**Magyar Humángenetikai és Genomikai Társaság
XIII. Kongresszusa**

2021. szeptember 2-4.

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Oktatási Központ (6720 Szeged, Dóm tér 13.)

**ABSZTRAKTOK**

**2021. SZEPTEMBER 2. CSÜTÖRTÖK**

**Az ERN-ek aktualitásai és sikeres magyar csatlakozások**

*Pfliegler György*

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Ritka Betegségek Szakértői Központ

Az Európai Referencia Hálózatotot (ERN) a tagállamok a ritka/kis prevalenciájú/komplex betegségek ellátásában mutatkozó hiányosságok lekűzdésére, csökkentésére hozták létre az Európai Únió Egészségügyi Főbiztosságának kezdeményezésére., 2017-ben. Az alapítás napja 2017. február 24, a tényleges alakuló ülésre ugyanazon év március 9-10-én Vilniusban került sor. A csatlakozást/felvételt szigorú szabályozás rögzíti, amelynek a lényege, hogy a pályázó intézménynek rendelkeznie kell az adott kórkép teljes ellátási vertikumával és a gyakorlatot biztosító minimális éves esetszámmal. Az ERN-nek alapításakor a 28 országban 370 betegellátó hely (HCP) és 960 munkacsoport volt a tagja. Az évek során újabb felvételek meghirdetésével igyekezett az ERN azon célkitűzést megvalósítani, hogy egyetlen beteg(ség) csoportot érintően se maradjanak „fehér foltok” Európa térképén. Az egyes ERN-ek közt – a kórképek sajátságai miatt - a résztvevő egységek létszámában jelentős különbségek vannak Hazánk az alapítók között volt és a kezdeti néhány ERN-beni jelenlétet követően mára valamennyi ERN-ben rendelkezik a képviselet valamelyik formájával (teljes jogú, társult tag, illetve az ún. csomópont „hub” részeként). Az eltelt évek azonban arra is rávilágítottak, hogy vannak olyan betegségcsoportok, amelyek nem vagy nem kellően vannak képviselve a meglevő ERN-ekben, ezért három új ERN kidolgozása (pl. a ritka fertőző betegségeké) is folyamatban van. Ugyancsak épül a közös európai adatbázis, amely a betegségek diagnosztizálásán és kezelésén túlmenően érinti a posztgraduális oktatást és a paramedicinális betegellátást is. A megvalósításra a jelenlegi költségvetési időszakban a korábbi keretösszeg többszöröse – mintegy 5,1 milliárd euró - áll rendelkezésre. Mindezek remélhetően biztosítékot nyújtanak az ERN fő célja: “minden, ritka vagy kis prevalenciájú és complex betegségben vagy állapotban (ritka betegségben; RD) szenvedőnek biztosítani a megfelelő ellátást és tudást” megvalósításához, igazolva egyben az EU Egészségügyi Főbiztosa meghatározását is: „Képzeljük el, hogy Európa legjobb szakemberei együttesen igyekeznek egy ritka vagy komplex kórképet megoldani. Ez az ERN értelme.”

**Actualities of ophthalmogenetics, from bench to bedside**

*Carlo Rivolta*

Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel (IOB) and University of Basel

Inherited retinal dystrophies (IRDs) are Mendelian conditions that cause progressive degeneration of the retina, leading ultimately to blindness. At the genetic level, these disorders display an elevated heterogeneity, with causative mutations occurring at least 200 distinct genes. Next-generation sequencing (NGS) has helped immensely resolving this molecular complexity, to the point that almost all new genetic investigations are based on this technology. In this presentation we will present some of our most recent contributions to molecular genetics of IRDs, with special emphasis on NGS-based methodological approaches, unconventional mechanisms of heredity, and novel gene-based strategies for therapy.

**CAR-T and CAR-NK Cells-Based Immunotherapies in Cancer**

*Virgil Paunescu*

UMF “Victor Babes” Timisoara, Department III – Functional Sciences, Timisoara, Romania

SCJU “Pius Brinzeu” Timisoara, OncoGen Center, Romania

**Introduction**: Results of the CAR-T cells therapies showed complete remission of 70%-94% of the relapsed or refractory B-cell malignancies, targeting CD19, CD20 or CD30. In solid tumors, the limitations of these therapies are related to instability of the tumor cells, tumor heterogeneity, tumor microenvironment, or lack of target antigen. Here we show the possibility of obtaining a population of peripheral blood-derived killer cells transduced with CAR that can overcome the limitations of CAR-**based therapies.**

**Materials and methods:** The effector cell population was generated by cytokine-induced activation of primary cells. PBMCs isolated from WB from healthy donors were cultured in XVIVO medium, HuPlasma, IL-2, IL-21 and IL-15, adding CD3/CD28 T cell activation beads. Mixt populations were transduced with third generation of CAR @CD19 scFv-CD28-4-1BB-CD3z, expressed with the PGK promoter, or with cetuximab-based second generation of anti-EGFR CAR. Control cells were transduced and sorted at 5 days following transduction using FACSAria, based on GFP expression. Cytotoxic effects of CAR-T and CAR-NK cells were demonstrated by killing assays against specific cell lines: Nalm-6 (CD19+), U266 and K562 (CD19-), MDA-MB-468, SK-BR3, HT-29 (EGFR+).

**Results:** No significant difference in transduction efficiency per entire cell culture between PBMC and CD3+ or CD56+ enriched fraction. Highest viability was observed when transducing all PBMC. Transduction of T cells could be increased to 80% if stimulated with CD3/CD28 activation beads. Anti-CD19 CAR-T cells and CAR-NK cells kill target cells specifically with 70% cytotoxic effect on K562 and Nalm-6 cells, when the E:T is 10:1. Lentiviral transduction of the EGFR-CAR vector into activated cells resulted mostly in effector memory CD56+ CAR-expressing cells, with potent MHC-unrestricted cytotoxicity.

**Conclusions:** CAR-T cells and CAR-NK cells anti-CD19 and anti-EGFR demonstrated their efficiency in killing target cells, while NK cells also retaining NK cell receptor mediated recognition and killing of EGFR negative cells, making them a powerful tool for solid tumor therapy.

**Genetically Engineered Cells for Recombinant Allergen Synthesis**

*Carmen Panaitescu*

Department of Functional Sciences, Center of Immuno-Physiology and Biotechnologies, "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy Timișoara, Romania

SCJU “Pius Brinzeu” Timisoara, OncoGen Center, Romania

**Introduction:** Although allergen extracts show some disadvantages, there are still used in diagnosis and allergen immunotherapy. One way to overcome allergen extracts’ limitations is to use recombinant allergens. Recombinant allergens can be produced in large quantities by genetic engineering. The selection of an appropriate expression system is dependent on the characteristics and intended application of the recombinant protein. The prokaryotic expression system is suitable for allergens that do not require post-translational modifications; however, some allergens need to be expressed in eukaryotic cells in order to acquire their biological activity. The use of these recombinant proteins ensures an increased specificity and sensitivity of the diagnosis and safer and more effective immunotherapy.

**Materials and methods:** The recombinant allergens were produced in two different expression systems and two types of genetically engineered cells, *E. coli* cells and insect cells. For *E. coli* expression, BL21 competent cells were transformed using pET27b plasmid. The gene of interest was inserted between the NdeI / XhoI cleavage sites. For insect cells expression were used cells from *Spodoptera frugiperda*, transfected with a recombinant baculovirus. All recombinant allergens were expressed as His‑tagged proteins and purified via affinity chromatography.

**Results:** Using these two expression systems, all ragweed pollen allergens, two mugwort and one house dust mite allergens were produced in our centre. Ragweed pollen allergens Amb a 3, 5 8, 9, 10, 11 and 12 were produced in *E. coli* cells and purified to homogeneity. A similar procedure was done with Amb a 1, 4, 6, 11 and 12 in insect cells. The quality of the recombinant allergens was evaluated using physicochemical and immunological methods. The allergens were included in a diagnosis kit for ragweed pollen allergy.

**Conclusions:** Recombinant protein technology allows unlimited production of allergens and offers the possibility to modify their structure and intrinsic properties, becoming an increasingly attractive alternative for diagnosis and immunotherapy in allergic diseases.

**Genetikai információ szállítás extracelluláris vezikulákkal**

*Buzás Edit*

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

HCEMM-SE Extracellular Vesicle Research Group

MTA-SE Immun-proteogenomikai Kutatócsoport

Az extracelluláris vezikulák (EV-k) a sejtek által univerzálisan, evolúciósan konzervált módon kibocsátott, foszfolipid kettősréteggel határolt nanorészecskék. A nemzetközi érdeklődés elsősorban azt követően fordult az extracelluláris vezikulák felé, hogy kimutatták, az EV-k képesek RNS molekulák szállítására. Mára ismertté vált, hogy az EV-k rendkívüli heterogenitást mutatnak, és igen sokféle RNS szállítására képesek (mRNS, miRNS, circRNS, vault RNS, Y RNS, lncRNA, sncRNS, stb). Az EV-k általi RNS kibocsátásban feltehetőleg szerepet játszanak mind szelektív, mind nem-szeletív mechanizmusok. Az EV-k mellett az extracelluláris RNS (exRNA) szállítása tekintetében jelentősek az egyéb extracelluláris partikulák is, pl. az exomérek, a lipoprotein és az RNP partikulák.

 Az EV-k nem csak RNS-t, hanem DNS-t (exDNA-t) is szállíthatnak. A DNS mind a vezikulák belsejében, mind azok külső felszínéhez asszociáltan előfordulhat. Az EV-asszociált DNS szerepet játszhat a horizontális géntranszferben. E mellett az exDNA a keringő cfDNA egyik fontos forrása.

Az EV a sejtek közti kommunikációban igen sokrétű szerepet töltenek be. Nukleinsav tartalmuk révén a jövőben potenciálisan alkalmazhatóak lehetnek többek között pl. tumorok, a tumor terápia és a terápiára való rezisztencia biomarkereiként, vagy akár génterápiára is.

**Innovatív terápiás lehetőségek genetikailag meghatározott kórképekben**

*Molnár Mária Judit*

Genomikai Medicina és Ritka betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest

Az elmúlt évtizedek technológiai fejlődésének köszönhetően a genetikusan meghatározott betegségek területén számos új oki terápiás lehetőség vált elérhetővé a betegellátásban. A kilencvenes évek elején a humán rekombináns fehérje előállításának lehetősége forradalmi változást hozott a lysosomalis tárolási betegségben szenvedők számára. Elsőként Gaucher kórban a glococerebrosidase pótlás történt enzym pótló kezelés segítségével. Azóta számos lysosomalis betegségben áll rendelkezésre ez a típusú terápia. Néhány évtizeddel később szintén lysosomalis kórképekben kis molekulák segítségével a szubsztrat redukció ( Gaucher kór, Niemann Pick C betegség) illetve kis molekulás chaperone (Fabry kór) segítségével sikerült az enzim deficiencia következtében kialakuló kóros folyamatokat úgy befolyásolni, hogy az klinikai javulást eredményezzen. Egyes esetekben a fehérjék stabilizálása jelentette a betegek számára a javulást (hATTR- tafamidis).

Alig öt éve, hogy az RNS módosító terápiák is a betegágy közelébe kerültek, mint Duchenne izomdystrophiában a stop kodont átíró ataluren, vagy az SMA kezelésre alkalmazott antinsense oligonucleotid a nusinersen, vagy kis molekula, mint a risdiplam. A DNS módosító génterápiák sem késlekedtek, 2017-ben az oncohaenatológiai indikációjú CAR-T terápia kapott törzskönyvet az EU-ban, ezt követte a Leber amaurosist gyógyító voretigene neparvovec-rzy majd az SMA kezelésre engedélyezett Onasemnogene abeparvovec.

Az előadásáttekintést ad a már klinikai használatban levő molekuláris terápiákról és kitekintést nyújt a közeljövő fejlesztéseiről.

