötti összefüggések**

*Koszarska Magdalena*<sup>1</sup>, *Kasza Ildikó*<sup>2,3</sup>, *Bors András*<sup>1</sup>, *Andrikovics Hajnalka*<sup>1</sup>, *Tordai Attila*<sup>1</sup>, *Várady György*<sup>2,3</sup>, *Németh Adrienn*<sup>3</sup>, *Szakács Gergely*<sup>3</sup>, *Sarkadi Balázs*<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Membránbiológiai Kutatócsoport, Budapest; <sup>3</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutató Központ, Budapest.

**Bevezetés:** A gyakori vörösvérsejt (vvs) antigének csoportjába tartozó Junior (Jun) antigénről újabban bizonyították, hogy a G2 típusú ABC transzporter (ABCG2) gén kódolja. A jelen tanulmányban az ABCG2 fehérje vörösvérsejt-kifejeződése és a gén vari-

ánsainak jelenléte között kerestünk összefüggéseket.

**Módszerek:** Az ABCG2 fehérje kifejeződést paraformaldehiddel fixált vvs-eken áramlási citometriás módszerrel, több antitesttel, párhuzamos jelöléssel mértük, és az összehasonlíthatóság érdekében egy kifejeződési együtthatóval jellemeztük. Az *ABCG2* gyakori variánsait (V12M és Q141K) LightCycler allél-diszkriminációs technikával mutattuk ki, továbbá két, jelentősen csökkent kifejeződést mutató személynél a teljes gén Sanger-szekvenálását is elvégeztük.

**Eredmények:** 47 egészséges önkéntes között 11 Q141K heterozigótát (allélfrekvencia: 11.7±6.6%), és 3 V12M heterozigótát (allélfrekvencia: 3.2±3.6%) azonosítottunk. Áramlási citometriával a Q141K heterozigótáknál szignifikáns mértékben csökkent vvs ABCG2 kifejeződést mértünk, mint a vad típust hordozókban (5.27±1.19 vs. 6.13±0.61, p=0.011). A V12M heterozigótáknál nem volt ilyen eltérés. Két egészséges személynél jelentősen csökkent ABCG2 kifejeződést (2.65±0.29) mértünk a vvs-eken. A teljes ABCG2 gén szekvenálásával egyiküknél egy arginin-stop mutációt (c.706C>T, p.R236X), másikuknál pedig egy szintén korai stop-kodon megjelenését eredményező TT-deléciót (c.791\_792delTT, L264HfsX14) mutattunk ki a 7. exonban. Mindkét utóbbi mutáció családon belüli szegregációt mutatott a csökkent ABCG2-kifejeződéssel.

**Következtetés:** Az áramlási citometriával kimutatott csökkent vvs-ABCG2 kifejeződés háttérben genetikai eltérések mutathatók ki. Az ABCG2 gyakori Q141K variánsa jelenlétében csökken az ABCG2 vvs-kifejeződése. A vvs áramlási citometria alkalmas módszer a vvs-antigének felszíni kifejeződésének vizsgálatára.

**(P8) SNP-k szerepe az emlődaganatok ösztrogénválaszára az MCF-7 adatok metaanalízise alapján**

*Bojcsuk Dóra*<sup>1</sup>, *Horváth Attila*<sup>1</sup>, *Nagy László*<sup>2</sup>, *Bálint Bálint László*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Debreceni Egyetem ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratórium, <sup>2</sup>MTA-DE Lendület Immunogenomikai Kutatócsoport

Mai tudásunk szerint a megreceptorok családjába tartozó ösztrogénreceptor alfa a cinkujjaiban levő aminosavakon keresztül meghatározott helyeket ismer fel a genomban. Ösztrogénreceptor esetén a kötőhely a klasszikus „AGGTCA” elem tükrözött ismétlődő szekvenciája. Az 1000 Genom Projekt több

mint 36 millió SNP-t azonosított, és kimutatta, hogy minden egyes személyben legalább 3,6 millió egyedi nukleotid polimorfizmus található. Ezen polimorfizmusok befolyásolhatják az ösztrogénreceptor és a kötőhelyek közötti kapcsolat létrejöttét, ezáltal egyedi génexpressziós változásokhoz vezethetnek. Ezen SNP-k felelősek lehetnek a terápia során tapasztalt személyfüggő különbségekért. Bizonyos esetekben ezen kötőhelybeli különbségek nem genetikai, hanem epigenetikai módosítások miatt jönnek létre, például DNS-metiláció által. Így járulva hozzá a személyfüggő különbségek egy második szabályozási szintjéhez. Kutatásunk során az MCF-7 sejtvonal publikált ChIP-Seq, Gro\_Seq, Dnaz-Seq és RNS-Seq adatait integráltuk és vetettük össze az 1000 Genom Projekt által azonosított SNP adatokkal. Eredményeink szerint az SNP-k hozzájárulhatnak specifikus útvonalak modulálásához az emlődaganat sejtekben.

*Köszönet nyilváníthatás:* Dr Bálint Bálint László Magyar Zoltán ösztöndíjasként végzi kutatását mely az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

#### (P9) Crizotinibbel szembeni rezisztencia biomarkereinek azonosítása emlőrák sejtvonalakon

*Sztupinszki Zsófia<sup>1</sup>, Györfly Balázs<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

*Bevezetés:* A metasztatikus emlőrákok kezelése során nagy kihívást jelent a szerzett gyógyszer-rezisztencia leküzdése. Az elmúlt években terápiás lehetőségként merült fel az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelése során használt kismolekulájú gátlószer, a crizotinib. A crizotinib támadáspontja az *EML4-ALK fúziós gén*, de jelentős gátló hatást fejt ki a *c-Met-re is*. Gátolja a proliferációt, és a p-glikoprotein gátlása révén hozzájárulhat a multidrog-rezisztencia leküzdéséhez is.

*Célkitűzés:* Vizsgálatunk célja a crizotinib rezisztenciát előrelélő gének, biomarkerek azonosítása volt.

*Módszerek:* Kutatócsoportunk korábbi kísérlete során 27 doxorubicin, paklitaxel rezisztens MDA-MB231

és MCF7 sejtvonalat fejlesztett ki. Ezen sejtvonalak génexpressziós mintázatát egyedi tervezésű NimbleGene microarray chippel azonosítottuk. A 27 sejtvonal crizotinibbel szembeni érzékenységét sejtproliferációs teszttel (MTT) határoztuk meg. A vizsgált sejtvonalakat rezisztens és szenzitív kategóriákba soroltuk, és a két csoport között szignifikánsan eltérő expressziójú gének azonosítására R statisztikai környezetben SAM (Significance Analysis of Microarrays) algoritmust használtunk.

*Eredmények:* Bár a rezisztens vonalak fejlesztése során egy-egy szülői sejtvonalból indultunk ki, mégis a sejtvonalak a mérhető szereppel bíró rezisztencia-mechanizmusokban jelentősen különböztek egymástól. Elemzésünk során mind a sejtvonalakra jellemző egyedi, mind közös, az MCF-7 és az MDA-MB231 sejtvonalakban is a rezisztenciával összefüggő géneket is megváltozott expressziójúnak találtunk.

Összefoglalva, emlőtumor sejtvonalakon az crizotinibbel szembeni rezisztencia új lehetséges biomarkereit azonosítottuk, melyek további klinikai igazolása szükséges.

#### (P10) Antraciklin terápia farmakogenetikai vizsgálata akut limfoid leukémiában

*F. Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Kutszegi Nóra<sup>1</sup>, Kovács Gábor<sup>2</sup>, Szalai Csaba<sup>1</sup>, Erdélyi Dániel J.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

*Célkitűzés:* Napjainkban a gyermekkori akut limfoid leukémiás (ALL) betegek 80-90%-a meggyógyul, azonban a túlélők nagy részénél jelentkeznek a terápia mellékhatásai. Ezek egyike a kardiotoxicitás, amit a kezelésben nagyon hatékonyan alkalmazott antraciklinek okoznak. Szívkárosodás a kezelés közben, vagy évekkel, évtizedekkel a kezelés után is kialakulhat és előfordulását nagy részben befolyásolja az egyén genetikai háttere. Jelen munkánk célja a kemoterápiában használt antraciklinek akut és krónikus toxikus mellékhatásainak farmakogenetikai vizsgálata volt.

*Betegek és módszerek:* A szívfunkciót a bal kamrai lineáris ejekciós frakcióval (linEF), a bal kamrai ejekciós frakcióval (EF) és az bal kamra-aorta aránnyal jellemeztük, amit a diagnózis, a záróvizsgálat és az utolsó szívultrahangos mérés időpontjában elemeztünk. Összesen 235 ALL-es gyermek kórlapjából retrospektíven gyűjtöttük a szívultrahangos

mérések eredményeit. Összesen 45 génben 188 SNP-t (egy pontos nukleotid polimorfizmus) genotipizáltunk GenomeLab SNPstream (Beckman Coulter) ill. iPLEX Gold MassARRAY (Sequenom) módszerekkel. Az adatok statisztikai kiértékeléséhez többszörösen illesztett GLM-t (generalized linear model) használtunk.

**Eredmények:** Az *ABCB1* (ATP-binding cassette, sub-family B, member 1) génben három SNP homozigóta formában asszociált csökkent ejekciós frakcióval (rs10280101 AA,  $p=1.6E-05$ ; rs11760837 CC,  $p=3.1E-04$ ; ill. rs1202179 AA,  $p=7.5E-03$ ).

**Következtetés:** Eredményeink alapján az *ABCB1* gén genetikai variánsai befolyásolhatják a szervezet antraciklinek elleni védekezését és a szívfunkció csökkenését okozhatják.

### (P11) Az NM23 homológ NDK-1 sejtmigrációban és apoptózisban betöltött szerepe

*Fancsalszky Luca<sup>1</sup>, Farkas Zsolt<sup>1</sup>, Maja Herak Bosnar<sup>2</sup>, Vellai Tibor<sup>4</sup>, Anil Mehta<sup>3</sup>, Takács-Vellai Krisztina<sup>4</sup>*  
<sup>1</sup>Eötvös Loránd University, Genetikai Tanszék Budapest; <sup>2</sup>Laboratory for Molecular Oncology, Division of Molecular Medicine, Rudjer Bošković Institute, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Medical Research Institute, Ninewells Hospital Medical School, University of Dundee, Dundee, UK és <sup>4</sup>Eötvös Loránd University, Embertani Tanszék Budapest

A daganatok áttétet képző sejtjeire jellemző a sejtmigráció és a citoskeleton abnormális szabályozása. Ebben a projektben az elsőként leírt metasztázis szuppresszor gén, az *nm23* (non-metastatic) *Caenorhabditis elegans* homológjával, az *ndk-1*-gyel (nucleoside diphosphate kinase-1) foglalkoztunk a fenti folyamatokban.

Az NDK-1-et és az NM23-H1/H2 fehérjéket overexpresszáltattuk egy invazív emlő adenokarcinóma sejt vonalban, az MDA-MB231T-ben. Azt találtuk, hogy az NDK-1, humán homológjaihoz hasonlóan szignifikánsan gátolta az MDA-MB231T sejtek migrációs potenciálját, sugallva, hogy az *ndk-1* modellként szolgálhat az *nm23* géncsalád sejtmigrációban betöltött szerepének vizsgálatára.

A következőkben az NDK-1 szerepét tártuk fel a nematóda gonád disztális csúcsi sejtjeinek (distal tip cells, DTCs) a migrációjában. Az *ndk-1(-)* null mutánsok csökkent DTC migrációt mutattak, és az integrin jelátvitel mutánsaihoz hasonlóan, a DTC migráció dorzális fázisában mutattak eltérő vándorlást. Az in-

tegrin jelátvitel mutánsaival végzett episztázis analízis alapján az NDK-1 a CED-10 (cell death abnormal)/Rac-tól downstream befolyásolhatja a citoskeleton átrendeződését.

Mivel a DTC migráció és az apoptotikus testek bekebelezése részben a CED-10/Rac kaskád által szabályozott analóg folyamatok, tanulmányoztuk az apoptózis folyamatát is *ndk-1(-)* funkcióvesztéses mutánsokban. A mutáns embriókban és gonádokban is felhalmozódtak az apoptózissal elpusztuló sejtek. NDK-1::GFP expressziót detektáltunk a gonád toksejtjeiben, amelyek a pusztuló csírarsejtek eltávolítására szolgálnak. Az apoptotikus fenotípusokon alapuló episztázis elemzés megerősítette feltételezésünket az NDK-1 CED-10 útvonalbeli helyzetét tekintve. Genetikai interakciót mutattunk ki az NDK-1 és az apoptotikus engulfment folyamatát szabályozó (CED-10-zel paralel) CED-1 jelátviteli útvonal downstream komponense a DYN-1/dynaminnel között. Összességében feltételezzük, hogy az NDK-1/NDPK (nucleoside diphosphate kinase) a CED-10/Rac és CED-1 útvonalak konvergáló pontjaként funkcionálhat a citoskeleton átrendeződésében.