**Az eső egyetlen cseppel kezdődik.Humán molekuláris genetikai diagnosztika kezdetei Szegeden**

*Raskó István*

ELKH.SZBK Genetikai Intézet,Szeged

Az előadásban 1985-töl kezdődően visszatekintek a molekuláris genetikai diagnosztikában született eredményekre, amiket az MTA SZBK Genetikai Intézetben dolgozó kollégáim az érdeklődő orvoskollégákkal publikáltak. Természetesen ez nemcsak egy tudománytörténeti előadás, hanem bemutatom, hogy a diszkutált betegségekkel kapcsolatban milyen új, meghatározó eredmények születtek.

**A klinikai genetika fél évszázada a dél-magyarországi régióban**

*Horváth Emese*

SZTE Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

Bevezetés: Előadásomban szeretném bemutatni, hogyan változott, fejlődött a dél-magyarországi régióban a genetikai ellátás 1964 óta, amikor Szemere György professzor úr létrehozta az első vidéki genetikai tanácsadót, napjainkig.

Anyag és módszer: Az előadás összeállításánál forrásul szolgáltak az SZTE Orvosi Genetikai Intézet illetve az SZTE Gyermekklinika, SZTE Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinika és további fekvő-és járóbeteg ellátó egységek (Onkohaemathológiai-,Kardiológiai-,Bőrgyógyászati-,Neurológiai-,Fül-orr-gégészeti-,Onkotherpiás Klinika) humán genetika iránt elkötelezett vezető egyéniségeinek irodalmi munkássága, valamint a genetikai diagnosztika fejlesztésében élenjáró tudományos munkatársak és kutatók munkáját fémjelző irodalmi összefoglalók.

Eredmények: Az elmúlt 50 év rohamosan bővülő humángenetikai ismeretei, új diagnosztikai módszerei forradalmi változást hoztak a különböző klinikai szakterületekhez tartozó betegségek genetikai okainak feltárásában, jelentősen hozzájárulva betegségek megelőzési-, kezelési lehetőségeihez, prognózisának a megismeréséhez. Történeti áttekintésünk. a

” betegellátás-kutatás és oktatás” hármas egységében mutatja be klinikai genetikai ellátásában dolgozó valamennyi munkatárs közreműködésével régiónkban elért eredményeket. Előadásunk nyomon követi az 1990-ben megszervezett Szegedi Orvosi Genetikai Központ, majd 1994-ben tanszékké fejlesztett Orvosi Genetikai Intézet tárgyi és személyi feltételeinek a bővülését ,valamint a régiónk klinikai genetika diagnosztikai lehetőségeinek (citogenetikai-, molekuláris genetikai-, anyagcsere-,és ultrahang diagnosztikai laboratóriumok) kialakítását, tevékenységét.

Összefoglalás: A dél-magyarországi régió humángenetikai-,klinikai genetikai ellátásának fejlődése a rendelkezésre álló források optimális kihasználásával próbált lépést tartani az elmúlt 50 év egyre növekvő szakmai kihívásaival, megteremtve egyetemünkön sok szakterülethez kapcsolódó genetikai szemléletű multidsciplináris ellátórendszert.

**2021. SZEPTEMBER 3. PÉNTEK**

**Glükóz metabolizmus monogénes zavarok klinikai genetikája**

*Balogh István1, Szűcs Zsuzsanna1, Kántor Irén2, Gaál Zsolt3*

1Klinikai Genetikai Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, 24. Belgyógyászati Osztály, 3Gyermekosztály, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza.

Bevezetés. A fiatal felnőttkorban jelentkező monogénes diabetes (MODY) molekuláris hátterét tekintve heterogén betegségcsoport, mely az összes diabetes 2%-áért is felelős lehet. A genetikai tesztelés és a felelős gén kimutatása szükséges a prognózis becsléshez és a megfelelő kezelési stratégia kialakításához. A leggyakoribb altípusok a HNF1A-, GCK- és HNF4A-MODY-k. A modern tesztelés génpanel és új generációs szekvenálás alapú. Az előadásban 10 év tapasztalatait mutatjuk be.

Anyag és módszer. Összesen 450 rokoni kapcsolatban nem álló beteg és 202 családtag analízise történt meg. Kópiaszám variációk gyanúja esetén multiplex ligáció függő próba amplifikációt használtunk. A detektált variánsokat Sanger szekvenálással konfirmáltuk. A variáns klasszifikációban a kornak megfelelő standardokat használtuk.

Eredmények. 132 beteg esetében tudtunk patogén/valószínűleg patogén variánst kimutatni. A kapott 30% pozitivitási arány megfelel a nemzetközi adatoknak. Összesen 89 mutációt detektáltunk. A mutációk 70%-a a *GCK* génben, 20%-a a *HNF1A* génben, míg a maradék 10% egyéb MODY génekben volt. 95 családtag esetében mutattuk ki a patogén eltérést.

Következtetés. A MODY molekuláris klasszifikációja a személyre szabott kezelés jó példája. A genetikai diagnózis a kezelés megváltoztatásához vezethet mind a GCK-, mind a HNF1A-MODY esetében, valamint a kaszkád vizsgálatokkal korai preszimptomatikus diagnózis valósulhat meg a családtagok esetében.

**Mutation spectrum in Hungarian patients with Fabry disease and its impact on treatment options**

*Maria Judit Molnar1, Tamas Szlepak1, Robert Sepp2, Eva Rakóczi3, Krisztina Németh4, Tamas Gyimesi5, Sandor Molnar6, György Fekete4*

1Institue of Genomic Medicine and Rare Disorders, Semmelweis University, 2University of Szeged, 3University of Debrecen, 4I. Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, 5University of Pecs, 6Erzsébet Hospital Sopron

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by absence or deficient activity of α-galactosidase A (α-Gal A) due to mutations in the α-galactosidase A gene (*GLA*), leading to progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in tissues and organs including heart, kidney, the eyes, vascular endothelium, the nervous system and the skin.

The prevalence of FD is estimated to be between 0.85 and 2.5 cases per 100 000 individuals worldwide. Onset of symptoms generally occurs during childhood (classic type), and, by middle age (late onset type).

The diagnostic algorithm is gender-specific. Initially, the measurement of α-Gal A activity is recommended in males, and optionally in females. In males with non-diagnostic residual activity (5– 10%) activity, genetic testing is afterwards done for confirming the diagnosis.

The treatment of patients with Fabry disease primarily focuses upon replacing the missing or deficient enzyme (alpha-galactosidase A) with enzyme replacement therapy (agalsidase-alfa, and agalsidase-beta) as well as treating the various symptoms and disease complications. A pharmacologic chaperone migalastat can now be used instead of ERT in patients with amenable genetic variants. The development of next generation ERT (Pegunigalsidase alfa and Moss-aGal), substrate reduction therapy (Lucerastat, Venglustat) and ex-vivo/in-vivo gene therapies are in progress.

In Hungary until now 51 Fabry patients were identified from 26 families, harbouring 23 rare damaging variants of the GLA gene. Only 4 mutations were Hungarian specific, one was detected in Hungary and Austria. The others were present in other countries too. The 4 damaging variants with unknown significance was detected worldwide. The presentation will discuss the Hungarian GLA mutations and their importance in the personalized treatment of Fabry disease.

**Újszülöttkori szűrőprogramok áttekintése**

*Széll Márta*

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet

Immár több mint fél évszázada, hogy megszületett a felismerés, miszerint egyes örökletes – elsősorban anyagcsere – kórképek újszülöttkori diagnózisát követően a megfelelő étrend kialakításával a betegség manifesztációja megakadályozható. Ezt követően világszerte elindításra kerültek azok a szűrőprogramok, amelyek révén az intervenciót igénylő újszülöttek azonosíthatók. A klinikai genetika egyik legnagyobb vívmányának tekinthetjük ezen szűrőprogramok világszerte való elterjedését és ezek révén számos örökletes kórkép manifesztációjának megakadályozását a kóros allélvariánst hordozó gyermekekben. Elsősorban a társadalomra háruló költségek okán egy-egy szűrőprogram elindítása rendkívüli körültekintést igényel, melyet a klinikai genetika szakma által kidolgozott szempontrendszer segít. Ezen szempontok közül kiemelendő az, hogy lehetőleg álljon rendelkezésre olyan terápia, amely enyhíti a kórkép tüneteit, csökkenti annak mortalitását. Az elmúlt 10-15 év genomikai programjai és terápiás fejlesztései számos ritka örökletes kórkép oki terápiájának lehetőségét teremtették meg, ezzel eleget téve a szűrőprogramok indításához szükséges egyik legfontosabb kritériumának. Előadásomban két örökletes kórkép – a cisztás fibrózis (CF) és a spinális muszkuláris atrófia (SMA) – korai kiszűrésére irányuló szűrőprogramok eredményeit és tanúságait összegzem. A klinikai genetika és a ritka betegségek kezelésének területén az elmúlt évek egyik legnagyobb vívmányának tekinthetjük ezekben a kórképekben az oki terápiák kidolgozását és azok betegellátásba való bevezetését.

**E-vitamin szupplementáció laboratóriumi és klinikai hatásai magyar Smith-Lemli-Opitz-szindrómás betegeken vizsgálva**

*Koczok Katalin1, Horváth László2, Zeljka Korade3, Mezei Zoltán András1, P. Szabó Gabriella4, Ned A. Porter5, Kovács Eszter1, Mirnics Károly6, Balogh István1*

1Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi

Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen;2Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerfelügyeleti és Gyógyszergazdálkodási Tanszék, Debrecen; 3Department of Pediatrics, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; 4Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen; 5Department of Chemistry, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; 6Munroe-Meyer Institute, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA

Bevezetés. A Smith-Lemli-Opitz- (SLO-) szindróma egy veleszületett koleszterin bioszintézis zavar, mely alacsony plazma és szöveti koleszterin, valamint magas 7-dehidrokoleszterin (7-DHC) szinteket eredményez. A 7-DHC-ből képződő oxiszterolok feltehetően szerepet játszanak a betegség patofiziológiájában oxidatív stressz okozásával, emiatt antioxidáns terápia alkalmazása előnyös lehet ezeknél a betegeknél.

Anyag és módszer. Egy három éves prospektív tanulmány keretében hat SLO-szindrómás beteg esetében vizsgáltuk az E-vitamin pótlás hatásait. A plazma A- és E-vitamin koncentrációját nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) határoztuk meg. A kiindulási plazma 7-DHC-, 8-DHC- és koleszterinszinteket folyadékkromatográfhoz kapcsolt tömegspektrométer (LC-MS/MS) módszerrel állapítottuk meg. A vitaminpótlás klinikai hatásait struktúrált szülői interjúk keretében tártuk fel.

Eredmények. A betegeknél kiindulákor alacsony vagy normál-alacsony plazma E-vitamin koncentrációkat mértünk (7,19-15,68 μmol/L), míg az A-vitamin koncentrációk normál vagy magas tartományba estek (1,26-2,68 μmol/L). Az E-vitamin pótlás hatására a plazma E-vitamin szint korrigálódott, illetve szignifikáns emelkedést mutatott minden betegben. A hatból három páciensnél figyeltük meg a tünetek mérséklődését az hetero- és autoagresszió, az ingerlékenyég, a hiperaktivitás és figyelemhiány, a repetitív mozgások, az alvászavar, a bőr fotoszenzitivitásának és/vagy az ekcéma vonatkozásában, melyek tekintetében a betegek jelentős individuális különbségeket mutattak. A terápiára adott klinikai válasz alacsony kiindulási 7-DHC+8-DHC/koleszterin aránnyal (0,2-0,4) társult.

Következtetés. Kutatásunk rávilágít az SLO-szindrómás betegek E-vitamin státuszának meghatározásának fontosságára. Eredményeink szerint az SLO betegek alacsony E-vitamin szintje inkább a fokozott elhasználódás, mint felszívódási zavar következménye. Az E-vitamin pótlás megfontolandó és előnyös lehet ebben a betegségben.

**Fenilalanin hidroxiláz deficiencia Magyaroroszágon: genotípus-fenotípus korreláció**

*Rácz Gábor Zoltán, Kalmár Tibor*

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

A klinikánkon gondozott 145 klasszikus, illetve enyhe fenilketonuriás páciens fenilalanin hidroxiláz gén (*PAH*) mutációs spektrumát vizsgáltuk, Sanger, illetve újgenerációs szekvenálással.

Eddig 58 különböző mutációt találtunk, melyek közül missense, 12 splicing, 4 nonsense, 2 kis deléció és 1 nagy deléció. 6 esetben még nem sikerült azonosítani mindkét mutáns allélt.

A leggyakoribb mutáció a p.Arg408Trp, ami az allélok 35%-át adja ki. Más gyakori mutációk: p.Ala403Val (6%), p.Arg158Gln (5.5%), IVS12+1G>A (4%). Mindez összemérhető a környező országok eredményével, ahol földrajzilag egyre délebbre haladva, egyre kevesebb a klasszikus PKU-t okozó mutáció. Új mutációkat is azonosítottunk, ezek: p.Phe302Val, p.Met276Thr és p.Ser359Ala.

A genotípus előrejelezheti, illetve megerősítheti a nem klasszikus PKU-s páciensek tetrahidrobiopterin-kofaktor reszponzivitását (a fenotípust), ami a személyre szabottabb kezelést tesz lehetővé.

**Rendhagyó módon autoszomális dominánsan öröklődő *NPHS2*-asszociált podocytopathia sejtélettani alapjai**

*Seidl Dániel1,2, Antal Violetta1,2, Schay Gusztáv3, Török György3, Tory Kálmán1,2*

*1MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Budapest*

2Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

3Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A gyermekkori monogénes szteroid-rezisztens nephrosis szindróma (SRNS) hátterében leggyakrabban az *NPHS2* gén biallélikus variánsai állnak. Az *NPHS2* által kódolt podocin a glomerularis résmembrán alkotóeleme. Bár az *NPHS2*-asszociált SRNS autoszomális recesszív módon öröklődik, leírtak két családot, ahol az *NPHS2*-kapcsolt podocytopathia *de novo* mutáció következtében alakult ki, és domináns módon öröklődött. Mindkét családban a fehérje C-terminális régióját érintő, utolsó exonban elhelyezkedő frameshift variánsok alakultak ki (p.L330Pfs\*17 és p.L330Vfs\*15). Korábban megfigyeltünk domináns negatív hatást az *NPHS2* gén R229Q és bizonyos C-terminális régiót érintő variánsai között. Célunk az volt, hogy megértsük a domináns öröklődésmenet sejtélettani alapjait.

Módszerek: Humán immortalizált podocytákban eGFP jelölt vad és hemagglutinin (HA) taggel ellátott p.L330Pfs\*17 és p.L330Vfs\*15 podocin variánsokat fejeztettünk ki mono- és koexpresszióban. A sejtmembránt 48 óra inkubálás után CF405M fluoreszcens molekulához konjugált búzacsíra agglutininnel (wheat germ agglutinin, WGA) jelöltük. Immunfluoreszcens festést követően a sejtekről konfokális mikroszkóppal készített felvételeken a sejtmembrán podocin által jelölt hányadát és a koexpresszált variánsok kolokalizációját FiJi 1.53 szoftver segítségével, vakon határoztuk meg. Az így számított Manders és Pearson értékeket Bonferroni korrekciót alkalmazva, Wilcoxon próbával hasonlítottuk össze.

Eredmények: Monoexpresszióban a vad podocin membránlokalizált, a p.L330Pfs\*17 és p.L330Vfs\*15 podocin variánsok intracellularisan helyezkedtek el (Manders-koefficiensek mediánjai: vad: 0.80 [IQR:0.53-0.94]; p.L330Pfs\*17: 0.064 [IQR:0.024-0.22]; p.L330Vfs\*15: 0.088 [IQR:0.02-0.16]). Koexpresszióban erős kolokalizációt találtunk a vad és a trunkáns variánsok között: a vad típusú podocin elvesztette membrán-lokalizációját, és intacelluláris kompartmentumokban rekedt (Manders-koefficiensek mediánjai: vad: 0.64 [IQR:0.51-0.86]; p.L330Pfs\*17: 0.032 [IQR:0.02-0.16]; p.L330Vfs\*15: 0.037 [IQR:0.02-0.09]; Wilcoxon próba: vad+vad vs. vad+p.L330Pfs\*17:p=7.1x10-5; vad+vad vs. vad+p.L330Vfs\*15:p=3.3x10-4 )

Következtetés: A p.L330Pfs\*17 és p.L330Vfs\*15 podocin variánsok megakadályozzák a vad podocin membrán-lokalizációját, mely magyarázza a társult podocytopathia autoszomális domináns öröklődését.

**Az *NPHS2* mutációk hatására kialakuló proteinuria sejtélettani háttere**

*Antal-Kónya Violetta1,2, Pap Domonkos2,3, Schay Gusztáv1,4, Kétszeri Máté1,2, Ungvári-Veres Anita1,2, Pászty Katalin4, Tulassay Tivadar2,3, Kellermayer Miklós4, Karancsiné Menyhárd Dóra5, Tory Kálmán1,2*

1 MTA-SE Lendület Nefrogenetikai Munkacsoport, Budapest; 2 SE, I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; 3 Nátrium Immoduláns Szerepét Vizsgáló Munkacsoport, Budapest; 4 SE, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest; 5 MTA-ELTE Fehérje-modellező Kutatócsoport és Szerkezeti Kémia és Biológiai Laboratórium, Budapest

Bevezetés: A szteroid rezisztens nefrózis szindróma leggyakrabban érintett kóroki génje a podocint kódoló *NPHS2*. A podocin a podocyta lábnyúlványai között elhelyezkedő résmembrán alkotásában vesz részt, ahol a nefrinhez, a résmembrán legfontosabb fehérjéjéhez kötődik. Hipotézisünk szerint a podocin szerepet játszik a nefrin fehérjék közötti távolság szabályozásában. Anyag és módszer: Két nefrin molekula távolságának meghatározásához mRuby3 és YPet fluoreszcens fehérjékkel C-terminálisan, illetve mCherry és YPet fluoreszcens fehérjékkel extracellulárisan jelölt nefrin molekulák között mértük a Förster típusú rezonancia energiatranszfer (FRET) hatásfokát élő, tranziensen transzfektált HEK-293 sejteken. A podocin hatásának vizsgálatára a jelölt nefrin párokat jelöletlen podocin variánsokkal koexpresszáltuk. A podocin szerepét patogén környezetben sóterheléssel vizsgáltuk, amely során 25mM NaCl többletet tartalmazó DMEM-et adtunk egy nappal a mérést megelőzően a transzfektált sejtekhez. A podocin konstrukciók lokalizációját konfokális mikroszkóppal ellenőriztük. Az adatok analíziséhez normál eloszlás esetén ANOVA, majd Tukey HSD tesztet, nem normál eloszlásnál Mann-Whitney U tesztet használtunk. Eredmények**:** Hasonló eredményeket kaptunk az intra- és extracellulárisan jelölt nefrin konstrukciókkal végzett vizsgálatok során. A vad és a benignus R229Q variáns podocin jelenlétében a nefrin fehérjék között mérhető FRET megnő, míg az A284V, R138Q és R286Tfs\*17 patogén mutánsok jelenlétében nem változik. Az extracellulárisan jelölt nefrin konstrukciókkal végzett kísérletek során a V290M podocin mellett kismértékű FRET-növekedést találtunk, amely összhangban van a V290M variáns okozta betegség klinikailag enyhe lefolyásával. Többlet só a nefrin fehérjék közötti távolságot csak a podocin jelenlétében befolyásolta: a FRET hatásfok nem nőtt podocin jelenlétében, vagyis a só gátolta a podocin összetartó funkcióját. Következtetés: Kimutattuk, hogy a vad és benignus podocin variáns csökkenti a szomszédos nefrin fehérjék közötti távolságot. A patogén mutánsok jelenlétében mért FRET hatásfok korrelált a variánsok által okozott klinikai képpel. Többlet só csak a podocin jelenlétében befolyásolja a nefrin fehérjék közötti távolságot. Mindezek alapján a podocin fő funkciója a nefrin által alkotott glomeruláris pórus méretének szabályozása. A patogén podocin variánsok ezt a funkciót nem képesek betölteni, amely magyarázza a proteinuriát.

**A szindromatológia szerepe a XXI. század elején**

*Hadzsiev Kinga*

PTE ÁOK KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

A szindromatológia, a kongenitális malformációk és diszmorfiás szindrómák tanulmányozása a klinikai genetika egy régóta nevesített területe. A genetikai betegek ellátása terén szerepe a laboratóriumi technikák fejlődésével párhuzamosan változott. Alapvető vizsgálóelemünk a diszmorfiás jegyek megfigyelése, és ezek minél pontosabb, szakszerű, a nemzetközi nómenklatúrának megfelelő leírása, mindezzel elősegítve a pontos molekuláris hiba feltárását.

Előadásomban rövid történeti bevezető után ezt a változást mutatom be, valamint megpróbálom a szindromatológiát a XXI. század genetikai betegellátásának térképén elhelyezni.

**A MAN2B1 gén mutáció spektrum és a társuló fenotípus paletta bővülése 2. típusú alpha-mannosidos betegségben szenvedő testvérpárban**

*Szegedi Márta1, Rácz Gábor2, Palásti Ágnes1, Grosz Zoltán1, Molnár Mária Judit1*

1Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

2Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

Bevezetés: Az alfa-mannozidózis egy ritka herediter kórkép, amelyet a lizoszómális alfa-mannozidáz enzimet kódoló MAN2B1 gén mutációi eredményeznek. Célunk az volt, hogy 2. típusú alfa-mannozidózisban szenvedő középkorú testvérpár fenotípusának és a detektált mutációknak asszociációját jellemezzük.

Anyag és módszer: Egy 45 éves férfi („A” beteg) és 51 éves leánytestvére („B” beteg) esetében neurológiai, pszichiátriai, elektrofiziológiai, biokémiai és genetikai vizsgálatokat végeztünk. Esetükben a MAN2B1 gént Sanger szekvenálással analizáltuk. Édesanyjuk („C” beteg) esetében szegregációs analízis történt.

Eredmények: „A” beteg esetében kora gyermekkorától számos minor anomália (macrocephalia, durva arcvonások), hypacusis és hepatomegalia volt észlelhető. Instabil testtartás és járászavar, enyhe kognitív károsodás kora felnőttkorban. „B” beteg esetében kora gyermekkorában már tapasztalható volt prominens homlok, hypacusis, generalizált muscularis atrophia és alsó végtagi paresis. Fiatal felnőttkorban paranoid téveseszmék, majd sokízületi deformitás jelentkezett. Koponya MRI a kisagy atrophiáját detektálta, a humerus RTG sclerotikus élű cystákat talált. ENG-vizsgálat kifejezett axonalis neuropathiát írt le az alsó végtagban. Az alfa-mannozidáz enzim aktivitása mindkét betegnél az egészséges kontroll 2% -a alatt volt. Az édesanya enzimaktivitása a normál kontroll 50%-a volt. A szérum és a vizelet oligoszacharid-elemzés kóros mintázatot mutatott. A testvérpár genetikai vizsgálata során mindkét páciensben compound heterozigóta státuszban találtuk a MAN2B1génben a c.283G>C(Ala95Pro) és c.523G>A(Gly175Arg) ritka mutációkat, amelyek a szakirodalmi adatbázisok szerint bizonytalan jelentőségű variánsoknak minősültek. Az édesanya heterozigóta státuszú a c.283G>C(Ala95Pro) variáns tekintetében. A szegregációs vizsgálat és a biokémiai vizsgálatok alapján a talált mutációk patogenitása bizonyítottnak tekinthető.