## EPIGENETIKA/POPULÁCIÓ GENETIKA

**(P12) Törökök, magyarok és romák keveredése a Kárpát-medencében**

*Bánfai Zsolt<sup>1,2</sup>, Szabó András<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Sümegi Katalin<sup>1,2</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Szalai Renáta<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1,2</sup>, Magyar Lili<sup>1,2</sup> és Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai Kutatóközpont, Pécs

A XVI. és XVII. század között Magyarország területének jelentős hányada az Oszmán Birodalom része volt. A megközelítőleg 150 éves török hódoltság egyike a magyar történelem legmeghatározóbb időszaka-inak. A legkülönbözőbb tudományterületek eredményei révén mára szintén ismeretes, hogy a romák a XVI. századtól már Magyarország legjelentősebb kisebbségének számítottak. A török hódoltság időszaka alatt tehát ezen három népcsoport történelme másfél évszázadra összefonódott, amelynek helyszínéül a Kárpát-medence szolgált. Munkánkban a törökök, a magyarok és a közép-európai romák teljes genomra kiterjedő egypontos nukleotid-polimorfizmus (SNP; Single Nucleotide Polymorphism) adatokon alapuló kapcsolatát vizsgáltuk. A vizsgálatokhoz felhasznált adatokat különböző humán SNP array analízisekből nyertük. A 3 csoport közötti kapcsolatokat főkomponens-analízisen és modell-alapú klaszterezési módszeren alapuló populációgenetikai szoftverekkel végeztük (SMARTPCA, ADMIXTURE). A csoportok közötti esetleges keveredési események vizsgálatához hivatalos statisztikai módszereket (3 populáció teszt, D-statisztika,  $F_4$  arány-becslés) alkalmazó szoftvereket használtunk. Eredményeink azt mutatják, hogy a magyar genetikai elemek törökökben való jelenléte jelentős, a törökök és magyarok között valóban történt keveredés, amely detektálható. A törökökben jelenlévő magyar leszármazás a Törökországhoz közeli és vele szomszédos népcsoportoktól (abháziaiak, örmények és iráni, pakisztáni népcsoportok) eredő leszármazáshoz viszonyítva is jelentős. Azonban genetikai keveredést a romák és a törökök között nem sikerült kimutatnunk, amely arra utalhat, hogy a közép-európai roma csoportok törökkel való keveredése minimális volt. Továbbá, mint ismeretes, a romák Európába történő migrációja során a XII. században

Törökországon is átvándoroltak. Mivel az általunk használt szoftverek képesek ilyen korai időszakokra visszamenőleg genetikai keveredést kimutatni, az általunk kapott eredmények arra is utalhatnak, hogy a romák törökkel való keveredése a XII. század során szintén meglehetősen marginális lehetett.

**(P13) Genetikai kapcsolat vizsgálata európai romák és 8 kaukázusi etnikum között, melyekkel feltételezhetően keveredtek vándorlásuk során**

*Szabó András<sup>1,2</sup>, Bánfai Zsolt<sup>1,2</sup>, Duga Balázs<sup>1,2</sup>, Sümegi Katalin<sup>1,2</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Magyar Lili<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1,2</sup>, Szalai Renáta<sup>1,2</sup>, és Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Orvosi Genetikai Intézet, Pécsi Tudományegyetem Pécs., <sup>2</sup>Szentágotthai Kutató Központ, Pécs

Történelmi adatok és genetikai vizsgálatok is alátámasztották, hogy a romák vándorlása Indiából eredeztethető, és megközelítőleg 1000-1500 évvel ezelőtre tehető. Napjainkra a romák Közép-, és Kelet-Európa meghatározó kisebbségévé váltak. Kutatásaink során az európai romák és a vándorlási útvonalukra eső indiai, kaukázusi, és európai populációk genetikai kapcsolatát vizsgáltuk. A vizsgálatokhoz 27 roma mintát használtunk fel, melyek genotipizálása Affimetrix 1M SNP chip-en történt. A genetikai kapcsolatok feltérképezéséhez Stanford-HGDP (Human Genom Diversity Project), HapMap, kaukázusi és indiai adatbázisokat alkalmaztunk. A kaukázusi területre eső populációk közül abháziai, örmény, csecsen, kumyk, kurd, nogay, észak-oszétiai és tádzsik populációkat használtunk fel. A vizsgálatokat teljes genomra kiterjedő SNP (Single Nucleotid Polimorphism) adatokat elemző programokkal végeztük, 88781 SNP-t felhasználva. A leszármazási kapcsolatok tisztázásához főkomponens analízist (PCA) használtunk. A populációk részesedését a különböző becsült ősi populációkból, a legnagyobb valószínűség elvén alapuló ADMIXTURE programmal határoztuk meg. PCA eredmények alapján a romák több közös genetikai elemet hordoznak a kaukázusi területre eső 8 vizsgált populációval, mint az európaiakkal és indiaiakkal. A roma minták legközelebb a tádzsik és nogay populációkhoz klasztereződnek. Az ADMIXTURE eredmények alátámasztják

a PCA eredményeket. A romák több európai közös őssel rendelkeznek, mint indiaival, azonban a legszignifikánsabb a kapcsolat a romák és a kaukázusi populációk között. Mindezek alapján elmondható, hogy a romák a kaukázusi populációkkal az itt töltött rövid időintervallum ellenére is keveredtek és a romákhoz hasonló nyugat-eurázsiai ősökkel rendelkeznek. A ma élő roma populációk szorosabb kapcsolatot mutatnak a kaukázusi és európai populációkkal, mint a kiindulási indiai populációkkal. A kaukázusi területeken élő populációk genetikailag közelebb állnak a romákhoz, mint az európaiak.

## BELGYÓGYÁSZATI GENETIKA

### (P14) Neonatalis diabetest okozó homozigóta NeuroD1 null-mutáció szemészeti fenotípusának meghatározása

*Orosz Orsolya,<sup>1</sup> Kántor Irén,<sup>2</sup> Czeglédi Miklós,<sup>3</sup> Balogh István,<sup>4</sup> Berta András,<sup>1</sup> Losonczy Gergely<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Szemklinika, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen <sup>2</sup>Gyermekosztály, <sup>3</sup>Szemészeti Osztály, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza; <sup>4</sup>Laboratórumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen*

A NeuroD1 szövet specifikus hélix-hurok-hélix transzkripció faktor, mely neuronális elemek és az endokrin pancreas fejlődését és funkcióját szabályozza. Egérben a NeuroD1 gén kiesése ataxiát, cerebellaris hypoplasiát, hallás- ill. látáskárosodást okoz. Utóbbi oka a csapok és pálcikák funkciójának súlyos károsodása, melyet a retina külső rétegeinek néhány hónap alatt történő teljes elsorvadása követ. NeuroD1 heterozigóta funkcióvesztéssel járó mutációt emberben eddig csak fiatal felnőttkorban jelentkező monogénes diabetes, illetve késői típusú diabetes háttérében írtak le. A világon mindössze két betegben találtak funkcióvesztő homozigóta NeuroD1 mutációt, ami mindkét esetben súlyos neonatalis diabetest és neurológiai eltéréseket okozott. Jelen munkánk során a c.427\_428delCT mutációval rendelkező beteg részletes szemészeti fenotípusát határoztuk meg. A 21 éves páciens gyermekkor óta szenved nyctalopiától, fokozódó látótérszűkülettől, egyre csökkenő látóélességtől. Első vizsgálatakor látásélessége mindkét szemén 0,8, egy évvel később mindkét szemén 0,6 volt. Mindkét oldalon centrális 30 fokos látótérszűkületet detektáltunk. Az elülső szegmentumban alaki eltérést nem találtunk. A fundus autofluoreszcencia az öröklött retina disztrófiákra jellemző hyperreflektív gyűrűt ábrázolt. A szemfenéki képen kiterjedt chorio-retinális atrophíát, a hátsó póluson molyrágás-szerű pigment epithel atrophíát láttunk. Az OCT a retina vastagságának csökkenését valamint a külső három retina réteg csaknem teljes hiányát igazolta. Ez alól csak a foveában észlelt fotoreceptorok alkotta lemez jelentett kivételt. Sem a scotopikus sem a photopikus ERG nem mutatott elektromos aktivitást. Állatkísérletekből ismerjük, hogy a NeuroD1 részt vesz a fotoreceptorok működésének fenntartásában, hiányában súlyos retina

dystrophia alakul ki. Vizsgálatainkkal az irodalomban elsőként igazoljuk, hogy a NeuroD1 hiánya emberben is súlyos retina dystrophiát okoz, valamint elsőként ismertettjük a mutáció anatómiai és funkcionális következményeit az emberi retinában.

### (P15) De novo SCN1A deléció terápia rezisztens Dravet szindrómás betegben

*Bene Judit<sup>1,2</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1,2</sup>, Komlósi Katalin<sup>1</sup>, Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Mátyás Petra<sup>1</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs*

Az epilepszia az életminőség és a társadalmi beilleszkedés szempontjából egy speciális kórkép. Előfordulási gyakorisága felnőttekben 0,5, gyermekekben 0,9-1%-ra tehető, első tüneteinek megjelenése az esetek 60-70 %-ában 0-18 éves kor közé esik. Etiológiáját tekintve agyi strukturális eltérés vagy genetikai faktor állhat a háttérében, azonban ezen belül rendkívül heterogén. Családi és ikertanulmányok eredményei azt mutatják, hogy az esetek közel 30-40%-nak áll a háttérében valamilyen genetikai eltérés. A monogénes formák az esetek 1%-át teszik ki. A Dravet-szindróma vagy más néven súlyos gyermekkori myoclonosus epilepszia, mely egy igen ritka formája az epilepsiának, egy autoszomális dominánsan öröklődő rendellenesség. Előfordulásának gyakorisága 1:20000 ill. 1:40000, férfiaknál gyakoribb, mint a nőknél (2:1), a tünettana széles klinikai spektrumot mutat. A betegség háttérében többnyire kimutatható a feszültségfüggő nátriumcsatorna alfa 1 alegységet (NaV1.1) kódoló SCN1A gén mutációja, mely a 2q24.3-as kromoszómán található.

Intézetünkben 2012-ben került bevezetésre az SCN1A gén mutáció analízise, 2013 óta pedig lehetőség van a gén deléció/duplikációs vizsgálatára is. Előadásunkban egy 7 éves betegünk esetét szeretnénk bemutatni, aki 2 éves betegút után került intézetünkbe. A molekuláris genetikai vizsgálat, mely egy de novo SCN1A géndeléciót detektált, fényt derített a rendkívül terápia rezisztens görcsök háttérében az SCN1A gén-asszociálta monogénes epilepszia szindrómára.

**(P16) A szív pacemaker-csatornáját kódoló *hcn4* gén novel 'splice-site' mutációjának azonosítása familiáris bradycardiában**

Csányi Beáta,<sup>1</sup> Hegedűs Zoltán,<sup>2</sup> Nagy István,<sup>3</sup> Lidia Hategan,<sup>1</sup> Sággy László,<sup>1</sup> Csanády Miklós,<sup>1</sup> Forster Tamás,<sup>1</sup> Sepp Róbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, <sup>2</sup>Bioinformatikai Laboratórium, Szegedi Biológiai Központ; <sup>3</sup>Szekvenáló Laboratórium, Szegedi Biológiai Központ

**kulcsszavak:** familiáris bradycardia, sick sinus szindróma, génmutáció, HCN4 gén

A *sinuscsomó* pacemaker potenciálját dominálón az I<sub>k</sub> kevert kationáramot moduláló, hiperpolarizáció-aktívált, ciklikus nukleotid kapuzott (HCN) ioncsatorna szabályozza. A sinus csomó legfőbb HCN csatornáját kódoló *HCN4* gén mutációit néhány esetben az autoszomális domináns sick sinus szindróma hátterében észlelték.

Index nőbetegünket 28 éves korától sick sinus szindróma klinikai diagnózisával észleljük. Megszédüléssel járó, terheléses intoleranciát jelző panaszai gyakoriak, de egyértelmű eszméletvesztése nem történt. Nyugalmi EKG-ján 40-46/min sinus bradycardia volt észlelhető, Holter vizsgálattal 58/min átlagfrekvenciájú sinus ritmus volt detektálható, ébrenléti időszakban is észlelhető 38-48/min sinus bradycardiával, éjszakai órákban 30-33/min frekvenciával. Gyakori volt a VES-lia, időnként bigemin, kapcsolt formában. Terheléses vizsgálatainál megtartott chronotrop kompetenciát észleltünk, 123-150/min-ig emelkedő frekvencia válasszal. Echocardiographiás vizsgálattal normális strukturális és funkcionális paramétereket, típusos telesystoles mitrális prolapsust detektáltunk. A beteg családtagjai közül többen hasonló betegségben szenvednek.

A genetikai vizsgálatokat perifériás vérmintából izolált DNS-en végeztük. A *HCN4* gén kódoló 8 exonját, valamint az exon-intron határokat polimeráz láncreakcióval amplifikáltuk, majd direkt szekvenálást végeztünk.

A beteg mintájában a gén 5-ös exon-intron határán lévő 'splice-site' első nukleotidjánál egy G-T tranzíciót észleltünk (c.IVS5+1 G>T). A mutáció feltételezhető következménye az, hogy az 5 és 6 exon közötti intron nem vágódik ki az mRNA érés során, hanem teljes hosszában átíródik. Ennek eredményeként a keletkező fehérje 34 aminosavval hosszabb lesz a vad típusú fehérjéhez képest. Hasonló mutációt a szakirodalomban korábban nem közöltek.

Összefoglalva, familiáris bradycardiában szenvedő betegünkben a *HCN4* gén c.IVS5+1 G>T mutációját azonosítottuk. A mutáció az irodalomban még nem közölt, világszerte is új, 'novel' mutáció.