Következtetés: A családi anamnézis, a két testvér klinikuma, a biokémiai tesztek (alfa-mannozidáz enzim csökkent aktivitása, szérumban és vizeletben rendellenes oligoszacharid minta) alapján megerősítést nyert, hogy az újonnan detektált compound heterozigóta mutációk betegség okozó eltérésnek minősülnek. A detektált variánsok az alfa-mannozidózis lassan progrediáló, neuroszenzoriális fenotípusához asszociáltathatóak. A szegregációs analízis eredménye igazolta a mutációk transz elhelyezkedését.

A kutatást a KTIA\_13\_NAP-A-III/6; KTIA\_NAP és a FIKP program támogatta. Intézetünk az ERN RND és ERN NMD tagja.

Referenciák:

1. OMIM https://www.omim.org/entry/248500

2. Malm, D et al. Orphanet J. Rare Dis. 3: 21, 2008.

3. Varsome database https://varsome.com

**Nemi differenciálódási zavarok osztályozása, etiológiája és genetikája**

*Ujfalusi Anikó1, Nagy Orsolya1, Kárteszi Judit2, Hartwig Mariann2, Szakszon Katalin3, Jávorszky Eszter4, Bertalan Rita4, Balogh István1*

1Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

2Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Klinikai Genetika szakrendelés, Zalaegerszeg

3Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

4Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A nemi differenciálódási zavarok (Differences of Sex Development-DSD) a kromoszómális, gonadális vagy a fenotípusos nem veleszületett eltéréseit jelentik. Klinikailag nagyon heterogén betegcsoport, incidenciája a fenotípus súlyosságának megfelelően változik. Az embrió nemi kromoszóma összetétele (XY vagy XX) határozza meg a bipotenciális gonád testis vagy ovárium irányú differenciálódását, a kialakult gonád által termelt nemi hormonok pedig a belső és külső nemi szervek fejlődését. A férfi irányú differenciálódás elindításához az Yp11.2 régióban elhelyezkedő szex-determináló gén (SRY) szükséges. Ennek hiányában (XX kariotípus) női irányú differenciálódás indul el. A genetikai eltérések közül a nemi kromoszómák számbeli és szerkezeti eltéréseit ismerték fel legkorábban, amelyek méretüknél fogva a DSD-n kívül egyéb tüneteket is mutató szindrómás formát eredményeznek (pl. Turner, Klinefelter). A 2006-ban megjelent új nomenklatúra és osztályozás alapja a nemi kromoszóma összetétel, amely alapján a DSD-k három csoportja különíthető el: (i) a nemi kromoszómák eltérései által okozott DSD-k: 45,X; 47,XXY; 45,X/46,XY; 46,XX/46,XY; (ii) 46,XY DSD és (iii) 46,XX DSD. A nemi differenciálódás komplex folyamat, a normál irányú fejlődéshez számos gén megfelelő időben és helyen történő koordinált expressziója szükséges. A szabályozás része az ellenkező nemet meghatározó géncsoportokra kifejtett gátló hatás. A nemi differenciálódást szabályozó génekben leginkább funkcióvesztéssel járó szekvenciaszintű, kisméretű mutációk kerültek azonosításra. Az intragénikus kópiaszám eltérések DSD-ben betöltött patogenetikai szerepéről viszonylag kevés információval rendelkezünk. A patogén mutációk azonosításában a modern molekuláris genetikai technikák (exom szekvenálás, array CGH, MLPA) együttes alkalmazása jelentősen javíthatja a kórkép nagyon alacsony diagnosztikai hatékonyságát.

A DSD-k genetikai heterogenitása mellett nagymértékben nehezíti az esetek felderítését a mutációk okozta klinikai kép nagyfokú változatossága, a csökkent penetrancia és változó expresszivitás. A pontos diagnózis megadásához, a betegek megfelelő nemi fejlődésének kialakításához, a korrekciós műtétek megtervezéséhez, valamint a prognózis megítéléséhez ma már elengedhetetlen a genetikai háttér ismerete.

**7q31 deléció (*FOXP2* gén) által okozott expresszív beszédzavar családi halmozódása**

*Nagy Orsolya1, Kárteszi Judit2, Elmont Beatrix3, Ujfalusi Anikó1*

1Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

2Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Klinikai Genetika szakrendelés, Zalaegerszeg

3Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Gyermekosztály, Zalaegerszeg

Bevezetés. A gyermekkori beszédzavarok egyik fő típusa az apraxia (childhood apraxia of speech, CAS), a beszéd motoros tervezésének és programozásának zavara. Az esetek zömében a CAS oka ismeretlen, a ritkább, genetikai hátterű formákban a *FOXP2* gént érintő eltérések állnak, amelyek nagyon heterogének: szerkezeti kromoszómaeltérések, mikrodeléciók, intragénikus deléciók, szekvenciaszintű mutációk és a 7-es kromoszóma uniparentális diszómiája. A *FOXP2* génnel összefüggésbe hozható esetek két csoportba sorolhatók: a “*FOXP2*-only” kategóriába tartozó betegeknél csak a *FOXP2* gén haploinszufficienciája mutatható ki, míg a “*FOXP2*-plus” csoportban a 7q31-es régiót érintő nagyobb méretű szerkezeti kromoszómaeltérések igazolhatók, a *FOXP2* génen kívül számos egyéb gén érintettségével.

Anyag és módszer. Tudományos munkánk célja egy családi halmozódást mutató expresszív beszédzavar genetikai hátterének tisztázása volt. A rutin genetikai kivizsgálás részeként hagyományos G-sávos kariotipizálás, DiGeorge specifikus FISH, majd array CGH vizsgálat történt (*qChip Post*,Agilent). A családtagok szűrésére MLPA P475 FOXP1 - FOXP2 Probemix-et alkalmaztunk, amely a *FOXP1* és *FOXP2* gének delécióit, duplikációit vizsgálja. A tüneteket mutató családtagok genetikai eltéréseinek pontosítása nagy felbontású array CGH módszerrel (CytoScan 750K, Affymetrix) történt.

Eredmények. A proband a CAS mellett az alábbi tüneteket mutatta: izomhypotonia, egyensúlyzavar, thoracolumbalis scoliosis, közepesen súlyos pszichomotoros retardáció és minor anomáliák. A citogenetikai vizsgálat során normál női kariotípus igazolódott, a célzott FISH vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Microarray módszerrel a 7q31.1q31.31-es régióban egy kb. 7,73 Mb méretű deléciót mutattak ki. A deletálódott régió tartalmazta a CAS kialakításáért felelős *FOXP2* gént. A családtagoknál célzott MLPA vizsgálat történt a *FOXP1* és *FOXP2* géneket érintő kópiaszám eltérés kimutatására, melynek során a beteg édesanyjánál és két testvérénél a *FOXP2* gén összes exonjának delécióját mutattuk ki. Ezt követően a négy érintett családtagnál nagy felbontású array CGH vizsgálatot végeztünk a 7q31 deléció méretének és töréspontjainak pontosítása, valamint más patogén kópiaszám eltérés kizárása céljából. A heterogén klinikai képet mutató családtagok mindegyikénél ugyanaz a 7,87 Mb méretű interstitialis deléció igazolódott 7q31.1q31.31 töréspontokkal egyéb kópiaszám eltérés nélkül.

Következtetés. Irodalmi adatok szerint a 7q31 mikrodeléció családi halmozódása eddig mindössze két esetben került leírásra. Eredményeink hozzájárulnak a *FOXP2-*plus betegcsoportra jellemzőklinikai leírások bővítéséhez. Hangsúlyozzák a *FOXP2* génre specifikus célzott vizsgálatok jelentőségét az expresszív beszédzavarok diagnosztikájában, alkalmazásuk ugyanis javíthatja a sokszor ismeretlen hátterű kórkép diagnosztikai hatékonyságát.

**Az mtDNS G13513A mutáció genetikai epidemiológiai vizsgálata a magyar népesség körében**

*Gál Anikó1, Szabó Fruzsina1, Molnár Viktor1, Varga Noémi Ágnes1, Varhegyi Vera1, Herczegfalvi Ágnes2, Knézy Krisztina3, Maász Anita4, Bene Judit4, Hadzsiev Kinga4, Molnár Mária Judit1*

1SE, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete,

1SE, II. sz Gyermekklinika, Budapest

1SE, Szemészeti Klinika, Budapest

1PTE- AOK, Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

Bevezetés: A primer mitokondriális betegség hátterében álló mitokondriális DNS (mtDNS) patogén mutációi igen változatos klinikai fenotípust eredményeznek. Az MT-ND5 gén m.13513 G>A (p.D355N) mutációját az irodalom Leigh betegség, MELAS, és MELAS/LHON overlap szindróma hátterében említi. Jelen vizsgálatban arra kerestük a választ, hogy ezen eltérés milyen arányban fordul elő a magyar népesség körében.

*Betegek és módszerek:* Munkánk során 537 beteg az m.13513 G>A mutációt bidirekcionális szekvenálással vizsgáltuk. A DNS izolálás 390 esetben vérből, míg 147 esetben posztmitotikus szövetből (izom, vizelet laphámsejt) történt.

*Eredmények:* A vizsgált betegek közül az mtDNS G13513A mutációja 5 beteg esetében volt kimutatható. A heteroplazmia arány 50->90% között változott. A klinikai tünetek széles fenotípus spektrumon helyezkedtek el, mint a Leigh-szindróma, ataxia, strabizmus, neuropathia, látásromlás és veseelégtelenség. Négy esetben, a betegség kisgyermekkori kezdettel társult, míg egy betegnél a klinikai tünetek felnőttkorban manifesztálódtak. A mutáció csak izomszövetből vagy vizelet laphámsejtekből izolált DNS-ek esetében volt biztonsággal kimutatható.

*Következtetés:* Az általunk vizsgált m.13513 G>A mutáció a teljes kohortban kb.1%-ban volt jelen, míg a posztmitotikus szövetekből vizsgált esetekben ez az arány 2,88%-nak bizonyult. A fentiek alapján javasoljuk az m.13513 G>A mutáció szélesebb körben, posztmitotikus szövetből való vizsgálatát.

**Nephrosis, cataracta, halláscsökkenés és enteritis:**

**egy új szindróma génjének és kórfolyamatának azonosítása**

*Balogh Eszter1,2, Varga Máté3, Karancsiné M Dóra4, Schay Gusztáv5, Hamar Renáta3, Légrádi Regina1, Szekeres Ákos2, Olivier Gribouval6, Kerti Andrea1, Szőcs Anna7, Perczel Kristóf1, Maka Erika7, Toldi Gergely1, Fintha Attila8, Jávorszky Eszter1, Géraldine Mollet6, Guillaume Dorval6, Peter Nürnberg10, Perczel András4, Szabó Attila2, Corinne Antignac6, Tory Kálmán1,2*

1MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Budapest, 2SE, I. Sz. Gyermekklinika, 3ELTE TTK, Genetikai Tanszék, 4MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport, 5SE, Biofizikai és Sugárbiológiai Int, 6Imagine Institute, INSERM, UMR 1163, Paris, 7SE Orvosi Képalkotó Klinika 8SE Szemészeti Klinika, 9SE I. sz Patológiai Int, 10 Universität zu Köln

Bevezetés: Egy nógrádi családban három generáción át öröklődött egy fiúkban az első életévekben fatális betegség, mely az érintett nőkben cataractával és halláscsökkenéssel járt. A betegség nem felelt meg egy ismert kórképnek sem. Célunk a kóroki gén azonosítása és a kórfolyamat megismerése volt. Módszerek: A felelős locust a családtagok haplotipizálásval határoztuk meg. A nagyszülői generációban megjelenő kóroki, *de novo* mutációt két haploidentikus (egy érintett és egy nem érintett) férfi családtagban az azonosított locus szekvenálásával. Az azonosított mutáció patogenitásának és az érintett kórfolyamatnak a vizsgálatára CRISPR/Cas9 rendszerrel hoztunk létre KO zebrahal modellt. Fluoreszcencia spektroszkópiával vizsgáltuk a mutáció fehérje-interakcióra gyakorolt hatását eukarióta sejtvonalon expresszált és maleimidekkel jelölt fehérjék révén. Az X-inaktiváció arányát qPCR módszerrel, a telomer hosszát flow-FISH módszerrel, a18S és 28S rRNS pszeudouridilációjának mértékét Northern blottal határoztuk meg. Eredmények: Összhangban a fiúk súlyos érintettségével, az X kromoszóma hosszú karjának telomerikus végén (Xq28) azonosítottunk egy 5.1Mb nagyságú locust. A vizsgált régióban egyetlen *de novo* mutációt azonosítottunk, mely a betegséggel egyszerre jelent meg a családban (*DKC1*, c.616 G>A, p.Glu206Lys), és szegregált a nagyszülői, csírasejt-mozaikosság miatt változóan érintett generációban is. Az érintett aminosav extrém konzervált (Archeákban is), az átlagpopulációban a szomszédos aminosavaknak sem ismert variánsa. A KO zebrahal modell reprodukálta a humán fenotípust, melyet a humán vad mRNS menekített, a Glu206Lys mRNS nem. Egy súlyosan érintett lányban az X-inaktiváció jelentős mértékben volt torzult a fibroblasztokban (98:2). A diszkerin Glu206Lys variáns növelte az interakcióban lévő NOP10 fehérjével való kötődést, és a diszkerin pszeudouridilációs katalitikus helyét érintette. Jóllehet az érintett fiúkban a diszkerin mutációinak ismert következményét, telomer-rövidülést is találtunk, a KO halakban a fenotípus már akkor kialakult, amikor a telomer hossza még normális, a 18S rRNS pszeudouridilációja viszont már csökkent volt. Következtetés: A diszkerin p.Glu206Lys mutációja a rRNS pszeudouridilációjának károsodását és egy fiúkban letális, cataractával, halláskárosodással, nephrosis szindrómával és enteritisszel járó betegséget okoz.