**(P17) A PIK3CA gén új szomatikus mutációi és terápiás jelentőségük Klippel-Trenaunay szindrómában**

Nagy Nikoletta<sup>1</sup>, Triploszki Kornélia<sup>1</sup>, Victoria Parker<sup>2</sup>, Farkas Katalin<sup>1</sup>, Sulák Adrienn<sup>1</sup>, Horváth Emese<sup>1</sup>, Széll Márta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged, <sup>2</sup>Addenbrooke's Hospital, Cambridge University, Cambridge, Nagy-Britannia

A Klippel-Trenaunay szindróma (KTS) egy lágyrész és csont hipertrófiával járó ritka betegség, mely általában csak az egyik végtagot érinti. A KTS hátterében a PIK3CA gén szomatikus mutációi állnak. Vizsgálataink során célul tűztük ki két egymással rokon kapcsolatban nem álló, KTS-ben szenvedő beteg – egy 56 éves nőbeteg és egy 4 éves beteg gyermek – genetikai vizsgálatát és a mutációk azonosítását követően az elérhető legújabb terápiás eljárásokba történő bevonásukat. A PIK3CA gén szomatikus mutációinak szűréséhez mindkét beteg esetében perifériás vérből és az érintett végtagokból vett szövettani mintából DNS-t izoláltunk, majd elvégeztük a PIK3CA gén kódoló szakaszainak direkt szekvenálását. Az 56 éves nőbeteg esetében a PIK3CA génen több szomatikus eltérést is azonosítottunk (c.1658GT/C, p.Ser552fxX557; c.2038G/C, p.Val679Leu; c.2155C/G, p.Leu718Val), illetve számos polimorfizmus esetében a heterozigótaság elvesztését detektáltuk a szövetmintából izolált DNS-en a perifériás vérből izolált DNS-en kapott eredményekhez képest. Miután elvégeztük a kapott eredmények összehasonlítását, a PIK3CA ismert pseudogénjének jellegzetes eltéréseivel megállapítottuk, hogy egy, a 11. és 13. exonok között elhelyezkedő szomatikus deléció állhat a klinikai tünetek hátterében. A 4 éves beteg gyermek esetében vizsgálati eredményeink szintén számos lehetséges szomatikus mutációt mutattak a szövetmintából izolált DNS-en a perifériás vérből izolált DNS-en kapott eredményekkel összevetve. Ezek a variánsok azonban valamennyien a pseudogén jellegzetes eltéréseinek igazolódtak. A gyermek esetében további genetikai vizsgálatokat tervezünk más túlnövessel járó szindrómák hátterében álló kóroki gének irányába. A kóroki mutációk azonosításának nagy jelentősége lehet a vizsgált betegek számára, mivel a közelmúltban egy brit munkacsoport új terápiás eljárást fejlesztett ki a csont és lágyrész hipertrófiával járó kórképek kezelésére. Az eddigi kezelt, dokumentált esetek nagyon biztatóak. Reményeink szerint az általunk klinikailag és genetikailag jellemzett betegek állapotán is tudunk ezzel az új kezeléssel javítani.

## CITOGENETIKA

**(P18) 4p16.3 mikrodeléció scaphocephalia, veseagenesia és palatoschisis háttérben**

*Lőcsei-Fekete Anett<sup>1</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1</sup>, Czako Márta<sup>1</sup>, Komlósi Katalin<sup>1</sup>, Duga Balázs<sup>1</sup>, Csábi György<sup>2</sup> és Melegh Béla<sup>1</sup>*

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs<sup>1</sup>; Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs<sup>2</sup>*

**Célkitűzés:** A 4p16.3 régió mikrodelécióját a szakirodalom 16 esetben közli, melyeknél terminalis és interstitialis deléció is előfordul. Ezen deléciók mindegyike tartalmazza a Wolf-Hirschhorn szindróma minimális kritikus régióját. Az eddig publikált esetekben közös fenotípus a craniofacialis dysmorphia, a pszichomotoros elmaradás valamint az epilepszia. Beteg és módszer: Egy 12 hónapos kislány esetét mutatjuk be, akit 3 hónaposan vizsgáltunk complex malformációk és dysmorphia miatt. Dysmorphológiai státuszából jelzett scaphocephalia, középarc hypoplasia, alacsonyan ülő, dysplastikus fülkagyló illetve szájpadhasadék emelendő ki. Vizsgálatunk során a minor anomáliákon kívül súlyos dystrophiát, neurológiai státuszában renyhébb elemi mozgásmintákat és axialis hypotóniát észleltünk. Hasi ultrahang vizsgálat jobb oldali solovest igazolt. Eredmények: Rutin kromoszómavizsgálat 46,XX karyotípust igazolt, azonban a complex malformációk miatt komparatív genomikus hibridizációt végeztünk Agilent 8x60K Microarray alkalmazásával. A microarray vizsgálat a 4p16.3 régióban 2,28 Mb terminális delécióját detektálta. Betegünk tünetei csak részben fednek át a szakirodalomban eddig közölt 4p16.3 mikrodeléciós esetekkel: EEG vizsgálat epilepsziát nem igazolt; kardiológiai, szemészeti probléma nem jelentkezett a gyermeknél. Számos annotált gén mellett betegünk haploinsufficiens az alábbi ismert patogénitászú génekre: *FGFR3*, *WHSC1*, *WHSC2*, *LETM1*, melyek patogenetikai szerepét eddig a Wolf-Hirschhorn fenotípusban leírt epilepszia és pszichomotoros elmaradással hozták összefüggésbe. Következtés: Esetünkkel az új generációs molekuláris citogenetikai módszer jelentőségét szeretnénk demonstrálni, mellyel az atípusos Wolf-Hirschhorn fenotípus háttérben további gének patogenetikai szerepe is felvethető.

**(P19) Az 5-ös kromoszóma szerkezeti rendellenességének 5 „arca”**

*Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Kiss Eszter<sup>1</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Pikó Henriett<sup>2</sup>, Bajnóczky Katalin<sup>3</sup>, Bertalan Rita<sup>4</sup>, Fekete György<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest. <sup>3</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Genetika Labor, Győr, <sup>4</sup>Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém*

**Célkitűzés:** Kromoszóma rendellenességek az újszülöttek 1-3%-ában fordulnak elő. Néhány ritka, 5-ös kromoszómához köthető genotípus-fenotípus összefüggést tanulmányoztunk.

**Anyag és módszer:** Az 5-ös kromoszóma szerkezeti rendellenességének pontos azonosítását G-sávok karyotípus elemzéssel, FISH módszerrel és array komparatív genomialis hibridizációval (a-CGH) végeztük.

**Eredmények:** Klinikánkon az elmúlt öt évben kilenc beteg esetében azonosítottunk 5-ös kromoszóma szerkezeti rendellenességgel társuló elváltozásokat: **1.** Négy betegnél 5p deléciót (cri du chat szindróma) találtunk. **2.** Két betegnél hosszú kar többletet igazoltunk: **a)** Multiplex fejlődési rendellenességgel született hét éves lány gyermeknél 14.197799 Mb méretű intersticiális duplikációt azonosítottunk az 5q13.3-q14.1 és az 5q23.2-q31.1 régióban. **b)** A beszéd- és mozgásfejlődésében elmaradt két éves lány betegnél 5q31-5q35 inverziós duplikációt igazoltunk.

**3.** Egy tizenöt éves lány betegnél Turner szindróma és cri du chat szindróma mozaikos formáját azonosítottuk. **4.** Egy másik, tizennégy éves fiú beteg Klinefelter szindróma gyanújával érkezett, 5-ös és 13-as kromoszóma hosszú kar reciprok transzlokációt igazoltunk. A töréspont molekuláris genetikai vizsgálata nem igazolt olyan générintettséget, amely a fenotípusal összefüggésbe hozható.

**Következtetések:** Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a klasszikus és korszerű citogenetikai technikák még mindig egyaránt fontosak a klinikai gyakorlatban. Az 5-ös kromoszóma rendellenességek pontos azonosítása lehetőséget ad a fenotípus jobb megértéséhez.

**(P20) Jóból is megárt a sok: a 13-as kromoszóma parciális duplikációja**

*Gudlin Gabriella, Kiss Eszter, Tóth Zsuzsa, Fekete György, Haltrich Irén*  
*Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest*

**Célkitűzés:** Két beteg esetében 13-as kromoszóma hosszú kar parciális duplikációja genotípus-fenotípus összefüggéseinek vizsgálata.

**Anyag és módszer:** Az elmúlt évben a 13-as kromoszóma q kar ritka szerkezeti rendellenességét két esetben is megtaláltuk. Perifériás vérmintából G sávok elemzés során a felvetődött duplikáció töréspontjait FISH próbákkal azonosítottuk.

**Eredmények:** 1. beteg: A jelenleg 9 éves kislány tünetei: súlyos motoros és mentális elmaradás, syndactylia, mikrocefália, aszimmetrikus agykoponya, elsimult filtrum, diszmorfiás arc, csecsemőkorában a Patau szindróma gyanúja is felmerült. 2. beteg: Az 1 éves kislány tünetei: nyelvét öltögeti, kétoldali propozíció, mélyebben ülő és deformált fülkagylók, besüppedt, mély orrgyök, gótikus száypad, kétoldali négyujjas barázda, hosszú, elsimult filtrum, dús, majdnem összenőtt szemöldök, köldöksérv, távol ülő mellbimbók, záródott szakrális fisztula. Cornelia de Lange, illetve Beckwith-Wiedemann szindróma irányába kérték a vizsgálatot. Mindkét esetben G sávok elemzéssel az egyik 13-as kromoszóma szerkezeti rendellenességét, a q kar nagyméretű parciális duplikációját találtuk. Első esetben FISH vizsgálattal igazoltuk, hogy a duplikáció a hosszú kar q21q34 közötti szakaszát érinti. Második esetben a q21-q33 szegmens intersticiális duplikációját igazoltuk.

**Következtetés:** A gének pozíció effektusa kihatással van a fenotípusbeli megjelenésre. A pontos citogenetikai diagnózis alapján lehet következtetni a betegség prognózisára és segítheti az optimális fejlesztési lehetőségek megválasztását.

**(P21) A diagnosztika útvesztői Robertson transzlokációt hordozó betegnél**

*Kiss Eszter<sup>1</sup>, Tóth Zsuzsa<sup>1</sup>, Pikó Henrietta<sup>2</sup>, Karcagi Veronika<sup>2</sup>, Gudlin Gabriella<sup>1</sup>, Fekete György<sup>1</sup>, Haltrich Irén<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest., <sup>2</sup> Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest

**Célkitűzés:** A 2 hónapos korban hozzánk forduló csecsemőt etetési nehézségek miatt szondán keresztül táplálták, jellemző tünetei izomhypotonia, remegések, gyenge, rekedt sírás és gyakori bukások voltak. Súlyfejlődése megállt, kezeit öklöbe szorította. 5 hónapos korban gastrostoma beültetésre került sor. 9 hónapos korban kétoldali kancsalságot és szürke hályogot mutatott a szemészeti vizsgálat. A korábbi tünetek mellett 10 hónaposan szomatomentális retardációt állapítottak meg. 1 éves korban észlelték időnkénti naplemente tünetét. 14 hónapos korban az agyi MR vizsgálat tágult liquor tereket, késői myelin érést és vékony corpus callosumot véleményezett. Célunk, a számos kórházban megforduló kis betegünkönél megtalálni a klinikai diagnózist.

**Anyag és módszer:** konvencionális citogenetika, FISH, array CGH, metilációs mintázat vizsgálat

**Eredmények:** A G-sávok elemzése eredménye 45,XY,-dic(15;22)(p11.2;q11.2)mat lett. Az édesanya és az anyai nagymama szintén ugyanezt a transzlokációt hordozza, a fűtéstvér és az édesapa normális kariotípusú. A FISH vizsgálatok igazolták a dicentrrikus Robertson transzlokációt, a Prader-Willi szindróma specifikus régió (15q11-q13) vizsgálata normális FISH mintázatot eredményezett. Ezután array CGH vizsgálatot végeztünk, amely kópiaszám hiányt azonosított az 1p21.1, 2p11.2, 7q31, 17q21.31 régiókban, illetve kópiaszám többletet a 6p21.33 régióban.

**Következtetés:** A Robertson transzlokációt hordozó betegeknél gyakoribb az uniparentális diszómia, így felvetődött a Prader-Willi szindróma ezen formája, amelynek igazolására metilációs vizsgálat elvégzését kezdeményeztük. A végleges diagnózist ennek eredménye, illetve az array CGH-val feltárt eltérések együttes értékelése adhatja meg.

**(P22) Clinically severe PGK1 deficiency due to the novel c.358G>A mutation is probably exacerbated in t(3;14)(q26.33;q12) carriers by disruption of complex I assembly factor, NUBPL**

*Dezső David,<sup>1</sup> Irén Haltrich,<sup>2</sup> Maristella Maggi,<sup>3</sup> Ligia Almeida,<sup>1</sup> Carlos Araújo,<sup>1</sup> Barbara Marques,<sup>1</sup> Giovanna Valentini,<sup>3</sup> Stefan Imreh,<sup>4</sup> and György Fekete<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Health Institute Dr Ricardo Jorge, Department of Human Genetics, Lisbon, Portugal; <sup>2</sup>Semmelweis University, <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Budapest, Hungary; <sup>4</sup>“L. Spallanzani” Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, Pavia, Italy; <sup>4</sup>Karolinska Institute, Microbiology and Tumor Biology Center, Stockholm, Sweden

There is an intriguing group of apparently balanced familial chromosome translocations that does not always segregate with the “associated” disease. Here we report the alterations underlying an extremely severe clinical phenotype characterized by hemolytic anemia and neuromyopathy, allegedly associated with t(3;14)(q26.33;q12) translocation. The 3q26.33 breakpoint is at position g.180,278,286\_180,278,294dupT-TCTGCA

[GRCh37/hg19], 40 kb from the TTC14 5' region. The 14q12 breakpoint is at g.32,248,943-32,248,944in-sATAAGATAACAAG, within IVS6 of NUBPL, encoding a mitochondrial complex I assembly factor. Its disruption led to a decreased gene expression in translocation carriers whereas the protein was only affected in the index subject. Exclusion of pathogenic genomic imbalance and reassessment of familial clinical history indicated the existence of an additional causal genetic defect. Consequently, a novel missense mutation, c.358G>A, p.E120K, in exon 4 of the X-linked PGK1 was identified that segregates with the phenotype. Functional characterization of the recombinant p.E120K led us to conclude that this mutation drastically affected PGK1 function. In conclusion, c.358G>A is the primary mutation of the reported phenotype. The translocation per se only results in a sub-clinical phenotype. Nevertheless, its co-inheritance seemingly exacerbates PGK1 deficient phenotype, most likely due to a synergistic interaction of the affected genes in cell energy supply and/or at mitochondrial level.

**(P23) Klinikai és genetikai vizsgálatok koponyacsontosodási rendellenességekben**

*Bessenyei Beáta<sup>1</sup>, Nagy Andrea<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Ujjalusi Anikó<sup>1</sup>, Tihanyi Mariann<sup>3</sup>, Novák László<sup>4</sup>, Bog-nár László<sup>4</sup>, Oláh Éva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, <sup>3</sup>Genetikai Laboratórium, Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg, <sup>4</sup>Idegsebészeti Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

A koponyacsontosodási rendellenességek, un. craniosynostosisok, egy vagy több koponyavarrat idő előtti fúziójának következtében kialakuló, a koponya deformitásával járó kórképek, melyek jelentkezhetnek izolált vagy szindrómás formában. A koponyacsontosodási zavarok mintegy 20%-ában genetikai eltérések azonosíthatók a csontfejlődésben fontos szerepet játszó génekben (pl. FGFR1-3, TWIST1). **Célkitűzés:** Munkánk célja a Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikáján és Gyermekklinikáján 2006-2012 között gondozott craniosynostosisos betegek klinikai és genetikai jellemzése. **Anyag és módszer:** 200 beteg kivizsgálására került sor, mely magába foglalta az érintett varratok és a társuló tünetek meghatározását, az izolált és szindrómás formák elkülönítését. A szindrómás csoportban a következő genetikai vizsgálatokat végeztük el: FGFR1-3 és TWIST1 gének forrópont régióinak mutáció analízise, citogenetikai analízis, TWIST1 gén FISH vizsgálata és egy esetben array CGH vizsgálat. **Eredmények:** A craniosynostosis 176 betegben izolált formában jelentkezett, amely leggyakrabban a nyílvarratot érintette. Ezt követte gyakoriságban a korona-, a homlok- és a lambdavarrat korai záródása. Huszonnégy betegben a kórkép szindrómásnak bizonyult: 17 beteg az Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke vagy Saethre-Chotzen szindróma tüneteit mutatta, egy betegben az achondroplasia és a több varratot érintő craniosynostosis társulását azonosítottuk, hat beteg esetén a klinikai tünetek nem voltak típusosak egy adott szindrómára. Genetikai eltérést 18 szindrómás betegben és 7 hozzátartozóban azonosítottunk. A 10 ismert mutáció mellett, egy Saethre-Chotzen szindrómás betegben egy eddig le nem írt, új eltérést mutattunk ki a TWIST1 génben. **Következtetések:** Eredményeink összhangban vannak az irodalmi adatokkal, mind a varratérintettség, mind az izolált és szindrómás formák arányának tekintetében. Az első, hazai betegcsoportban végzett vizsgálataink

hozzájárulnak a craniosynostosisok klinikai sajátosságainak és genetikai hátterének pontosabb megismeréséhez.

**(P24) Array comparatív genomikus hibridizáció (CGH) vizsgálatok multiplex fejlődési rendellenességekben**

*Ujfalusi Anikó<sup>1</sup>, P. Szabó Gabriella<sup>2</sup>, Bessenyei Beáta<sup>1</sup>, Balogh Erzsébet<sup>1</sup>, Oláh Éva<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Balogh István<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen*

A teljes genom oligonukleotid array CGH (aCGH) első vonalbeli diagnosztikai tesztként javasolt vizsgálat a mentális retardáció és/vagy multiplex fejlődési rendellenességek kivizsgálásában, mivel e kórképek leggyakoribb oka genetikai anyag hiánnyal vagy többlettel járó kiegyensúlyozatlan kromoszómaeltérés. Célkitűzés: vizsgálataink célja patogén kópiaszám eltérések (copy number variation-CNV) kimutatása volt mentális retardációval és multiplex fejlődési rendellenességgel született gyermekekben. Anyag és módszer: 18 beteg genomi DNS mintáján végeztük el az aCGH vizsgálatot CytoScan 750K Array (Affymetrix) alkalmazásával. Az adatok analíziséhez ChAS v2.0 szoftvert használtunk. A kimutatott eltérések megerősítése fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) és multiplex ligáció-függő próba amplifikáció (MLPA) módszerrel történt, a citogenetikai vizsgálatot GTG sávózással végeztük. Eredmények: 14 normál kariotípusú beteg mintájában patogén CNV-t nem azonosítottunk. Három esetben igazoltunk kópiaszám eltérést: 3q29 mikroduplikáció, 2q32 mikrodeleció és kiegyensúlyozatlan t(8;18)(p23.3;q22.3) transzlokáció, amely 8p parciális triszómiát és 18q deléciót eredményezett. A transzlokáció paternális eredetét szubtelomerikus FISH vizsgálattal erősítettük meg. A negyedik esetben a citogenetikai analízis kiegyensúlyozott *de novo* (8;6)(q22;q21q25) inszerciót igazolt. Az aCGH vizsgálat az inszerció töréspontjaiban és más kromoszómarégiókban (6q14, Xp22) is mikrodeleciókat mutatott ki. Az array eltérések mind a négy esetben összhangban voltak a betegek fenotípusos jellemzőivel. Következtetések: a nagy felbontású (< 100Kb) teljes genom aCGH alkalmas a G-sávtechnikával nem látható genetikai eltérések kimutatására. A citogenetikai vizsgálattal észlelt kromoszóma eltérések méretének pontosítása, az érintett gének azonosítása révén lehetővé teszi pontos gen-

otípus-fenotípus összefüggések tisztázását. Az array CGH alkalmazásával nagyobb arányban igazolhatók kiegyensúlyozatlan genetikai eltérések mentális retardáció esetén és/vagy multiplex fejlődési rendellenességekben, mint hagyományos genetikai módszerekkel. A nagyobb hatékonyság eredményeként további tesztek válnak elkerülhetővé.



## NEUROGENETIKA

**(P25) Új mutációk detektálása neurogenetikai kórképekben**

*Horváth Emese, Nagy Nikolett, Széll Márta  
SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Szeged*

Vizsgálatunk során célul tűztük ki két ritka neurogenetikai kórképben – kongenitális nemalin miopátia és „Stiff baby” szindróma – szenvedő gyermekek és családtagjaik esetében a kóroki génmutációk azonosítását az optimális családtervezés céljából. A kongenitális nemalin miopátiában szenvedő gyermek DNS mintájában direkt szekvenálással kimutattuk a korábban külföldön diagnosztizált heterozigóta duplikációt a *NEB* gén 171-es exonjában (c.24250\_24253dup. GTCA p.T8085fs) és a heterozigóta deléciót a 174-es exonban (c.24527-528delCT p.8176fs). A kongenitális nemalin miopátiás beteg gyermek szülei a kóroki génmutációra heterozigótának bizonyultak: az anya a 171-es exonban talált duplikációra, az apa pedig a 174-es exonban talált delécióra. A nemalin miopátiát okozó compound heterozigóta állapotot egyik egészséges testvérénél sem igazoltuk. Vizsgálatainkkal alátámasztottuk a génmutációk kóroki szerepét, valamint a családfe alapján is feltételezhető autoszómális recesszív öröklődési módot. A „Stiff baby” szindrómás beteg DNS mintájában a *GLRA1* gén direkt szekvenálásával a 3-as exonban heterozigóta misszensz mutációt (c.211A/T, p.Ile71Phe) detektáltunk. A „Stiff baby” szindrómás gyermek szüleinél és egészséges testvérénél a *GLRA1* gén 3-as exonjában igazolt heterozigóta misszensz mutáció nem volt kimutatható. A betegben *de novo* kialakult kóroki mutáció a betegség autoszómális domináns öröklődésű formáját valószínűsíti a családban. Az új mutációk detektálásával lehetőséget adtunk optimális családtervezésre a genetikai heterogenitással jellemezhető ritka neurológiai betegségekben szenvedő gyermekek családjában.

**(P26) Fragilis X Tremor Ataxia Szindrómáról az első magyar diagnosztizált eset kapcsán**

*Varga Noémi Ágnes<sup>1</sup>, Pentelényi Klára<sup>1</sup>, Tamás Gert-rúd<sup>2</sup>, Balicza Péter<sup>1</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, <sup>2</sup> Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem*

A Fragilis-X Tremor Ataxia Szindróma, világszerte nem kellőképpen felismert, akciós tremorral, cerebelláris ataxiával, parkinsonismussal és kognitív hanyatlással járó kórkép, melyet az FMR1 gén premutációja okoz. Az FMR1 premutáció prevalenciája 1/250 nők, 1/800 férfiak esetében. A premutációt hordozó férfiak kb. 30%-ánál jelenik meg FXTAS fenotípus.

A 70 éves betegnek 14 éve jelentkezett akciós tremora, melyhez 5 év múlva egyensúlyzavar is társult. Családi anamnézisében két szellemi fogyatékos férfi rokon szerepel, testvérének korai menopausája volt. Koponya MR vizsgálata diffúz corticalis atrophíát igazolt, neuropszichológiai vizsgálata gyors mentális hanyatlást és rugalmatlan gondolkodást detektált. Neurológusa Parkinson kórra gondolván Mirapexin, Huma-pronol, majd Requip Modutab kezeléssel próbálkozott. Ezek hatástalansága miatt 2011-ben DBS beültetés történt, mely többszöri repozicionálás után sem hozta meg a várt eredményt. A hatástalan kezelés miatt készült genetikai vizsgálat során az FMR1 génben 95 CGG repeat, azaz premutáció igazolódott.

*Konkluzió:* Az FXTAS szindróma időben történő genetikai diagnosztikája megelőzheti a levadopa pótlás, illetve a dopamin agonisták mellékhatásait, és a nagy költségű invazív funkcionális idegsebészeti beavatkozást. Az individualizált kezelés mellett a betegség prevenciója is fontos tényező, hiszen az FMR1 gén mutációja a mentális retardációk hátterében álló leggyakoribb genetikai rendellenesség. Ennek időben való felismerése, a genetikai tanácsadás elengedhetetlen az ilyen betegek családtervezése során.

**(P27) Russel-Silver syndroma az autizmus spektrum betegség hátterében**

Pentelényi Klára<sup>1</sup>, Inczedy-Farkas Gabriella<sup>1</sup>, Szabó Ádám<sup>2</sup>, Haltrich Irén<sup>2</sup>, Fekete György<sup>2</sup>, Jürgen Kohlhaase<sup>3</sup>, Rudas Gábor<sup>4</sup>, Kozák Lajos Rudolf<sup>4</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>II. számú Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>3</sup>Humángenetikai és Antropológiai Intézet, Freiburgi Egyetem, <sup>4</sup>MR Kutatóközpont - Szentágotthai Tudásközpont, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Célkitűzés:** A Russel-Silver syndroma ritkán autizmus spektrum betegséget (ASD) is eredményezhet. Jelen esetünkben a genetikai diagnosztikát követően a vizuális és verbális memória idegi hálózatainak feltérképezését céloztuk meg fMRI vizsgálatokkal.

**Anyag és módszer:** Russel-Silver syndromás autista nőbeteget (11p15.4-15.5 duplikáció) és 7 korban illesztett egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. Az fMRI vizsgálat adatainak elemzése során meghatározzuk a vizuális és verbális memória kódolási/előhívási ideghálózatait. Egy kódolási feladatot 10 perces retenciósi periódus követett, majd két előhívási folyamat a vizuális ill. verbális feladatokra. A kódolási folyamat alatt a résztvevőknek memorizálni kellett, az előhívási folyamatban el kellett dönteni melyik képet/szót látták/hallották a kódolás alatt. Az adatok feldolgozása SPM8 eszköztárral történt (Matlab) standard módon.

**Eredmények:** A 11p15.4-15.5 duplikáció következtében kialakuló autizmus spektrum betegségben az fMRI nagyobb aktivitást mutatott a vizuális memória kódolásakor és előhívásakor betegünk anterior és posterior cinguláris kérgében mint a kontroll személyekben. A verbális memória aktiválásakor magasabb értékeket mutatott a hippocampalis és parahippocampalis kéregben, precuneusban, és alacsonyabb volt a magasabb vizuális területeken a kontroll személyekhez viszonyítva.

**Következtetés:** A 11p15.4-15.5 duplikáció eredményeképpen egy jellegzetes agyi aktivitás mintázat jön létre, mely a vizuális és verbális memóriáért felelős ASD-ben.

**(P28) Tüneti epilepsziát és liquor passage zavart okozó subependymalis astrocytoma hátterében azonosított de novo TSC2 mutáció sclerosis tuberosában**

Kövesdi Erzsébet<sup>1,2</sup>, Komlósi Katalin<sup>1,2</sup>, Hadzsiev Kinga<sup>1,2</sup>, Magyar Lili<sup>1,2</sup>, Láng Anikó<sup>3</sup>, Kovács Krisztina<sup>4</sup>, Kajtár Béla<sup>4</sup>, Dóczi Tamás<sup>5</sup>, Kosztolányi György<sup>1,2</sup>, Melegh Béla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs, <sup>2</sup>PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs, <sup>3</sup>PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs, <sup>4</sup>PTE KK Patológiai Intézet, Pécs, <sup>5</sup>PTE KK Idegsebészeti Klinika, Pécs

A sclerosis tuberosa a *TSC1* vagy a *TSC2* gén mutációjára visszavezethető autoszomális domináns örök-lődésű betegség, amely tumor képződésre hajlamosít. A kórkép fő jellegzetességei a nem malignus agyi tuberek, valamint a bőr-, szem-, szív- és vese-rendellenes-ségek. A sclerosis tuberosa tüneteit mutató betegek, ill. családtagjaik vérmintáit 2011 óta gyűjtjük a PTE KK Orvosi Genetikai Intézetében. Vizsgált esetünkben egy jelenleg nyolcéves kislány epilepsziájának a hátterében egy bal oldalkamrai, liquor passage zavart okozó subependymalis astrocytoma igazolódott. Bár az eddigi vizsgálatok más parenchimas szervben el-térést nem mutattak, a bőrtünetek és a központi ideg-rendszeri manifesztáció felvetették sclerosis tuberosa lehetőségét. A pontos diagnózis felállítása szükséges-tette a *TSC1* és a *TSC2* gének molekuláris genetikai vizsgálatát. Betegünk-nél a két érintett gén esetében mind a multiplex ligáció függő próba amplifikáció (MLPA), mind a Sanger-féle szekvencia analízis meg-történt. A molekuláris genetikai vizsgálat a *TSC2* gén 20-as exonjában egy stop codonhoz vezető *de novo* nonsense mutációt igazolt (c. 2269 C>T). A sclerosis tuberosa tüneteit mutató betegek molekuláris geneti-kai vizsgálatával és az ezt követő genotípus-fenotípus részletes összehasonlításával fontos új információkat szerezhetünk a betegségről, ami a terápiás lehetőségeket a későbbiekben befolyásolhatja.