**Az NF1 és NF1-like szindrómák diagnosztikai kihívásai és lehetőségei gyermekkorban**

*Pinti Éva, Lengyel Anna, Németh Krisztina, Staub Krisztina, Fekete György, Haltrich Irén*

Semmelweis Egyetem, II.sz.Gyermekgyógyászati Klinika, Genetika Részleg, Budapest

Bevezetés: A patogén *NF1* variáció által okozott 1-es típusú neurofibromatózist (NF1-et) életkorfüggő expresszivitás és más, gyakran emelkedett daganatkockázattal társuló szindrómákkal átfedő tünettan jellemzi. Ezen kórképeket együttesen NF1-like szindrómáknak nevezzük, egy részüknél a genetikai háttér is összefüggést mutat. Gyermekkori diagnosztizálásuk klinikai alapon nehéz, ezért szükséges lehet genetikai vizsgálatokkal kiegészíteni. Betegek és módszer: A szakirodalomból összegyűjtöttük az olyan szindrómákat, melyek gyermekkorban NF1-like tünettant eredményezhetnek. Egy 40 fős, NF1-like szindróma gyanúja miatt *NF1* patogén variációra vizsgált, 18 év alatti betegcsoportban meghatároztuk a korábban használt National Institutes of Health (NIH) NF1 klinikai diagnosztikai kritériumok alkalmazhatóságát gyermekkorban, valamint az átlagéletkort, amikor a genetikai eltérés gyanúja először felmerült. Eredmények: Az NF1-like szindrómák spektruma széles, tünettanuk nagyon változatos. A betegcsoportunkban az NF1 NIH klinikai diagnosztikai kritériumrendszer szenzitivitása 80%, specificitása 30% volt. A klinikailag NF1-gyel diagnosztizált gyermekek csupán 53%-ánál volt detektálható patogén *NF1* variáció, míg a klinikai diagnosztikai kritériumokat nem teljesítők 40%-a rendelkezett patogén *NF1* variációval. Az első genetikai konzultációra és fizikális vizsgálatra átlagosan 9 éves korban került sor, a gyermekek 40%-ánál ekkor már legalább egy daganatos betegséget diagnosztizáltak. Következtetés: Az NF1 és NF1-like szindrómák korai diagnózisa fontos, mert megfelelő szűrővizsgálatokkal a súlyos szövődmények kialakulása megelőzhető. A diagnózishoz szükséges időt lerövidítheti az alapos kivizsgálás és a megfelelő genetikai vizsgálómódszer megválasztása. Az NF1 NIH klinikai kritériumrendszerének alkalmazhatósága gyermekkorban korlátozott, melynek nemrég kiterjesztett formája ugyancsak javíthatja a diagnosztikus hatékonyságot.

**Fokozott növekedés a PI3K-AKT-mTOR jelátviteli rendszer komponenseinek mutációja következtében**

*Zombor Melinda¹, Kalmár Tibor1, Koczok Katalin2, Szűcs Zsuzsanna2, Maróti Zoltán1, Mirzaa, Ghayda M.3, Balogh István2, Sztriha László¹*

¹SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

2DE Laboratóriumi Medicina, Debrecen

3Center for Integrative Brain Research, Seattle, WA, USA

***Bevezetés****.* A PI3K (foszfatidilinozitol-3-kináz)–AKT (AK mouse+Transforming or Thymoma)–mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli rendszer egyes tagjait kódoló gének (pl. *PIK3R2*, *PIK3CA,* *AKT3*, *MTOR*, *CCND2*) mutációi fokozott növekedést eredményezhetnek.

***Betegek és módszerek.*** Három beteget mutatunk be, akiknél a fenti jelátviteli rendszer különböző elemeinek mutációja igazolódott.

*1. beteg.* Globálisan késlekedő fejlődés és gyors fejkörfogat növekedés indokolta a fiú vizsgálatát. Az MRI kétoldali polymicrogyriát igazolt. A molekuláris genetikai vizsgálat a *PIK3R2* gén 10-es exonjában mozaik (16%) *de novo* heterozigóta misszensz variánst [c.1117G>A, p.(Gly373Arg)] tárt fel.

*2. beteg.* A leány kisdedet bal oldali hemihypertrophia, kiterjedt kután kapilláris haemangioma, gyors fejkörfogat növekedés és hemimegalencephalia miatt vizsgáltuk. Az exom szekvenálás patogén heterozigóta mutációt igazolt mozaik (2,4%) formában a *PIK3CA* gén 19. exonjában [c.2740G>A; p.(Gly914Arg)].

*3. beteg*. Globálisan késlekedő fejlődés, gyors fejkörfogat növekedés és polymicrogyria miatt történt molekuláris genetikai vizsgálat, amely az *AKT3* gén 13-as exonjában germline *de novo* heterozigóta misszensz variánst [c.1393C>T, p. (Arg465Trp)] igazolt. ***Következtetések.*** A leírt patogén variánsok a PI3K-AKT-mTOR jelátviteli rendszert aktiválják, és szöveti hyperproliferációt okoznak. Fokozott a daganatképződés kockázata is, ezért a betegek rendszeres ellenőrzése szükséges. A molekuláris háttér felderítése terápiás lehetőségek tervezését eredményezheti.

**22q11.2 kópiaszámeltérések szűrése congenitalis vitiumos betegekben**

*Nagy Dóra1,2, Zodanu Gloria Kafui Esi1, Oszlánczi Mónika3, Havasi Kálmán3, Kalapos Anita3, Katona Márta4, Ujfalusi Anikó5, Nagy Orsolya5, Széll Márta1*

1 SZTE ÁOK, Orvosi Genetika Intézet, Szeged

2 Kepler Universitätsklinikum Linz, Institut for Medical Genetics, Med Campus IV, Linz

3 SZTE ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

4 SZTE ÁOK, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek-Egészségügyi Központ, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged

5 DEOEC, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

**Bevezetés**: A veleszületett szívhibák a leggyakoribb fejlődési rendellenességek. Incidenciájuk 8-10/1000 élve születés. Kialakulásukban fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők, mint pl. A kópiaszám eltérések (CNV). A leggyakoribb CNV-k a 22q11.2 kromoszomális régióban találhatók. Az itt található nyolc „low-copy repeat” régió (LCR A-H) okozza régió genetikai instabilitását, és ezáltal a mikrodeléciókat és mikroduplikációkat gyakori előfordulását. Célkitűzésünk a 22q11.2 régió CNV vizsgálata volt gyermek és felnőtt vitiumos betegek körében.

**Betegek és módszerek**: 212 kardiológiailag nem-szindrómás congenitalis vitiummal diagnosztizált beteg került bevonásra, akiknél multiplex ligatio-dependens amplifikációs módszerrel (MLPA), valamint SNP-Array-vel és droplet digitalis PCR-rel történt a 22q11.2 régió vizsgálata. Pozitív esetekben részletes klinikai fenotipizálásra és családtagok szűrésére is sor került.

**Eredmények**: Patogén CNV a teljes betegcsoport 5,2%-ban (11/212), bizonytalan szignifikanciájú variáns 0,9%-ban (2/212) és benignus CNV 1,8%-ban (4/212) került detektálásra. A Fallot-tetralogiás betegek körében a patogén CNV-k aránya 17% (5/30) volt. A detektált CNV-k 54%-a a leggyakoribb LCR A-D proximalis mikrodeléció (DiGeorge-szindróma) volt, de kimutatásra került „nested” proximalis (LCR A-B), centralis deléció (LCR C-D), valamint proximalis (LCR A-D) és distalis duplikáció (LCR D-E, LCR D-H, LCR E-H, LCR F-H) és ezek ritka kombinációja is. A szegregációs vizsgálat familiáris előfordulást a patogén CNV-k 18%-ában igazolt. A probandek és érintett családtagjaik nagy fenotípusos variabilitást mutattak.

**Következtetés**: Változatos klinikai manifesztációja miatt a 22q11 mikrodeléció/duplikáció diagnosztikus nehézséget jelenthet, így az időben elvégzett szisztematikus genetikai vizsgálat számos haszonnal kecsegtethet a CHD-s betegpopulációban, melyre az MLPA vizsgálat gyorsasága és költséghatékonysága miatt alkalmas. A korai diagnózis az optimálisabb betegellátást és felnőttkorban a pozitív családtervezést segítheti elő.

**Középvonali ajak-, szájpadhasadék és ami még a háttérben megbújhat (esetbemutatás)**

*Zsigmond Anna1, Hadzsiev Kinga1, Till Ágnes1, Vástyán Attila2*

PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs1; PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermek Manuális Tanszék, Pécs2

Bevezetés: Bár az ajak- és szájpadhasadék gyakran előforduló rendellenesség, ezek középvonali előfordulása igen ritka. A közelmúltban két median ajak- és szájpadhasadékkal született gyermek került a látóterünkbe. Anyag és módszer: Betegeinknél a középvonali archasadékon túl egyéb dysmorphiás jegyeket is észleltünk, továbbá a koponya MR vizsgálat mindkettőjüknél középvonali központi idegrendszeri fejlődési rendellenességet mutatott, a klinikai kép felvette frontonasalis dysplasia (FND) lehetőségét. Eredmények: Mindkét gyermeknél teljesexom-szekvenálás vizsgálat történt. Az első kisfiúnál - bár a FND diagnosztikis kritériumokat teljesíti – ennek genetikai hátterét nem sikerült kimutatni. A második gyermek esetében a vizsgálat folyamatban van. Következtetés: Eseteink tanulsága, hogy a középvonali archasadék észlelése esetén körültekintően kell eljárni, az esetlegesen társuló középvonali központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek tisztázására képalkotó vizsgálatok elvégzése javasolt.