**(P29) A magyar agyi vastárolással járó neurodegeneratív betegségekben szenvedők genetikai jellegzetességei**

*Bencsik Renáta<sup>1</sup>, Dr. Grosz Zoltán<sup>1</sup>, Balicza Péter<sup>1</sup>, Gál Anikó<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Dr. Tamás Gertrúd<sup>2</sup>, Dr. Ács Péter<sup>3</sup>, Dr. Klivényi Péter<sup>4</sup>, Dr. Molnár Mária Judit<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete SE, Budapest, <sup>2</sup>Neurológiai Klinika SE, <sup>3</sup>Neurológiai Klinika PTE, <sup>4</sup>Neurológiai Klinika SZTE

**Célkitűzés:** Az agyi vastárolással járó neurodegeneráció (NBIA) genetikai háttere nagyon intenzíven kutatott terület. A koponya MRI kép jellegzetes, de a klinikai kép változatos megjelenést mutat. A betegség hátterében eddig 10 különböző gén mutációit azonosították. A kórképhez asszociált gének száma folyamatosan nő. Célunk a magyar NBIA betegek fenotípus-genotípus korrelációjának vizsgálata, hazai genetikai epidemiológiai adatok gyűjtése volt.

**Anyagok és módszerek:** Azon extrapyramidalis mozgászavarral kezelt betegek (19 egyén) genetikai vizsgálata történt meg, akik koponya MR felvételein a cerebrális vasanyagcsere zavar igazolódott. Az elemzés során a *PANK2*, *PLA2G6*, *MPAN* és *CP* gének teljes kódoló régióit szekvenáltuk Sanger metodikával.

**Eredmények:** A vizsgált 19 esetből 12 esetben sikerült azonosítani a betegség hátterében álló genetikai hibát. Közülük 6 betegnél igazolódott az *MPAN*, 3 betegnél a *PLA2G6*, 2 betegnél *PANK2* és 1 betegnél a *coeruloplasmín* gén mutációja. A klinikai tünetek változó súlyosságúak voltak az enyhe *parkinsonizmustól* a *torctcollison* át a súlyos *dystoniáig* változó mértékű extrapyramidalis mozgászavarokat észleltünk. Egy betegünknek szubjektív panaszain kívül neurológiai kórjelei nem voltak. Kiemeljük, hogy a koponya MR felvételek értékelése nagy jártasságot igényelt, ui. több betegnek voltak egyes vizsgálók által negatívnak interpretált koponya MRI eredményei.

**Következtetések:** A hazai tapasztalatok alapján a magyar NBIA betegekben az *MPAN* gének mutációi gyakoribbak, mint más országokban. Az agy kóros vas metabolizmusát kimutató képalkotó eljárás után, Magyarországon elsősorban az *MPAN*, majd a *PANK2* gének vizsgálatát és ezek negativitása esetén a többi NBIA kialakulásáért felelős gének vizsgálatát javasoljuk. Az egyes gének mutációi következtében kialakuló tünetek nem specifikusak, bár az extrapyramidalis mozgászavar csaknem minden esetben változó mértékben ugyan, de észlelhető volt.

**(P30) Gyors és robosztus újgenerációs szekvencia meghatározás alkalmazása különböző ritka betegségek genetikai diagnosztikájában**

*Kósa János<sup>1,2</sup>, Árvai Kristóf<sup>2</sup>, Balla Bernadett<sup>1,2</sup>, Horváth Péter<sup>1</sup>, Kövesdi Andrea<sup>2</sup>, Fekete György<sup>3</sup>, Tobiás Bálint<sup>1</sup>, Takács István<sup>1</sup> és Lakatos Péter András<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

**Bevezetés:** Az ún. ritka betegségek közel 80%-a genetikai eredetű. Napjainkban ismereteink és a vizsgálómódszerek kapacitásának bővülésével egyre inkább előtérbe kerülnek azon genetikai tesztek, amelyek esetében nem csak néhány kiválasztott „hotspot” régiót, hanem az adott betegség kialakulásában ismert szerepet játszó gén(ek) teljes kódoló (illetve egyéb) régióját lehet vagy érdemes egyidejűleg analizálni.

**Célkitűzés:** Ion Torrent PGM újgenerációs szekvenálási (NGS) technika alkalmazásával olyan diagnosztikai eljárások bevezetése, melyek egyidejűleg vizsgálják az adott gének kódoló szakaszait. Kutatócsoportunkban célul tűztük ki többek között a neurofibromatózis, a cisztás-fibrózis illetve az osteogenesis-imperfecta betegségek ismert genetikai hátterének gyors és költség-hatékony analízisének kidolgozását.

**Anyag és módszer:** Vér vagy egyéb szövetmintából történő genomiális DNS kivonást követően erősen multiplexelt PCR eljárással felerősítettük a vizsgálni kívánt génszakaszokat, ezekből DNS könyvtárat készítettünk és a megfelelő minőségbiztosítási lépések után újgenerációs félévezető alapú szekvenálásnak vetettük alá.

**Eredmények:** Laboratóriumunkban sikeresen kialakítottunk több NGS módszeren alapuló meghatározást. A példaként kiragadott – az esetek jelenős részében *de-novo* mutációk okozta – neurofibromatózis I. típusának hátterében álló NF1 gén 61 exonjának teljes szekvencia meghatározása egy nap alatt kivitelezhető. Hét vizsgált páciens esetében összesen 54 genetikai eltérést azonosítottunk, 1077x-es átlagos lefedettség és 99,49% 1x-es lefedettség mellett. Minden patogén mutációt Sanger szekvenálással is validáltunk, a vizsgálati mintában fals pozitív eredményt nem találtunk.

**Következtetések:** Az általunk alkalmazott NGS technológia segítségével sikerült olyan, nagykapacitású, gyors és a napi rutinban is alkalmazható genetikai szűrőmódszereket kialakítani, melyek nagymértékben meggyorsítják és egyszerűsítik a vizsgált betegség genetikai kizárását vagy alátámasztását.

**(P31) Az újgenerációs genetikai vizsgálatok szerepe a Wilson-kór diagnosztikájában két eset bemutatásán keresztül**

*Németh Dániel<sup>1</sup>, Kósa János<sup>1,2</sup>, Árvai Kristóf<sup>2</sup>, Horváth Péter<sup>1</sup>, Tobiás Bálint<sup>1</sup>, Balla Bernadett<sup>1</sup>, Lakatos Péter András<sup>1</sup>, Szalay Ferenc<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>PentaCore Laboratórium, Budapest

**Bevezetés:** A Wilson-kór (WD) a rézanyagcsere öröklődő rendellenessége. A 13. kromoszómán elhelyezkedő ATP7B génnek már több mint 550 betegséget okozó mutációját ismerjük. A WD diagnosztikájában az elmúlt 20 évben egyre nagyobb szerepet kaptak a genetikai vizsgálatok. Ma már lehetséges a háttérben álló génterületek egy lépésben történő vizsgálata, ami akár életmentő is lehet.

**Esetek:** 1. Egy 20 éves nőbeteg bizonytalan hasi panaszok, hányinger, hányás miatt fordult orvoshoz. Vizsgálata során a kriptogen cirrhosis dekompenzációja derült ki, ami miatt fél évvel később májátültetésre került sor. A transzplantáció után genetikai vizsgálattal Wilson-kórt bizonyítottunk (H1069Q/A874V compound heterozigóta). Családvizsgálat keretében nővérét is megvizsgáltuk, Kayser-Fleischer gyűrű pozitivitás mellett ugyanezeket a mutációkat lehetett kimutatni. Azóta D-penicillamin kezelést kap, panaszmentes. 2. Egy 47 éves férfit beteget korábban több alkalommal vizsgálták kóros májfunkciós értékek miatt. Kórházi felvételére icterus miatt került sor. Acute on chronic májelégtelenség miatt transzplantáció előtti kivizsgálást kezdtünk. Az alacsony caeruloplamin-érték és a pozitív D-penicillamin-próba alapján felmerült Wilson-kór lehetősége, a H1069Q mutáció azonban negatív volt. Az ATP7B gén további vizsgálata Ion Torrent készülékkel, újgenerációs szekvenálással történt: mindkét allélon mutációt lehetett kimutatni (c.1707+3insT/A1270I). Ennek alapján a beteg akut májtranszplantációs várólistára kerülhetett, és az Eurotransplant segítségével két napon belül megtörtént a májátültetés. A beteg azóta jól van, panasz- és tünetmentes.

**Összefoglalás:** A genetikai vizsgálatok fejlődése a Wilson-kór kórismezésének nagyfokú javulását tette lehetővé. Az újgenerációs szekvenálás a WD gyors diagnózisát tette lehetővé, ami a beteg életét is megmentheti. Ismert mutáció esetén a családvizsgálat legbiztosabb módja a beteg testvéreinek genetikai vizsgálata.

**(P32) Az FBN1 gén molekuláris genetikai vizsgálata Sanger és új generációs DNS szekvenálással Marfan szindrómában**

*Koczok Katalin<sup>1</sup>, Madar László<sup>1</sup>, Oláh Éva<sup>2</sup>, P. Szabó Gabriella<sup>2</sup>, Szakszon Katalin<sup>2</sup>, Pfliegler György<sup>3</sup>, Papp Judit<sup>4</sup>, Tihanyi Mariann<sup>5</sup>, Balogh István<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, <sup>3</sup>Belgyógyászati intézet, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen; <sup>4</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc; <sup>5</sup>Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg

A Marfan szindróma egy autoszomális dominánsan öröklődő kötőszöveti betegség, melyre a vázrendszer, a szem és a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége jellemző. A diagnózis felállítása, különösen fiatal korban, nem könnyű, egyes, korfüggően megjelenő klinikai tünetek miatt. A fibrillin-1 (FBN1) gén mutációi 70-90%-ban mutathatók ki a betegség háttérben. A Ghent nozológia kritériumrendszer jól definiálja ezen genetikai teszt diagnosztikai szerepét.

Munkánk során az FBN1 gén analízisére egy, mindkét módszer előnyeit kihasználó, Sanger és új generációs DNS szekvenálást alkalmazó, kombinált genetikai tesztet optimalizáltunk.

11 családot (15 beteget) vizsgáltunk, a klinikai diagnózis minden esetben az új Ghent nozológián alapult. Az FBN1 gén kódoló régióját 65 PCR reakcióban amplifikáltuk. A kombinált genetikai tesztet az alábbiak szerint végeztük el i) homopolimer régiókat tartalmazó exonokat (n=16) Sanger DNS szekvenálással vizsgáltunk, a piroszekvenálás-alapú új generációs szekvenálás jól ismert magas hibaszázaléka miatt az n>4 identikus nukleotidot tartalmazó régiókban ii) a fennmaradó amplikonok analízise (n=49) új generációs szekvenálással (Roche GS Junior) történt, 40-szeres lefedettségi kritériumot alkalmazva. Utóbbi módszerrel kimutatott patogén mutációkat minden esetben megerősítettük Sanger DNS szekvenálással.

Az FBN1 gén analízise során 8 esetben mutattunk ki kóroki mutációt összesen 11, nem rokon betegben. 7 misszensz mutációt (6 cisztein reziduumot érintett) és egy kis skálájú (1 bp) deléciót detektáltunk. Összesen 5 új mutációt detektáltunk (c.2585G>A; c.6032G>C; c.2288G>A; c.3038G>T; c.5196delC).

Eredményeink, összhangban az irodalommal, jól mutatják a gyakori egyedi mutációk előfordulását az FBN1 génben, illetve a misszensz mutációk dominanciáját, melyek döntően cisztein aminosavat érintenek.

Az FBN1 gén kombinált genetikai analízise megbízhatóan alkalmazható a diagnosztikában.

**(P33) A facioscapulohumeral izomdystrophia (FSHD) molekuláris elemzése, fenotípus-genotípus elemzések egy érintett családban**

*Krisán Ágnes<sup>1,2</sup>, Pikó Henriett<sup>1</sup>, Diószeghy Péter<sup>3</sup>, Karcagi Veronika<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Országos Környezetegészségügyi Intézet, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>2</sup>Buda-pesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Buda-pest, <sup>3</sup>Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

A facioscapulohumeral izomdystrophia (FSHD) az 1/20000 előfordulási gyakoriságával a harmadik leggyakoribb öröklődő izombetegség. Az autoszomális dominánsan öröklődő betegség hátterében a 4q35-régióban található D4Z4-ismétlődések kontrakciója áll. Míg az egészséges embereknél 11-100 lehet a D4Z4 ismétlődések száma, addig az FSHD betegeknél csak 1-10 mutatható ki. A molekuláris genetikai vizsgálat során a patogén allél kimutatása történik, a D4Z4 ismétlődések hosszának Southern blot analízissel történő meghatározása alapján, p13-E11 próba jelöléssel. A diagnózist nehezíti, hogy a 4q35 régióból származó D4Z4-ismétlődések nagyfokú hasonlóságot mutatnak a 10q26 régióban lévő D4Z4-ismétlődésekkel és a homológ kromoszomális régiók között transzlokációs események is kialakulhatnak. Munkánk során célul tűztük ki a pontos molekuláris genetikai diagnózis feltárását egy FSHD betegséggel érintett nagy kiterjedésű családban. A családból 11 FSHD tünetekkel érintett, valamint két aszimptomatikus családtag genetikai vizsgálatát végeztük el, ebből 10 esetben igazoltuk a 4. kromoszóma eredetű D4Z4-ismétlődések kontrakcióját. A pozitív családtagok mindegyikénél 21,8 kb méretű patogén fragmenteket detektáltunk. Az érintett betegekben első tünetek az arc- és a vállöv izmainál mutatkoztak, jellemző volt a myopathiás arc, a szemhéjzárás gyengülése is. A betegek többségénél továbbá a scapula rögzítő izmainak kifejezett érintettsége és a vállövi atrophia is jellemző volt. Nemzetközi tapasztalatok alapján a tünetek súlyossága korrelál a kontrakciós 4q35 eredetű D4Z4 ismétlődések számával, azonban ebben a családban azonos kontrakció mellett is eltérő fenotípusos tüneteket tapasztaltunk. Az ismétlődések számának ismeretében ugyan hozzávetőleges predikció adható a betegség súlyosságára vonatkozólag, de figyelembe kell venni, hogy a pato-

gén FSHD fenotípus kialakításában az epigenetikai modifikáló faktoroknak is jelentős szerep jut.

**(P34) A POLG gén mutációs gyakoriságának vizsgálata mitokondriális betegekben-fenotípus-genotípus korreláció analízise**

*Kékesi Anna<sup>1</sup>, Gál Anikó<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Komlósi Katalin<sup>2</sup>, Melegh Béla<sup>2</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, <sup>2</sup> PTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

A mitokondriális rendellenességek hátterében mind a nukleáris mind az mt-DNS mutációi állhatnak. A nukleáris DNS-ben található POLG1 a leginkább érintett gén, amely a két genom intergenomiális kommunikációjáért felelős. A POLG1 mutációk rendkívül változatos klinikai képet eredményeznek. Ennek következtében a fenotípus alapján nehéz arra következtetni, hogy a POLG1 gén mutációja okozza-e az adott kórképet.

*Célkitűzések:* A POLG1 mutációk gyakoriságának vizsgálata mitokondriális betegekben valamint genotípus-fenotípus korreláció elemzése.

*Anyag és módszer:* Száz mitokondriális kórképpel diagnosztizált beteg esetében az mt-DNS deléciót long PCR-rel vizsgáltuk postmitotikus izomszövetből izolált DNS mintából. A POLG1 gént Sanger módszerrel bidirekcionálisan szekvenáltuk.

*Eredmények:* A POLG1 gén szekvencia vizsgálata során 6 beteg esetében összesen 7 patogén mutációt detektáltunk. A szegregációs analízis során további 9 családtagnál igazoltuk a családban előforduló patogén mutáció jelenlétét. A vizsgált kohortban 3 SNP-t detektáltunk, melyek asszociációt mutatottak a valproát toxicitással és 1 modifikáló faktor jelenlétét igazoltuk. A patogén mutációt hordozó betegek esetében megjelenő leggyakoribb klinikai tünetek a myopathia (50%), neuropathia (34%), ataxia (34%), depresszió (34%), PEO (17%), epilepszia(17%), ptosis (17%), lipoma (17%) és a hypoacusis (17%) volt. Egy Alper's szindrómás betegnél a valproate hepatotoxicitás a beteg halálát okozta.

*Következtetések:* A mitokondriális betegségek esetében a genetikai hiba gyakran a POLG1 génben fordul elő. A POLG1 gén vizsgálata elsőként azoknál a mitokondriális betegeknél javasolt, akiknél a tünetek között mendelien öröklődő PEO, ataxia, myopathia, epilepszia és pszichiátriai rendellenességek szerepelnek. Epilepszia esetén a súlyos gyógyszer

mellékhatások elkerülése érdekében javasoljuk a valproát toxicitással asszociációt mutató POLG1 SNP-k szűrését.

még nincsenek. Vizsgálatainkkal arra keressük a választ, hogy az aKGDH-t kódoló gének SNV-i szerepet játszanak-e az AD kialakulásában.

**(P35) Az alfa-ketoglutarát dehidrogenáz gén mutációk elemzése Alzheimer kóros betegek postmortem agyszövetében**

*Bányász Emese<sup>1</sup>, Pentelényi Klára<sup>1</sup>, Hársfalvi Vivien<sup>1</sup>, Palkovits Miklós<sup>2</sup>, Ádám-Vizi Veronika<sup>3</sup>, Molnár Mária Judit<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> SE Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, <sup>2</sup>SE Anatómiai-Szövet és Fejlődéstani Intézet Budapest. <sup>3</sup>SE Orvosi Biokémiai Intézet Budapest*

**Célkitűzés:** Az alfa-ketoglutarát dehidrogenáz (aKGDH) a citrát-ciklus egyik legfontosabb enzime, mutációi oxidatív stresszhez, sejtkárosodáshoz vezetnek. Az örökletes aKGDH deficiencia neurológiai tünetekkel jár: a csecsemőkori halálos kimenetelű formától az időskori krónikus betegségekig változatos fenotípust eredményezhet. Alzheimeres betegek fibroblasztjaiban aKGDH aktivitás csökkenést írtak le. Célunk az aKGDH-t kódoló gének szekvencia elemzése Alzheimer kórban.

**Anyag és módszer:** 7 Alzheimer-kóros (AD) beteg és 2 kontroll személy post mortem agyszövetéből (frontális és temporális lebeny), illetve 19 Alzheimer kóros beteg véréből izoláltunk DNS-t. A szöveti minták a Humán Agyszövet Bankból (Simmelweis Egyetem), a vérminták a NEPSYBANK-ból származtak. Az aKGDH 3. alegységét (DLD dihidrolipoil dehidrogenáz) kódoló gént bidirekcionálisan szekvenáltuk, majd a kapott szekvenciákat a human genom referencia szekvenciájához illesztettük.

**Eredmények:** A 7 AD és a 2 kontroll agymintában, valamint a 19 AD vérmintában nem találtunk exoni eltérést a DLD 14 exonjának vizsgálata során. Betegenként 2-4 introni variánst, splice site mutációt találtunk. A vérben és az agyszövetben nem találtunk különbséget az SNV-k számában.

**Következtetés:** Az aKGDH mutációk veleszületett formái súlyos korán jelentkező metabolikus kórképhez vezetnek. Szomatikus mutációi (feltételezhetően ROS hatására) neurodegeneratív elváltozásokat okozhatnak, melyek később jelentkeznek és kevésbé súlyos tüneteket mutatnak. Ezek főként a frontális/temporális lebenyekben csökkent enzimaktivitást eredményeznek. Az Ashkenázi zsidó populációban gyakoriak a hereditár aKGDH mutációk (1/94 hordozó allélgyakorisággal). Magyar populációban erre adatok

## PRENATALIS/PREEMBRIONÁLIS DIAGNOSZTIKA

### (P36) Veszületett szívfejlődési rendellenességgel kapcsolatos miRNS-ek vizsgálata anyai plazma mintákban

*Bíró Orsolya Brigitta<sup>1</sup>, Lázár Levente<sup>1</sup>, Nagy Bálint<sup>1</sup>, Gilda Cobellis<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Generale, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

A veszületett szívhibák gyakran előforduló fejlődési rendellenességek, a kromoszóma betegségek is sokszor társulnak ezzel a kórképpel. Az anyai keringésben fellelhető magzati eredetű szabad nukleinsavak kimutatása új, noninvaszív genetikai szűrőmódszerek kifejlesztésére ad lehetőséget. A miRNS-ek alapvető élettani folyamatokat szabályozó rövid, nem kódoló RNS molekulák, melyek megtalálhatóak a keringő nukleinsavak között. Célkitűzésünk a miRNS-ek szívfejlődésben játszott szerepének vizsgálata; a szívfejlődési rendellenességgel kapcsolatos miRNS-ek expressziós mintázatának elemzése anyai plazmában; végső soron potenciális miRNS biomarkerek keresése a betegség kimutatására.

A vizsgálat során 38 egészséges, valamint 39, ultrahang vizsgálat során igazolt szívhibás magzatot viselő várandóstól gyűjtöttünk perifériás vérmintát. A kóros terhességek egy részében magzatvíz mintavétel és intrauterin karyotypizálás történt, melynek során 12 esetben találtunk aneuploidiát (9 db 21-es, 3 db 18-as triszómia). A vérmintákat lecentrifugáltuk, majd a plazmából miRNS extrakciót végeztünk. A kapott minták miRNS koncentrációját Nanodrop spektrofotométerrel határoztuk meg. A mintákon miRNS PCR Array analízist végeztünk, a szív-és érrendszeri betegségekre specifikus panel felhasználásával (Human Cardiovascular Disease miRNA PCR Array, Qiagen). A panel 84 kísérletesen validált miRNS expressziójának vizsgálatát teszi lehetővé. A Gene Ontology adatbázis és a miRWalk predikciós program segítségével létrehoztunk egy olyan adatbázist, melyben a szívfejlődési rendellenességekkel összefüggésbe hozható miRNS-ek szerepelnek.

A magzati eredetű miRNS-ek részét képezik az anyai plazmában fellelhető szabad nukleinsavaknak, expressziós vizsgálatuk új lehetőségeket nyit a veszületett szívhibák kutatásában és diagnosztikájában.

A kutatás további részeként a miRNS PCR Array analízis eredményeként kapott, változott expressziót mutató miRNS-ek és a prediktált szabályozó miRNS-ek összevetését tervezzük.

### (P37) Szívfejlődési rendellenességekkel kapcsolatos miRNS hálózatok vizsgálata

*Wosinski István, Nagy Bálint, Lázár Levente*

*Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

Az sRNS-ek jelentős szerepet töltenek be a poszttranszkripcionális génexpresszió szabályozásban. A mikroRNS-ek (miRNS) az sRNS-ek jelentős csoportja, az epigenetikai szabályozás részeként olyan hálózat tagjai, amelyek fontos szerepet játszanak a sejtek helyes működéséhez nélkülözhetetlen gének expressziójának finomhangolásában. Ezek a hálózatok olyan fehérje kódoló géneket is az irányításuk alatt tartanak, amelyek elengedhetetlenek a kardiomiogenezishez, morfogenezishez, és a szív helyes működéséhez. Az elmúlt években nagy erőfeszítéseket tettek a kutatók új miRNS-ek és azok célszekvenciáinak megtalálására, mind molekulárisbiológiai mind pedig bioinformatikai módszerekkel. A predikciós adatbázisok, a nagy áteresztő képességű szűrési eljárások hiányát hivatottak pótolni, és nagyban támogatják a kutatásokat új miRNS célpontok tekintetében.

Munkánk során, az irodalomban fellelhető, szívfejlődési rendellenességekkel és kardiovaszkuláris panaszokkal kapcsolatos szérumból és szövetekből kimutatható miRNS-ekből létrehozott adatbázis hálózatos elemzésével foglalkoztunk. Az összegyűjtött 143 miRNS-ekhez tartozó targeteket a DIANA - microT v3.0-v5.0 predikciós adatbázisok szignifikánsabb találati alapján határoztuk meg. A kapott ~30000 célszekvenciát a Gene Ontology Project adatbázisában található szívfejlődéssel összefüggő génekkel összevetve alkottunk meg egy még relevánsabb találati listát, így mindösszesen 1806 gén elemzését végeztük el. Az adatok grafikus feldolgozását a Cytoscape hálózat elemző programmal végeztük. A hálózat analízis eredményeképpen több olyan alhálózatot fedeztünk fel, amelynek hibás működése valószínűsíthetően olyan betegségekért felel, mint a Fallot tetralógia, a

koronária artéria betegség, vagy a kamrai sövény defektus.

Eredményeink segíthetnek megérteni a kardiovaszkuláris betegségek mögött álló komplex hálózatos rendszert és iránymutatásként szolgálhatnak új terápiás targetek kutatása során. A szérumból kimutatható miRNS-ek megismerése a kevésbé invazív diagnosztikának a lehetőségét is magában rejti.

**(P38) Magzatvíz minták molekuláris mikrobiológiai vizsgálata**

*Csire Márta<sup>1</sup>, Kádár-Hürkecz Enikő<sup>1</sup>, Vágó Noémi<sup>1</sup>, Pályi Bernadett<sup>1</sup>, Barcsay Erzsébet<sup>1</sup>, Takács Mária<sup>1</sup>, Bartha Kálmán<sup>2</sup>, Pauliny Zsuzsanna<sup>2</sup>, Lázár Levente<sup>3</sup>, Beke Artúr<sup>3</sup>, Papp Csaba<sup>3</sup>, Nagy Bálint<sup>3</sup>, Rigó János<sup>3</sup>, Visy Mária<sup>4</sup> Országos Epidemiológiai Központ, <sup>1</sup>Virologiai Főosztály, <sup>2</sup>Immunbiológiai Készítmények Minőségellenőrzése, Budapest, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>4</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkorház, Nephrológiai Szakambulancia*

**Célkitűzés:** A várandósság 16. és 22. hete között genetikai tanácsadás céljából vett 53 magzatvíz mintából Humán herpeszvírus 5, 6, 8 (HHV-5, HHV-6, HHV-8) DNS-ét vizsgáltuk és endotoxin tartalom meghatározást végeztünk. Egészséges várandósok mesterséges burokrepesztése során nyert magzatvíz mintáiban és az egyidejűleg levett anyai vérmintákban a szülés időpontjában jelenlévő Humán herpeszvírusok (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8), Humán papillomavírus (HPV), Torque teno vírus (TTV) DNS-ét és 50 minta endotoxin tartalmát vizsgáltuk. Klinikai magzatvíz mintákból várandósság alatt felmerült primer HHV-5 (Cytomegalovírus, CMV) fertőzések kapcsán, a 20. gestatios hét környékén levett magzatvíz mintákból is végeztünk CMV DNS kimutatást, továbbá kópiaszám meghatározást.

**Anyag és módszer:** Magzatvíz mintákból és az anyai teljes vérmintákból a nukleinsav izolálása fenol-kloroform módszerrel vagy QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) használatával történt. Nested-PCR alkalmazásával mutattuk ki a humán herpeszvírusok jelenlétét a CMV kópiaszám meghatározása és TTV vizsgálata real-time PCR, a HPV kimutatása PapVirID PCR alapú diagnosztikus kit és típus-specifikus hibridizáció alkalmazásával, az endotoxin tartalom meghatározása Limulus Amebocyte Lysate (LAL) „gél-koagulációs” módszerrel történt.