**22q13.1→qter dupikáció paternalis 22-es kromoszóma pericentrikus inverzió talaján: esetbemutatás**

*Nyuzó Ágnes1, Kosaras Éva1, Ujfalusi Anikó2, Szakszon Katalin3*

*Ujfalusi Anikó és Szakszon Katalin: megosztott utolsó szerzők.*

1B.A.Z. Megyei KK és EOK, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc 2Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen 3Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

Bevezetés: A disztális 22q duplikáció ritka citogenetikai eltérés, napjainkig mindössze 25 publikált esettel. Gyakoribb, hogy szülői kiegyensúlyozott transzlokáció vagy pericentrikus inverzió talaján alakul ki, ritkábban de novo. A klinikai tünetek igen változatosak, és nem feltétlenül korrelálnak a duplikálódott szegmens nagyságával. A „tiszta” 22q duplikációkat Feenstra és mtsai (2006) osztályozták molekuláris citogenetikai szempontból, négy csoportot különböztetve meg: nagy duplikációk (22q12→qter), intermedier (22q13.1→qter), kicsi (22q13.2→qter) és legkisebb
(22q13.3 →qter), melyek közül az intermedier betegek prognózisa a legkedvezőtlenebb. Jellemző tünetek a pre- és posztnatális növekedésbeni elmaradás, szájpad- és/vagy ajakhasadék, micrognathia, microcephalia, hypertelorismus, alacsonyan ülő fülek, vitium, vese- és húgyivarszervi rendellenességek, hypotonia. Eredmények: Előadásunkban egy súlyos fejlődésbeni elmaradást és morfológiai rendellenességeket mutató csecsemő esetét ismertetjük, akinél array komparatív genomikus hibridizációval azonosítottuk a 22-es kromoszóma hosszú karján a 13.1-13.33 régió duplikációját. A szülők citogenetikai vizsgálatakor az apánál a 22-es kromoszóma pericentrikus inverzióját mutattuk ki. Az anya következő terhessége spontán vetéléssel végződött, a magzati diagnózisig nem jutott el. A 22-es kromoszóma pericentrikus inverziója 22q13 delécióra (Phelan-McDermid szindróma) és duplikációra egyaránt magas kockázatot jelent. Következtetések: Az array CGH első vonalbeli vizsgálatként történő alkalmazása a jelenleg érvényben lévő szakmai ajánlások (Miller és mtsai, 2010) alapján lerövidíti a diagnosztikus időt, javítja a diagnosztikus hatékonyságot, genotípus-fenotípus összefüggések megállapítását teszi lehetővé. A szülők hordozóságának vizsgálata még a várhatóan újonnan kialakult cito- vagy molekuláris genetikai rendellenességek esetében is kötelező, mert ismétlődési kockázat csak ennek ismeretében számítható, és ajánlható magzati diagnosztika. Előfordulhat, hogy egy klinikailag felismerhető és FISH-el azonosítható kiegyensúlyozatlan kromoszómarendellenesség tünetei elfedik egy konkomittáns kromoszómarendellenesség tüneteit, aminek jelenlétére a szülők citogenetikai vizsgálatából tudunk következtetni.

**A *GBA1* gén ritka variánsainak hatása magyar Parkinson-kóros betegcsoportban**

*Szlepák Tamás1, Annabel Kossev****1****, Csabán Dóra****1****, Illés Anett2, Borsos Beáta****1****, Udvari Szabolcs****1****, Takáts Annamária3, Klivényi Péter4, Molnár Mária Judit****1***

1Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

2PentaCore Laboratórium, Budapest

3Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

4Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

**Bevezetés:** A Parkinson-kór (PD) 7-15%-a genetikai okokra vezethető vissza. A leggyakoribb genetikai rizikó faktornak tekinthetőek a *GBA1* ritka variánsai. Ezeknek a ritka variánsoknak a frekvenciája a különböző etnikumokban eltérő, az egyes variánsok penetranciája egyénenként változó. A *GBA1* variánsai által okozott genetikai terheltség és a genotípus által kialakított fenotípus kapcsolata feltérképezésre vár.

**Anyag és módszer:** A PD betegeket Intézetünk biobankjából (NEPSYBANK) választottuk ki (N=134). A beválasztási kritériumok a i) PD klinikai diagnózisa, ii) korai kezdetű PD tünetek és/vagy pozitív családi anamnézis, iii) negatív PD asszociált genetikai vizsgálatok voltak. A *GBA1* variánsok azonosítását Sanger és újgenerációs szekvenálással végeztük. A mutációk klasszifikációját az ACMG ajánlása alapján határoztuk meg.

**Eredmények:** *GBA1* génben 23 esetben azonosítottunk ritka variánst kohortunkban. A leggyakoribb ritka variáns a T408M (n=14) és E365K (n=6) volt. Ezeken kívül 4 további ritka variánst is azonosítottunk (n=1-2), 3 beteg esetén két heterozigóta variáns coexistenciája is igazolódott. A T408M hordozó betegek körében a tremor és kognitív funkciók hanyatlása, míg az E365K esetén a depresszió dominált a tipikus PD tünetek mellett. Egy esetben a pyramis pálya érintettségét jelző tünetek is megjelentek. A betegek 29%-a tapasztalt enyhe kognitív deficitet.

**Következtetések:** A *GBA1* ritka variánsai PD-s kohortunk 17,1%-ban voltak jelen. Ezen betegek korai azonosítása kiemelten fontos lehet, mert ezek a betegek személyre szabott terápiás lehetőségekhez juthatnak hozzá.

**Az alfa-glükozidáz enzim szintjének és Pompe betegek genotípusának összehasonlító elemzése**

*Grosz Zoltán1, Gál Anikó1, Borsos Beáta1, Szatmári Ildikó2, Sebők Ágnes3, Jávor László4,*

*Harmath Veronika5, Szakszon Katalin6, Dézsi Lívia7, Balku Enikő8, Jobbágy Zita9, Herczegfalvi Ágnes10, Almássy Zsuzsanna11, Kerényi Levente 12, Molnár Mária Judit 1*

1Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest , 2 I.sz. Gyerekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, 3Neurológiai Klinika, PTE Klinikai Központ, Pécs, 4Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr, 5Gyermekgyógyászati Osztály, Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg, 6Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen, 7Neurológiai Klinika, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged, 8Gyermekosztály, Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Nyíregyháza, 9Neurológiai és Stroke Osztály, Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Kecskemét, 10II. sz. Gyerekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, 11Toxycológiai Osztály, Heim Pál Gyermekkórház Budapest, 12Neurológiai Osztály, Fejér Megyei Szent György Oktató Kórház, Székesfehérvár

*Bevezetés:* A Pompe betegség a lysosomális tárolási kórképek csoportjába tartozó anyagcserezavar. A lysosomákban jelen lévő alfa-glükozidáz enzim (GAA) hiányzó vagy csökkent működése okán a sejtekben glikogén halmozódik fel, mely működészavarhoz vezet. A betegségnek a reziduális enzimaktivitás alapján két fő formáját különítjük el: a korai kezdetű infantilis (IOPD) típust, mely súlyos izomgyengeséggel, hypotoniával, cardiomegaliával, légzési elégtelenséggel jár és a késői (LOPD) típust, melyet végtagöv típusú izomgyengeség és légzési elégtelenség kombinációja jellemez. Előadásomban magyar Pompe betegek genotípusának enzimaktivitással való összefüggését mutatom be.

*Betegek és módszerek:* 24 betegnél a *GAA* gén genetikai vizsgálatát végeztük Sanger szekvenálással és MLPA próbával. A GAA enzim aktivitását tömegspektroszkópiás módszerrel mértük.

*Eredmény:* 21 beteg (87,5%) tartozott az LOPD, míg 3 (12,5%) az IOPD csoportba. A kohortban 15 különböző patogén vagy nagy valószínűséggel patogén mutációt találtunk homozigóta ill. compound heterozigóta formában. A leggyakoribb variáns a c.-32-13 T>G splice site mutáció volt. Ehhez a genotípushoz tartozóan a homozigóta esetekben az átlagos GAA enzimaktivitás szignifikáns mértékben magasabb volt a compund heterozigóta esetekhez képest. A legalacsonyabb enzimaktivitás azon esetekben volt észlelhető a kohortban, ahol a c.-32-13 T>G variáns nem volt jelen.

*Következtetés:* Vizsgálatunk alapján a *GAA* génben jelen lévő patogén mutációk lokalizációja összefüggést mutatott a GAA enzimaktivitás szintjével. Az eredmény a genotípus-fenotípus relációban, genetikai tanácsadásban egyaránt új információval szolgál.

**Diagnosztikus kihívások: Egy örökletes TTR amyloidosisos család felfedezése**

*Molnár Viktor1, Szabó Fruzsina1, Grosz Zoltán1, Molnár Mária Judit1,*

1Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete Semmelweis Egyetem, Budapest

A transthyretin plazmafehérjét kódoló TTR gén hibáira visszavezethető ritka és változatos megjelenésű kórkép kiemelt jelentőségét az oki terápiás megközelíthetősége, illetve a gyors progresszió miatti korai felismerés igénye adja.

Előadásunkban egy gyors progressziójú polyneuropathia miatt vizsgált 76 éves férfi és családja esetét mutatjuk be, akinél a klinikai tünetek hátterében a TTR gén, egyébként leggyakrabban detektált, kóroki p.Val50Met mutációja igazolódott, amely izomsorvadással, paraesthesiával, neuropathiás fájdalommal szövődő szimmetrikus sensomotoros idegbántalmat és társuló emésztőrendszeri autonóm panaszokat jól magyarázza.

Egy páciens és érintett családtagjai kórtörténetén keresztül mutatjuk be a kórkép jellegzetességeit, rekonstruáljuk természetes lefolyását és sorra vesszük azokat a pontokat, illetve mintázatokat a klinikai differenciáldiagnosztikai folyamatban, amelyek során gondolhatunk rá, mint lehetséges ok. Rövid kitekintést ad az előadás a hTTR amyloidosis betegség modifikáló terápiás kezeléséről is.

**Risdiplam-kezelés legújabb eredményei és saját centrumunk tapasztalatai**

*Palásti Ágnes, Borsos Beáta, Molnár Viktor, Grosz Zoltán, Molnár Mária Judit*

Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete Semmelweis Egyetem, Budapest

 A risdiplam az első per os adható gyógyszer az SMA (spinalis muscularis atrophia) kezelésére. Kis molekula, amely alternatív splicing révén modulálja a survival motor neuron 2 (SMN2) gén premessenger RNS-ét, növelve az SMN fehérje szintjét. Európában  2021 júniusában kapott EMA engedélyt, de már 2020 júniusa óta elérhető volt a magyar SMA betegek számára EAP (expanded access program) keretén belül.

A klinikai vizsgálatokban a presymptomás csecsemőktől a felnőttekig vizsgálták a risdiplam biztonságosságát és hatékonyságát. Előadásunkban áttekintjük az eddig lezárult klinikai vizsgálatok (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH) eredményeit és ismertetjük saját centrumunk SMA1-2-es betegeinek risdiplam-kezelésével kapcsolatos tapasztalatainkat. Intézetünkben jelenleg 45 SMA beteget gondozunk, Közülük 16 beteg részesül risdiplam és 20 beteg nusinersen kezelésben. A risdiplam-szedők közül 3 SMA1, 13 SMA2-beteg,  2 vagy 3 SMN2 kópiaszámmal. A kezelt betegek 25%-a igényel invazív vagy non-invazív légzéstámogatást. A risdiplam-kezelt betegeinknek súlyos kyphpscoliosisuk van, többen gerincstabilizáló műtéten estek át, amely nehezítené az intratechalis kezelést. A kezelt betegek állapotát csak néhány esetben tudjuk a HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA) score-al követni, többségüknél csak a RULM (Revised Upper Limb Module) alkalmazható objektív követésre. A kezelés során a betegek által riportált kimeneti mutatókat is követjük. Előadásunk az elmúlt egy év kezelésének tapasztalatairól is beszámol.