**Eredmények:** A genetikai tanácsadás céljából levett és vizsgált minták közül egy minta CMV pozitívnak bizonyult és meghaladta a 100.000 víruskópia/ml értéket, további egy minta HHV-6 DNS pozitív lett. Az endotoxin tartalom mindegyik minta esetében alacsonyabb volt, mint 0,125 IU/ml. Az egészséges várandósoktól származó 106 magzatvíz minta vizsgálata alapján HHV DNS 27 mintából volt kimutatható (27/106), HHV-4 DNS-t 4, CMV DNS-t 9, HHV-6 DNS-t egy, HHV-7 DNS-t 8, HHV-8 DNS-t 5 mintában lehetett kimutatni. Kilenc mintából volt a HPV DNS kimutatható. A CMV, HHV-7 és HHV-4 előfordulási gyakorisága kettő-négyszer volt magasabb volt a magzatvízben, mint az anyai vérben. Az 50 vizsgált magzatvíz mintából 15 minta tartalmazott mérhető mennyiségű endotoxint. A 49 primer CMV fertőzésre gyanús várandós magzatvízmintájából a CMV PCR vizsgálatok során négy bizonyult pozitívnek.

**Következtetés:** A CMV fertőzés világviszonylatban is a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció. Az egészséges várandósok mesterséges burokrepesztése során nyert magzatvíz mintákból 8,5 %-ban mutattuk ki a CMV DNS jelenlétét. A hatékony és biztonságos védőoltás bevezetéséig érdemes lenne megfontolni várandósok CMV szűrővizsgálatát és kísérleti jelleggel az újszülöttek vizeletmintáit CMV DNS jelenlétére szűrni, mert az antivirális terápia nagyságrenddel csökkenti a vírus kópiaszámát és kivédi a későbbi életkorban kialakuló idegrendszeri károsodásokat.

**(P39) Molekuláris biológiai technikák a preimplantációs genetikai szolgálatában**

*Téglás Gyöngyvér, Antal Ferenc, Báthori György, Debreceni Diána, Csenki Marianna, Schönleber Julianna, Vereczkey Attila*  
*Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest*

**Célkitűzés:** A preimplantációs genetikai vizsgálatok immáron több évtizedes múltra tekintenek vissza. Céljuk az in vitro fertilizáció (IVF) során létrejött embriók vizsgálata még beültetés előtt meghatározott szempontok alapján annak érdekében, hogy a keresett genetikai elváltozást nem hordozó embriók kerülhessenek beültetésre. Egyik csoportját a Preimplantációs Genetikai Diagnosztika (PGD) képezi, mely során célzottan diagnosztizálnak eltéréseket, például egy gén hibájából származtatható (monogénes) örökletes genetikai betegségeket, valamint valamely kromoszómát/kromoszómákat érintő szerkezeti elváltozásokat.



A PGD-hez hasonló módszereket igénylő, de attól elkülönülő eljárások tartoznak a Preimplantációs Genetikai Szűrés (PGS) körébe. Ez utóbbinál a cél a vetélések jelentős hányadéért felelőssé tehető kromoszóma számbeli eltérések kiszűrése, mely eljárás csupán meghatározott indikációk alapján végezhető.

A vizsgált minta származhat poláris testekből, valamint a mesterséges megtermékenyítést követő harmadik-, vagy ötödik napon végrehajtott embrió biopsziából is.

*Anyag és módszerek:* A polimeráz láncreakció (PCR) és a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) alkotják az első generációs vizsgálómódszereket. Ezen eljárások úttörő szerepet játszottak a preimplantációs genetikában, azonban idővel nyilvánvalóvá vált, hogy felbontó-, valamint áteresztőképességük korlátozott, ami a második generációs metodikák létrejöttéhez vezetett. Ide tartoznak többek között a microarray technikán alapuló módszerek (komparatív genomális hibridizáció (aCGH), illetve az egy nukleotid polimorfizmus array (SNP-single nucleotide polymorphism), a kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR) és az új generációs szekvenálási eljárások (Next Generation Sequencing).

*Következtetések:* Az eljárások fejlődése, a kinyert genetikai információk növekvő mennyisége azonban számos szakmai és etikai kérdést vetett fel, melyek körültekintő és megnyugtató rendezése kiemelt jelentőséggel bír.

**(P40) A molekuláris géndiagnosztikai tesztek klinikai vizsgálatának problémái a preimplantációs genetikai vizsgálatok tükrében**

Báthori György<sup>1</sup>, Téglás Gyöngyvér<sup>1</sup>, Antal Ferenc<sup>1</sup>, Nánássy László, Debreczeni Diana<sup>1</sup>, Vereczkey Attila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Reprogenex Géndiagnosztikai Laboratórium, Budapest; <sup>2</sup>Versys Clinics, Budapest

*Célkitűzés:* A jelen gyakorlat szerint az új laboratóriumi tesztek egy részénél a klinikai hasznosság bizonyítására klinikai tesztet (RCT, Randomised Controlled Trial) kell végezni. Ezek a tesztek gyakran eredménytelenek, mert vagy nagyon alacsony betegszámra állítják fel a vizsgálati tervet, vagy nem lehet elegendő beteget toborozni a vizsgálathoz. A szükséges betegszám csökkentését az. un. Bayes-statisztika módszereinek alkalmazásával lehet elérni. Mivel betegtoorzási problémák az in vitro fertilizációs eljárásokhoz (IVF) kapcsolódó RCT-k esetén is gyakoriak

ezért vizsgálati tervet készítettünk a preimplantációs genetikai tesztek, elsősorban az beültetést fatálisan befolyásoló aneuploidia tesztek bayes statisztikával készülő kiértékeléséhez.

*Módszerek:* A bayes statisztika, ellentétben a hagyományos RCT-kel, minden korábbi publikációs és klinikai vizsgálati adatot felhasznál. A PUBMED-ből és az internetről végzett kereséssel cikkeket gyűjtöttünk, amelyek az IVF kezelések hatékonyságát vizsgálták különböző körülmények függvényében. Kereső kulcsszó kombinációk: IVF and Bayesian, IVF and Winbugs, preimplantation and Bayesian, Preimplantation and Winbugs.

*Eredmények:* Az irodalomban 20-nál kevesebb cikk foglalkozik a témával. A vizsgálatok nem tárgyalják a preimplantációs genetikai tesztek hatását az IVF eredményességére. A számos egyéb körülményről publikált adatok használhatók lesznek a saját modell tesztelésére.

*Konklúzió:* A vizsgálati terv készítését érdemes folytatni és a következő lépésnek a saját preimplantációs genetikai teszt adataink retrospektív feldolgozását kell elvégezni.

**(P41) A genetikai tanácsadás kihívásai a modern molekuláris biológiai vizsgálatok tükrében/a modern molekuláris biológiai módszerek korában**

Csenki Marianna, Antal Ferenc, Debreceni Diána, Schönleber Julianna, Báthori György, Téglás Gyöngyvér, Nánássy László, Vereczkey Attila

Versys Clinics, Humán Reprodukciós Intézet, Budapest

*Célkitűzés:* Ma már tudjuk, hogy számos rendelkezés hátterében genetikai tényezők húzódnak, melyek a rendelkezésre álló változatos genetikai vizsgálatok segítségével egyre jobban diagnosztizálhatóak. A genetikai hiba ismeretében a klinikai genetikus nyilatkozni tud az adott betegség prognózisáról, átörökítési kockázatáról. Napjainkban a *modern genetikai tanácsadás* a páciensek számára nyújtott tájékoztatás arról, milyen molekuláris genetikai vizsgálati lehetőségeik léteznek.

*Anyag és módszerek:* A molekuláris genetikai módszerek fejlődésével mára lehetővé vált, hogy olyan genetikai rendelkezésekre is fény derüljön, melyek sok esetben rejtve maradnak. Létezik olyan *preconceptionalis* genetikai teszt, mely több, mint 200 örökítő betegség vizsgálatára képes egyetlen mintából. A vizsgálat során olyan genetikai eltérések mutathatók

ki, melyeket a szülők rejtetten hordoznak, de átörökíthetők. Az adott betegség átörökítésének kockázata a vizsgálat eredményéből meghatározható.

*In vitro* fertilizáció kapcsán mód van a *pre-embrió* molekuláris genetikai vizsgálatára, ezáltal a családban előforduló öröklődő betegség vagy ismert kromoszóma szerkezeti eltérés esetén a betegségtől mentes *pre-embrió* kiválasztására. Abban a fokozott kockázatú betegcsoportban, ahol nagy a valószínűsége az ivarsejtek számbeli kromoszómahibájának, ott a *pre-embrió* ezirányú vizsgálata is lehetséges.

*Prenatalisan* a magzatbolyhokból vagy magzatvízből nyert DNS-mintából a karyotipizáláson túl mód van kb. 100 genetikai eltérés molekuláris genetikai vizsgálattal történő azonosítására. Az életképes aneuploidiákat (pl. Down-szindróma) pedig már noninvazív módon is nagy biztonsággal lehet szűrni (PRENA-teszt).

*Eredmények, következtetések:* Lépést tartva a molekuláris genetikai diagnosztika fejlődésével a modern genetikai tanácsadás során a páciens választ kap arra, hogy a felmerülő problémára nézve genetikai vizsgálatra van-e mód, milyen jellegű vizsgálat ad leghamarabb eredményt és az eredmény ismeretében mik a további lehetőségek. A páciens ezen információk birtokában tud döntést hozni.

#### (P42) Anyai DNS kontamináció vizsgálata magzati mintákban

*Koczok Katalin*<sup>1</sup>, *Kálmáncheyné Gombos Éva*<sup>1</sup>, *Balla Marianna*<sup>1</sup>, *Török Olga*<sup>2</sup>, *Lukács János*<sup>2</sup>, *Balogh István*<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>2</sup>Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen

Prenatális genetikai vizsgálatok esetén invazív beavatkozással (chorionboly biopszia, amniocentézis) nyert mintán elvégzett genetikai teszt eredményeinek megfelelő interpretációja komplex feladat. Eredmény akkor adható, ha tudjuk, hogy az analizált minta kizárólag magzati eredetű, vagy amennyiben anyai szövet jelen van benne (anyai sejt kontamináció), annak mértéke mekkora és interferál-e az alkalmazott molekuláris diagnosztikai teszttel. Anyai sejt kontamináció jelenléte mind fals pozitív, mind fals negatív diagnózishoz vezethet.

Laboratóriumunk döntően súlyos monogénes genetikai betegségekben (cisztás fibrózis, autoszomális recesszív policisztás vesebetegség, Smith-Lemli-Opitz

szindróma) végez prenatális genetikai diagnosztikát, a családra jellemző mutáció kimutatása ezen esetekben Sanger DNS szekvenálással történik.

Az anyai sejt kontamináció kimutatására 4 rövid ismétlődő szakasz (short tandem repeat (STR): D8S1179, D18S51, FGA, TH01) lókuszának, míg a nem identifikálásra az amelogenin gén lókuszának analizését végeztük el multiplex polimeráz láncreakciót követő fragment analízissel. A Sanger szekvenálás eredményét befolyásoló kontaminációs szint meghatározásához a magzati DNS-hez meghatározott arányban adtunk anyai mintát. A módszer szenzitivitása minimum 5%, a nemzetközi ajánlásnak megfelelően.

Annak meghatározása során, hogy mikor tekinthetjük az anyai kontaminációt a diagnosztikai módszerrel interferálónak, a Sanger DNS szekvenálás, mint diagnosztikai teszt esetén 20%-os anyai kontamináció bizonyult a kimutatás alsó határának, vagyis ennél nagyobb mértékű kontamináció vezethet téves magzati genotipizáláshoz.

Megállapításunk szerint, amennyiben az anyai sejt kontamináció mértéke ezen érték alatt marad, a diagnosztikai teszt eredménye megbízhatóan a magzati genotípusát tükrözi.

## IMMUNOLÓGIA

### (P43) A Hippo jelátviteli útvonala *YAP1* gén szerepe a gyermekkori asztma kialakulásában

*Fodor Lili E.<sup>1</sup>, Ungvári Ildikó<sup>1</sup>, F. Semsei Ágnes<sup>1</sup>, Lautner-Csorba Orsolya<sup>1</sup>, Nagy Adrienne<sup>2</sup>, Bikov András<sup>3</sup>, Szalai Csaba<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, <sup>2</sup>Heim Pál Gyermekkórház, Budapest, <sup>3</sup>Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

Az asztma a légutak egy súlyos gyulladáshoz vezető megbetegedése. A Hippo útvonala embrionális korban a szervek méretét szabályozza, illetve fontos szerepet játszik az asztmában is résztvevő immunsejtek apoptotikus és proliferációs szabályozásában. A tanulmányunk fő célja az volt, hogy új, a Hippo jelátviteli útvonalaiban résztvevő, asztmára hajlamosító géneket azonosítsunk.

A Hippo útvonala hét génjét tanulmányoztuk génextpressziós vizsgálatokban, amelyhez húsz asztmás (enyhe illetve súlyos asztmás) és tizenkét nem asztmás személyből izoláltunk RNS-t indukált köpet mintából. A génextpressziót valós idejű PCR reakcióval ABI 7900HT Fast Real-Time PCR készüléken végeztük a gyártó utasításai szerint (Applied Biosystems). A *YAP1* gén teljes hosszában 15, egy pontos nukleotid-polimorfizmust (SNP-t) genotipizáltunk allél-specifikus PCR segítségével (KASP-by-Design Genotyping Assays, LGC Genomics) 525 asztmás és 710 kontroll személyből álló populáción. A statisztikai kiértékelést Mann-Whitney U próbával illetve logisztikus regresszióval SPSS 21 szoftvarral (IBM) végeztük.