**Egy nem rekurrens CNV hátterében felmerülő molekuláris mechanizmus felderítése Marfan szindrómában szenvedő betegben**

*Büki Gergely, Szalai Renáta, Till Ágnes, Zsigmond Anna, Hadzsiev Kinga, Bene Judit*

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

**Bevezetés (Background)**

A ritka betegségek, olyan rendellenességek, amelyek az átlagos népességhez viszonyítva kevés embert érintenek. Okai megközelítőleg 70%-ban genetikai eredetűek. Az esetek többségében pontmutációk, illetve kisebb inzerciók és deléciók alakítják ki, azonban a technológia fejlődésével egyre több esetben bizonyítottak genomikus átrendeződéseket. Ezen átrendeződések egy csoportja a kópiaszámbeli variánsok (CNV). Definíció szerint a CNV-k azok az eltérések, melyek 1 kilobázisnál nagyobb méretűek és a referencia genomtól eltérő kópiaszámban tartalmaznak exonokat, géneket. Kialakulásukban megfigyelhető a replikáción vagy rekombináción alapuló mechanizmusok valamilyen formájú hibás működése. A kialakuló variánsoknak rekurrens és nem rekurrens formája is ismert. Az *FBN1* génben detektált CNV-k hatására a Marfan szindróma alakul ki. Az említett rendellenesség egy monogénes, autoszómális domináns, multiszisztémás rendellenesség, melyben főként a váz-, és a szív-érrendszer érintett, kiegészülve a szemészeti eltérésekkel.

**Anyag és módszer (Methods)**

A vizsgálat során 41 (28 férfi, 13 nő, átlagos életkor: 23 év) Marfan szindrómára jellemző tüneteket mutató beteget vizsgáltunk meg az intézetünkben, akiknél az *FBN1*, *TGFBR1* és *TGFBR2* gének új generációs szekvenálása során nem detektáltunk eltérést. A páciensek DNS mintájában Multiplex Ligáció Függő Próba Amplifikáció (MLPA) módszert alkalmaztunk. A deléció töréspontjainak azonosítása érdekében long-range polimeráz láncreakciót (Qiagen, Hilden, Germany) alkalmaztunk. A kapott eredményeken in silico analízist végeztünk.

**Eredmények (Results)**

Az MLPA során egy páciensben és gyermekében az *FBN1* gén 2 exonjának (46, 47) delécióját detektáltuk. Az említett exonok kiesésének eredményeként a fibrillin-1 fehérje 31.-32. kalcium-kötő EGF-szerű doménje deletálódik, amelynek következtében kialakul a Marfan szindrómára jellemző fenotípus. A töréspont pontosítása során egy 4916 bázis hosszúságú deléciót, valamint egy TG dinukleotid inzerciót detektáltunk. A szülők vizsgálata bizonyította a mutáció de novo eredetét, illetve a TG inzerció hiányát. In silico analízis során nem találtunk extenzív homológiát a töréspont közelében.

**Következtetés (Conclusion)**

Marfan szindrómában a kóroki mutációk kevesebb, mint 10%-a kópiaszámbeli eltérés. Az eddig alaposabban vizsgált eltérések mechanizmusa a rekurrens CNV-k kialakulását vizsgálta. A nem rekurrens CNV-ket kialakító mechanizmusok még kevésbé ismertek, kidolgozottak. Az esetünkben megfigyelt deléció és TG inzerció kialakulására feltételezett mechanizmus a replikáció működésén alapul. A felállított elképzelés egy korábban ismertetett potenciális mechanizmuson (microhomology-mediated break-induced replication) alapszik. Feltételezés szerint a TG inzerció megakasztotta a replikáció folyamatát, aminek során a mechanizmus elve alapján mikrohomológia alakulhatott ki. Az adott feltételekkel újraindult szintézis következtében a köztes szakasz deletálódhatott.

**Szomatikus és csírasejtes PTCH1 mutációk a Gorlin-Goltz szindróma egy új fenotípusában**

*Igaz Péter1,2, Tóth Géza3, Nagy Péter4, Dezső Katalin4, Turai Péter1,2, Medvecz Márta5, Wikonkál Norbert5, Huszty Gergely6, Piros László6, Tóth Erika7, Bozsik Anikó8,9, Patócs Attila8,9,10, Butz Henriett8,9,10*

1SE ÁOK Endokrinológiai Tanszék, Belgyógyászati és Onkológiai Klin., Budapest, 2MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, 3Szt. Lázár Kórház, Salgótarján, 4SE ÁOK I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Bp., 5SE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Bp., 6SE ÁOK Transzplantációs és Sebészeti klinika, Bp., 7Orsz. Onkológiai Int., Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Bp., 8Orsz. Onkológiai Int. Molekuláris Genetikai Osztály, Bp., 9MTA-SE Öröklődő Daganatok Kutatócsoport, 10MTA-SE Laboratóriumi Medicina Int., Bp.

**Bevezetés:** A Gorlin-Goltz szindróma egy ritka öröklődő fejlődési zavar-tumorszindróma, amelyben először írtunk le kétoldali nagyméretű perivascularis epitheloid tumort (PEComa) egy 23 éves férfi esetében.

**Módszerek:** A csírasejtes mutáció vizsgálatára exom szekvenálást, a kétoldali daganat DNS vizsgálatára pedig Oncomine™ Comprehensive Assay v3M platformot, majd validálásként mindkét esetben bidirekcionális Sanger szekvenálást alkalmaztunk.

**Eredmények:** Exom szekvenálással a *PTCH1* (Patched 1) gén új csírasejtes frameshift mutációját azonosítottuk (c.1371delG (p.Met457IlefsTer34)), míg mindkét daganatban ugyanazt a *PTCH1* szomatikus deléciót találtuk (c.2793\_2797delCGTCG p.(Ala933CysfsTer24)).

**Következtetés:** A kétoldali daganatban észlelt azonos szomatikus mutáció felveti korai posztzigotikus mutáció lehetőségét, ami mint második találat (second hit) a csírasejtes mutációval együtt vezethetett a daganat képződéséhez. A *PTCH1* mutációi a sonic hedgehog útvonal lehetőségét vetik fel PEComában, ami szintén új eredmény.

**Genetikai eredetű epilepsziák**
*Szabó Nóra1,2, Altmann Anna1, Horváth Rita2*
1Epilepszia-Neurológiai Szakambulancia, Budai Gyermekkórház, Észak-Közép-Budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest
2Department of Clinical Neurosciences, John van Geest Centre for Brain Repair, University of Cambridge ,Cambridge, UK

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. Az esetek legalább 30%-ban genetikai eredetet feltételeznek. A genetikai eredetű epilepsziákat a genetikai eredetű generalizált, a genetikai eredetű fokális epilepsziák és az epilepsziás encephalopathia csoportjaira oszthatjuk fel. Az egyes esetek genetikai hátterének tisztázása még napjainkban is komoly kihívások elé állítja a klinikusokat és a kutatókat egyaránt. Előadásunkban egy nemzetközi neurogenetikai vizsgálat eredményeit kívánjuk bemutatni. A kutatás elsősorban az autoszómális recesszív öröklődésű gyermekneurológiai betegségek megtalálására fókuszált azzal céllal, hogy a genetikai háttér megértéséhez, diagnosztikájának fejlesztéséhez és a betegségek jövőbeni terápiájához járuljon hozzá. Három törökországi gyermekneurológiai központból (Izmir, Malatya, Diyarbakir) összesen 236 konszangvinikus gyermek és családja került be a vizsgálatba, amely során trio, quad és quad + teljes exom szekvenálások történtek. Klinikai tüneteik alapján a gyermekeket 6 csoportba sorolták: agyi malformációk (30 fő), leukodystrophiak (19 fő), epilepsziával járó intellektuális deficit (68 fő), neuroradiologiai eltérés nélküli intellektuális deficit (25 fő), izombetegségek (65 fő) valamint az ataxiák és spasztikus paraplegiák csoportjába (29 fő). A legtöbb esetet (28,8%) az epilepsziával járó intellektuális deficit csoportjába küldték be, de az epilepszia előfordulása még ennél magasabb, közel 40%-os volt a teljes mintában. Az öröklődésmenet alapján 23 homozigóta, 7 *de novo* heterozigóta és 6 X-hez kötött variánst azonosítottunk a családokban. A genetikai eredet komplexitását hangsúlyozza, hogy a legtöbb megoldatlan esetet (10 eset) és a legtöbb új kandidáns gént (12 gén) is ebben a csoportban találtuk.

**Ritka kópiaszám-változások klinikai elemzése idegrendszeri fejlődési zavart mutató hazai gyermekpopulációban**

*Lengyel Anna1, Pinti Éva1, Fekete György1, Haltrich Irén1*

1Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Genetikai részleg, Budapest

**Bevezetés:** A neurodevelopmentális zavarokkal (NDD) élők gondozása a mindennapi gyermekgyógyászati gyakorlat kihívásokkal teli része; ezen kórképek etiológiai háttere igen heterogén. A szubmikroszkópikus kópiaszám-változások (CNV-k) fontos genetikai tényezők az NDD-k kialakulásában, nemzetközi ajánlások alapján kimutatásukra elsőként választandó diagnosztikai módszer az array komparatív genomiális hibridizáció (array CGH). A hazai citogenetikai diagnosztikában az array vizsgálat még nem rutinszerű, Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által finanszírozott eljárás. Retrospektív tanulmányunkban egy nagyobb array CGH-val vizsgált hazai betegcsoportot mutatunk be.

**Anyag és módszer:** Összesen 89 gyermek klinikai és array CGH-eredményeit értékeltük. Minden gyermeknél az ismeretlen eredetű értelmi/fejlődési elmaradáshoz legalább egy másik, genetikai kóreredetre gyanús tünet társult. Az array CGH-vizsgálatok több különböző platformon készültek, 34 főnél alapítványi forrásból, 55 főnél pedig a NEAK egyedi méltányossági támogatásával diagnosztikai laboratóriumokban. Az eltérések validálása fluoreszcencs *in situ* hibridizációval vagy polimeráz lánc reakción alapuló módszerrel történt. A betegségokozó CNV-t hordozó betegeink klinikai adatait khi-négyzet teszttel vagy Fisher exact teszttel hasonlítottuk össze a negatív array CGH eredményű betegeink adataival.

**Eredmények:** Összesen 31 gyermeknél azonosítottunk betegségokozó eltérést, 19 deléciót és 17 többletet. Méretük átlagosan 4,564 Mb volt, a kóroki CNV-k 27,8%-a (10/36) a 16-os kromoszómán helyezkedett el. Bizonytalan klinikai jelentőségű eltérést (VUS) 25 gyermeknél találtunk, méretük átlagosan 2,062 Mb volt. Két gyermek esetében azonosítottunk olyan még le nem írt VUS-t, mely a fenotípussal potenciálisan összefüggésben álló gént is tartalmaz. Hazai betegcsoportunkban szignifikánsan gyakrabban járt együtt betegségokozó CNV-vel a normáltartományon kívül eső magasság (p=0.0084), az alacsonynövés (p=0.0474), és a macrocephalia (p=0.0491). Nagyobb gyakorisággal született diagnózis azokban a gyermekekben, akinek a súlyfejlődése eltért az átlagtól (p=0.0556); akinél a koponya képalkotása során eltérést írtak le (p=0.0912); növekedési elmaradása volt (p=0.0934); probléma jelentkezett a perinatális adaptációja során (p=0.0940); vagy immonológiai betegsége alakult ki (p=0.0982). Ezzel szemben a törészavarok gyakrabban fordultak elő a negatív csoportban (p=0.0638).

**Következtetés:** Az array CGH találati aránya betegcsoportunkban 34,8%-nak bizonyult. Tapasztalataink alapján a fent felsorolt társuló tünetek esetén nagyobb valószínűséggel számíthatunk pozitív eredményre, azonban önmagában az értelmi/fejlődési elmaradás/autizmus spektrumzavar/összetett fejlődési rendellenesség is indokolja az array CGH-vizsgálat elvégzését, ezért a NEAK finanszírozásba való beemelése rendkívül sürgető.