Eredményeink szerint a *YAP1* gén expressziója szignifikánsan különbözött az asztmás illetve kontroll csoport között ( $p=0.044$ ). A köpetben talált makrofágok aránya és a *YAP1* mRNS szintje között is szignifikáns pozitív korrelációt ( $p=0.034$ ) találtunk. *YAP1* gén mRNS szintje szignifikánsan különbözött a kontroll, enyhe asztmás és közép-súlyos-súlyos asztmás csoportok között is ( $p=0.035$ ). Az SNP genotipizálási adatok jelenleg kiértékelés alatt állnak.

Tanulmányunkban feltételezhetően egy új, asztmára hajlamosító gént azonosítottunk a Hippo jelátviteli útvonalon. Az útvonallal kapcsolatos további vizsgálatok hozzájárulhatnak az asztma patogenezisének további felderítéséhez.

Név	Előadáskód	Név	Előadáskód
<b>A, Á</b>			
Ács, P.	P29	Bors, A.	E4, P6, P7
Ádám, E.	P6	Bosnar, M.H.	P11
Ádám-Vizi, V.	P35	Bottai, G.	E39
Ajzner, É.	E45	Bozsik, A.	E2, E3, P1, P2, P4, P5
Almeida, L.	P22	Budiš, J.	E30
András, K.	E41	Buzás, E.	E42
Andrikovics, H.	E4, P6, P7	<b>C, Cs</b>	
Antal, F.	E24, E33, P39, P40, P41	Cobellis, G.	P36
Antal, P.	E2, P2	Csábi, Gy.	P18
Araújo, C.	P22	Csanády, M.	P16
Árvai, K.	E5, E23, E49, P30, P31	Csányi, B.	P16
<b>B</b>		Csenki, M.	E33, P39, P41
Bajnóczky, K.	P19	Csire, M.	P38
Bakos, B.	E48	Csomor, J.	E4, E16
Balassa, K.	E4, P6	Csordás, K.	E7
Balicza, P.	E21, E22, P26, P29	Czakó, M.	E14, E15, E29, P18
Bálint, B.L.	E2, E3, E6, P1, P2, P8	Czeglédi, M.	P14
Balla, B.	E5, E48, E49, P30, P31	<b>D, Dzs</b>	
Balla, M.	P42	Dank, M.	E5
Balogh, E.	E18, P24	Darvasi, O.	E9
Balogh, I.	E18, E45, P14, P24, P32, P42	Dávid, D.	P22
Bánfai, Zs.	P12, P13	Debreceni, D.	E33, P39, P40, P41
Bányász, E.	P35	Diószeghy, P.	P33
Bárány, G.	E50	Dóczy, T.	P28
Barcsay, E.	P38	Dolgos, J.	E4, P6
Baricza, E.	E42	Duga, B.	E14, E15, P12, P13, P18
Barta, E.	E22	Duriš, F.	E30
Bartha, K.	P38	Dzsudzsák, E.	E45
Bátai, Á.	E4, P6	<b>E</b>	
Báthori, Gy.	E24, E33, P39, P40, P41	Elmont, B.	E35
Beke, A.	E11, E13, E16, P38	Erdélyi, D.	E7, P10
Bencsik, R.	P29	<b>F</b>	
Bene, J.	E43, P15	Fancsalszky, L.	P11
Benkovits, J.	E22	Farkas, Á.	E26
Bereznai, B.	E21	Farkas, K.	P17
Berta, A.	P14	Farkas, Zs.	P11
Bertalan, R.	P19	Fekete, Cs.	E35
Bessenyei, B.	E16, E18, E25, E40, P23, P24	Fekete, Gy.	E11, E12, E13, E16, P19, P20, P21, P22, P27, P30
Bikov, A.	P43	Fekete, S.	P6
Bíró, O.B.	E32, P36	Félné Semsei, Á.	E7, P10, P43
Bódis, J.	E35	Fodor, L.E.	E47, P43
Bognár, L.	P23	Forster, T.	P16
Bojcsuk, D.	P8		

Név	Előadáskód	Név	Előadáskód
<b>G, Gy</b>		<b>J</b>	
Gaál, Zs.	E6	Jakab, Zs.	E7
Gaál, Zs.	E45	Janáky, M.	E26
Gábor, M.	E7	Járay, B.	E49
Gajdócsi, E.	E33	<b>K</b>	
Gál, A.	E21, E46, P29, P34	Kádár-Hürkecz, E.	P38
Gézi, A.	E2, P2	Kajtár, B.	P28
Gláz, E.	E9	Kálmáncheyné Gombos, É.	P42
Gonzalez, M.	E21	Kántor, I.	E45, P14
Grosz, Z.	P29	Kánya, M.	E26
Gudlin, G.	E12, P19, P20, P21	Kappelmayer, J.	E17, E45
Gyórfy, B.	E31, E39, P3, P9	Kárai, B.	E17
György, I.	E18	Karcagi, V.	E11, E12, E13, E16, E25, P19, P21, P33
Gyuris, T.	E2, E3, P1, P2	Kárpáti, S.	E50
<b>H</b>		Kasza, I.	P7
Hadzsiev, K.	E14, E15, P15, P18, P28	Kékesi, A.	E46, P34
Hajdú, J.	E32	Kirschner, Gy.	E5, E48
Halm, G.	E4	Kisfali, P.	E14
Haltrich, I.	E11, E12, E13, E16, P19, P20, P21, P22, P27	Kiss, E.	E12, P19, P20, P21
Hársfalvi, V.	E21, E22, E46, P29, P34, P35	Klivényi, P.	P29
Hartwig, M.	E25	Knegt, A.C.	E18
Hategan, L.	P16	Knegt, L.	E25
Hatvani, Zs.	E50	Knézy, K.	E26
Hegedűs, Z.	P16	Koczok, K.	E18, P32, P42
Hegyesi, H.	E8	Kohlhase, J.	P27
Hevessy, Zs.	E17	Kökény, Sz.	E10
Horányi, J.	E49	Koller, J.	E22
Horkay, E.	E18	Komlósi, K.	E14, E15, P15, P18, P28, P34
Horváth, A.	E22, P8	Kónya, M.	E34
Horváth, E.	E11, E29, E36, P17, P25	Kormos, M.	E39
Horváth, P.	E5, E48, E49, P30, P31	Kósa, J.	E5, E23, E48, E49, P30, P31
Hyblová, M.	E30	Koszarska, M.	E4, P6, P7
<b>I</b>		Kosztolányi, Gy.	E14, E15, P28
Igaz, I.	E44	Kovács, G.	E7, P10
Igaz, P.	E9, E44	Kovács, K.	P28
Imreh, S.	P22	Kovács, L.G.	E35
Inczédy-Farkas, G.	P27	Kovács, P.	E34
Isaszegi, D.	E36	Kövesdi, A.	E5, E23, P30
Istók, Roland	E49	Kövesdi, E.	P12, P13, P15, P28
Ivány, G.	E17	Kozák, L.R.	P27
Izrael, B.	E30	Kozma, A.	P6
		Krählig, T.	E4, P6
		Krisán, Á.	P33

Név	Előadáskód	Név	Előadáskód
Kruk, E.	E27	Nagy, L.	E22, P8
Kutszegi, N.	E7, P10	Nagy, N.	E29, P17, P25
<b>L</b>			
Lace, B.	D3	Nagy, P.L.	D2
Lajkó, E.	E42	Nagy, T.	E22
Lakatos, P.A.	E5, E23, E48, E49, P30, P31	Nagy, T.	E22
Láng, A.	P28	Nagy, V.	E7
Lautner-Csorba, O.	E7, P10, P43	Nagy, Z.	E44
Lázár, L.	E30, E32, P36, P37, P38	Nagy, Zs.	E44
Léner, V.	E8	Nagy, Zs.	E48, E49
Lesch, B.	E26	Nagyová, E.	E30
Likó, I.	E8, E22	Nánássy, L.	E33, P40, P41
Lócssei-Fekete, A.	P18	Németh, A.	P7
Losonczy, G.	P14	Németh, D.	P31
Lukács, J.	P42	Németh, Gy.	E22
<b>M</b>			
Madar, L.	P32	Németh, J.	E26
Maggi, M.	P22	Nemoda, Zs.	E27
Magyari, L.	E43, P12, P13, P28	Novák, L.	P23
Magyarósi, Sz.	E22	Nyíró, G.	E44
Marques, B.	P22	<b>O, Ö</b>	
Masszi, T.	E4, P6	Oláh, E.	E1, E2, E3, P1, P2, P4, P5
Matolcsy, A.	E16	Oláh, É.	E6, E18, E40, P23, P24, P32
Mátyás, P.	E43, P12, P13, P15	Orosz, O.	P14
Mátyás, Sz.	E34	Özvegy-Laczka, Cs.	P6
Mayer, B.	E50	<b>P</b>	
Mazán, M.	E50	P. Szabó, G.	E40, P24, P32
Medvecz, M.	E50	Pál, A.	E29
Mehta, A.	P11	Palkovits, M.	P35
Melegh, B.	E14, E15, E29, E43, P12, P13, P15, P18, P28, P34	Pályi, B.	P38
Minárik, G.	E30	Pamzsav, H.	E50
Miseta, A.	E35	Pap, É.	E29
Molnár, M.J.	E20, E21, E22, E46, P26, P27, P29, P34, P35	Papp, A.	E26
Molnár-Érsek, B.	E42	Papp, Cs.	E37, P38
Munkácsy, Gy.	E39	Papp, J.	E2, E3, P1, P2, P4, P5, P32
<b>N, Ny</b>			
Nagy, A.	P23, P43	Parker, V.	P17
Nagy, B.	E16, E29, E30, E31, E32, P36, P37, P38	Patócs, A.	E9, E13, E44
Nagy, Gy.	E42	Pauliny, Zs.	P38
Nagy, Gy.R.	E31	Pentelényi, K.	E21, E46, P26, P27, P35
Nagy, I.	P16	Pfiegler, Gy.	P32
		Pikó, H.	E11, E12, E13, E16, E25, P19, P21, P33
		Pintér, D.	E50
		Pócz, T.	E2, E3, P2, P4, P5
		Pongor, L.S.	E9, P3
		Pulay, A.	E22

Név	Előadáskód	Név	Előadáskód
<b>R</b>		Sztupinszki, Zs.	P3, P9
Rácz, K.	E9, E44	Szűcs, N.	E9
Rejtő, L.	E6	<b>T</b>	
Reményi, P.	P6	Takács, I.	E5, E48, E49, P30
Reményi, V.	E21, E46	Takács, M.	P38
Réthelyi, J.	E22	Takács-Vellai, K.	P11
Rideg, O.	E35	Tamás, G.	P26, P29
Rigó, J. Jr.	E16, E29, E31, E32, P38	Tárnok, Zs.	E27
Rudas, G.	P27	Téglás, Gy.	E24, E33, P39, P40, P41
<b>S, Sz</b>		Temesi, G.	E47
Sáfrány, G.	E8	Tihanyi, E.	E28
Sághy, L.	P16	Tihanyi, M.	E11, E25, P23, P32
Sági, J.	E7	Tímár, L.	E11, E12
Sándor, N.	E8	Tobiás, B.	E5, E48, E49, P30, P31
Santarpia, L.	E39	Tordai, A.	E4, P6, P7
Sarkadi, B.	P6, P7	Török, O.	P42
Schilling-Tóth, B.	E8	Tóth, M.	E9
Schönléber, J.	E33, P39, P41	Tóth, S.	E38
Sepp, R.	P16	Tóth, Zs.	E12, P19, P20, P21
Sikovanyecz, J.	E36	Triploszki, K.	P17
Silló, P.	E50	<b>U</b>	
Sipos, A.	E4	Ujfalusi, A.	E17, E18, E40, P23, P24
Somfai, G.M.	E26	Ungvári, I.	P43
Sulák, A.	P17	Urbányi, Z.	E22
Sümegi, K.	E15, P12, P13	<b>V</b>	
Szabó, A.	E36	Vágó, N.	P38
Szabó, A.	P12, P13	Valentini, G.	P22
Szabó, Á.	P27	Vámos, R.	E26
Szabó, J.	E36	Várady, Gy.	P7
Szabó, J.T.	E36	Varga, N.Á.	P26
Szabó, P.M.	E44	Varga, T.	E34
Szabó, T.M.	E40	Varsányi, B.	E26
Szabó, Viktória	E26	Vaszkó, T.	E2, E3, P1, P2, P4, P5
Szakács, Gy.	P7	Vellai, T.	P11
Szakszon, K.	E11, E18, E40, P23, P24, P32	Vereczkey, A.	E24, E33, P39, P40, P41
Szalai, Cs.	E7, E47, P10, P43	Virág, V.	E47
Szalai, R.	E15, E43, P12, P13	Visy, M.	P38
Szalay, F.	P31	<b>W</b>	
Szállási, Z.	D1	Wosinki, I.	P37
Szánthó, E.	E17	<b>Z</b>	
Székely, E.	E49	Zahuczky, G.	E22
Székely, T.	E49	Zalka, A.	E19
Széll, M.	E29, P17, P25	Zeitlhofer, P.	E18
Szemes, T.	E30	Züchner, S.	E21
Szili, B.	E48		
Szili, K.	E36		



**LightCycler®**

## Szuper képességek karnyújtásnyira



A Roche régóta jelen van a real-timePCR eszközök területén. Támaszkodjon szakértelmére, mely lehetővé teszi a kutatási áttörést! Az új, LightCycler® 96 rendszer által generált adatok összhangban vannak minden jelenlegi tudományos és technológiai szabvánnyal.

- Gyors és pontos termikus ciklusok
- Nagy pontosságú innovatív optikai rendszer
- Intuitív felhasználói felület
- Hatékony adatelemzési szoftver



**Tudjon meg többet:**  
[www.lightcycler96.com](http://www.lightcycler96.com)

Kizárólag élettudományi kutatási célra alkalmazható.  
Nem használható diagnosztikai eljárásokban.

Roche (Magyarország) Kft.  
Molekuláris és Szöveti  
Diagnosztikai Üzletág  
2040 Budaörs, Edison u. 1.  
Tel.: 06 23 446 871  
Fax: 06 23 446 870  
<http://lifescience.roche.com>