**A nemszindrómás hallásvesztés genetikai hátterének vizsgálata a dél-magyarországi populációban**

*Neller Alexandra1, Nagy Dóra1, Pál Margit1, Nagy Roland2, Rovó László1,Kiss József Géza2, Széll Márta1*

1. SZTE ÁOK Genetikai intézet, Szeged
2. SZTE ÁOK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika

A veleszületett érzékszervi rendellenességek közül a különböző fokú halláscsökkenések fordulnak elő leggyakrabban, átlagosan 650 születésből 1 eset érintett. A betegség klinikai megjelenése heterogén, kialakulásában genetikai és környezeti tényezők is szerepet játszanak. Az esetek 30-50%-ában örökletes tényezők állnak a háttérben, azonban az egyes populációk között nagymértékű eltérések figyelhetők meg a genetikai háttér összetételében. Célunk a hallásvesztéssel fenyegető örökletes állapotok korai detektálásához szükséges vizsgálati génpanel összeállítása, a hazai populáció genetikai jellemzőinek figyelembe vételével.

A vizsgálatba bevont 162 betegektől származó perifériás vérből izolált genomikus DNS mintákon célzott genetikai vizsgálatot végeztünk a GJB2, GJB3 és GJB6 gének PCR amplifikációját követő Sanger szekvenálásával. Azon páciensek esetében, akiknél ezen génekben kóroki variáns nem igazolódott, irodalmi adatok alapján összeállított, 108 halláscsökkenésért felelős gént tartalmazó panel vizsgálatot végeztünk.

A 162 főből 127 esetben (78%) találtunk a különböző fokú halláscsökkenések hátterében álló génmutációkat (továbbiakban: vizsgálati populáció). Ezek közül 91 esetben (71%) diagnosztizáltunk patogén eltérést, 15 esetben (12%) az azonosított eltérés kórokivá nyilvánításához további, a családra is kiterjesztett vizsgálatok szükségesek, 21 esetben (16%) csak egy, recesszív öröklésmenetű variánst azonosítottunk, amely nem elégséges, hogy kóroki eltérésnek tekintsük.

A vizsgálati populációban leggyakoribb eltérésként a *GJB2* gén c.35delG variánsát azonosítottuk: 46 betegben (36%) homozigóta formában, 12 betegben (9%) egyéb misszensz eltéréssel kompound heterozigóta formában volt jelen, 6 esetben (4,7%) pedig a c.35delG heterozigóta eltérés mellett egyéb genetikai eltérést nem tudtunk kimutatni. További 7 esetben (5,5%) egyetlen, a c.35delG mutációtól eltérő misszensz mutációt azonosítottunk.

A génpanel vizsgálatban a leggyakoribb eltéréseket a *MYO15A, PTPRQ,* *WFS1* génekben azonosítottuk 4-4 fő esetében (3,1%), valamint 3-3 páciensnél (2,3%) a *MARVELD2, TMPRSS3* és *MYO7A* génekben.

Az általunk azonosított génmutációk segítségével pontosabb képet kapunk a hazai halláscsökkent populációt érintő génvariánsokról, melynek segítségével létrehozhatunk egy költséghatékony génpanelt, amely lehetővé teszi az örökletes hallásproblémák minél korábbi életkorban való kiszűrését. Kisgyermekkorban a hallás romlása vagy elvesztése következtében késhet vagy elmaradhat a beszédfejlődés, így sérülhet a szocializáció, ami a társadalomból való bizonyos fokú kirekesztettséghez vezethet. Örökletes halláscsökkenés gyanúja esetén egy költséghatékony génpanel vizsgálattal azonosítva a kóroki eltérést elősegíthető, hogy minél korábbi életszakaszban megkezdődhessen a terápia.

EFOP-3.6.2-16-2017-00009

**Pseudoxanthoma elasticum genotípus-fenotípus korreláció analízise**

*Farkas Klára1, Kiss Norbert1, Szabó Viktória2, Vámos Rita2, Nagy Anikó3, Zakariás Sára Judit1, Anker Pálma1, Plázár Dóra1, Arányi Tamás4, Szeri Flóra4, Olivier Vanakker5, Medvecz Márta1*

1 Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

2 Szemészeti Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

3 Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

4 MagyarTudományos Akadémia,Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Budapest

5 Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

**Bevezetés:** A pseudoxanthoma elasticum (PXE, OMIM 264800) autoszomális recesszív módon öröklődő, multiszisztémás kötőszöveti betegség. A kórkép hátterében az *ABCC6* gén mutációi állnak, melynek hatására a betegek vérének pirofoszfát szintje alacsonyabb, mely fontos antimineralizációs faktor. A klinikai tünetek változó súlyosságú és stádiumúak lehetnek, heterogén megjelenést mutatnak. A PXE betegek bőrében, a szem Bruch membránjában és az erek falában az elasztikus rostok mineralizálódnak és fragmentálódnak. Ennek hatására bőrtünetek, látásvesztés és kardiovaszkuláris eltérések is kialakulhatnak a betegekben.

**Anyag és módszer:** 5 bevont PXE beteg bőrstátuszát dermatoszkópiával és in vivo multispektrális LED képalkotó módszerrel mértük fel. Ex vivo bőrbiopsziás mintavételt követően különböző szöveti festések fénymikroszkópos értékelése mellett nemlineáris optikai (NLO) mikroszkópia technikákat alkalmaztunk. A betegek multidiszciplináris státuszának felmérésére szemészeti és kardiovaszkuláris kivizsgálás történt, fenotípus súlyosságát a Phenodex score alapján határoztuk meg. Molekuláris genetikai vizsgálatot bidirekcionális Sanger szekvenálással és MLPA technikával végeztünk.

Eredmények: A multispektrális LED képalkotó módszerrel és a dermatoszkóppal a PXE bőrtüneteire jellemző sajátos mintázatot jelenítettünk meg. A szövettani képen megjelenő jellegzetességeket NLO módszerek segítségével kvantitatív módon is azonosítottuk. A PXE betegeinkben igazoltuk az *ABCC6* génmutációk meglétét, régiónk sajátosságát tükröző genetikai profil azonosítása céljából.

**Következtetés:** Fényoptikai képalkotó modalitások segítségével a kóroki genetikai variánsok által előidézett hisztomorfológiai elváltozások objektív módon kimutathatóak. Vizsgálataink szerint a p.R1141X 0,3 allélfrekvencia alapján a hazai leggyakoribb *ABCC6* gén variáns, mely eredmény közelítőleg megegyezik az európai populációban vizsgált előfordulással.

**Digitális genomikai megközelítés a genetikai diagnosztikában**

*Šatrová Mariana1, Brzon Ondřej2, Sáfár Anna3, Klempt Petr1 & Kvapil Petr2*

1GeneTiCA s.r.o., Prága; 2Institute of Applied Biotechnologies, Olomouc; 3GeneTiCA Kft., Szigetszentmiklós

A rutin diagnosztikai eljárások egyre gyakrabban használt módszere a teljes exom szekvenálás (WES), amely monogénes és összetett öröklődésű rendellenességek elemzésére egyaránt alkalmas (pl. hordozóság szűrés, neurológiai betegségek). A humán genom kódoló szakaszainak vizsgálata szorosan összefügg a könyvtárkészítési módszerek fejlődésével és a szekvenálási költségek csökkenésével az Illumina szekvenálókon. A vizsgált régiók mérete a lehetőségek mellett azonban kihívásokat is rejt a pontosság, sebesség és számítási kapacitás terén, különösen, ha a módszer klinikai diagnosztikai használatra készül. Egy olyan protokollt mutatunk be, ami a fenti pontok mindegyikét figyelembe veszi: az optimalizált könyvtárkészítési munkafolyamat egy kiterjesztett exom panelre épül (Twist Bioscience), az adatok elemzése pedig az Illumina Connected Analysis (Illumina) platform egyedi digitális genomikai felületén történik. A laboratóriumi és adatelemzési lépésekre egyaránt jellemző rugalmasság érzékeltetésére ismertetjük az exom panel személyre szabásának lehetőségeit (mtDNS panelek, hozzáadott régiók, az aCGH-t (array komparatív genomiális hibridizációt) felváltó alap-panelek) és a különböző elemző szoftverek (Congenica, QIAGEN, Illumina) kombinálását. Módszerünket összehasonlítjuk a kereskedelmi forgalomban kapható és ingyenesen elérhető másodlagos analízis alkalmazásokkal, hangsúlyt fektetve a variánshívás sebességére és pontosságára. Szemléltetjük a felhőalapú eszközöket, melyekkel gyors, félautomatikus variáns priorizálás, interpretálás és jelentések készítése végezhető az adatbiztonság szempontjait figyelembe véve. Végül pedig bemutatjuk a nagyméretű panelek beágyazását, amely lehetővé teszi a laboratóriumi munkafolyamatok összevonását és biztosítja az adatok elérhetőségét az esetleges későbbi analízishez (virtuális panelek).

**A hosszú QT-szindróma gyermekgyógyászati vonatkozásai a genetikai háttértől a terápiáig**

*Oláh Alexandra1, Katona Márta1, Sepp Róbert2*

1Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászat Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

2Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Bevezetés: A fiatalkori hirtelen szívhalál egyik leggyakoribb etiológiai hátterét a genetikailag determinált, potenciálisan ventricularis tachycardiát, ventricularis fibrillatiot okozó hosszú QT-szindróma (LQTS) képezi. A LQTS prevalenciája 1:2000. Ezen szindrómát az elektrokardiogrammon (EKG) látható QT intervallum megnyúlás, ill. gyakran a fizikai aktivitást vagy emócionális stresszt követő syncope, görcstevékenység vagy szívmegállás jellemzi. A genotípus-pozitív esetek kb. 90%-ért a KCNQ1, KCNH2, SCN5A gének mutációi felelnek, melyek a LQTS 1-3 altípusának genetikai hátterét képezik, a további géneltérések, egyenként kevesebb, mint 1%-át alkotják a genotípus pozitív eseteknek. A génhordozók 30%-ában a nyugalmi EKG normális, amely megnehezíti a diagnózis felállítását.

Anyag és módszer: Az SZTE Gyermekklinikán gondozott kilenc LQTS-sel diagnosztizált gyermek adatait elemeztük retrospektív módon a MedSolution rendszer segítségével.

Eredmények: A leggyakoribb genetikai eltérésnek betegeink körében a KCNQ1 és KCNJ2 gének funkcióvesztéses mutációi bizonyultak. Kilenc gyermekből hat esetben a LQTS-re pozitív családi anamnézisre való tekintettel történt kardiológiai szakvizsgálat és genetikai vizsgálat, ezek a gyermekek a diagnózis felállítását megelőzően nem tapasztaltak palpitatioérzést, ritmuszavar nem került regisztrálásra, syncope nem zajlott esetükben. A diagnózis időpontjában szimptómás gyermekek közül egy esetben az első tünet a futás során jelentkező syncope, másik esetben arrhythmiás szívműködés, szédülés, fejfájás, harmadik esetben pedig arrhythmiás szívműködés és hypokalaemiás paralysis volt. A panaszmentes, de QT intervallum megnyúlását mutató EKG-val rendelkező gyermekek profilaktikus célból béta-blokkoló terápiában, míg a megnyúlt QT intervallum mellett kamrai extrasystolekkal (VES), coupletekkel, tripletekkel, runokkal rendelkező gyermekek kombinált antiarrhythmiás kezelésben (béta-blokkoló + I/C antiarrhythmicum/ béta-blokkoló + amiodaron) részesülnek. Az antiarrhythmicum terápiában részesülő LQTS-es gyermekek esetén syncope nem ismétlődött, ritmuszavar nem került regisztrálásra.

Következtetés: A LQTS diagnózisa felállítható a típusos EKG eltérések, a ráutaló anamnézis, ill. a szindróma genetikai hátterét képező génmutációk kimutatása alapján. A génmutációk kimutatása önmagában a típusos tünettan és EKG eltérések nélkül nem diagnosztikus LQTS-re, ugyanis egyéb ritmuszavarok hátterében is állhat ezen gének mutációja, így pl. rövid QT-szindrómában, ill. familiáris pitvarfibrillációban egyaránt. Azonban a mutáció kimutatása elengedhetetlen a LQTS diagnózisának felállítása, célzott antiarrhythmiás terápia bevezetése, ill. elsőági rokonok szűrése érdekében. Sportpályákon defibrillátorok elhelyezése, az újraélesztés tanítása indokolt.

**Leber féle congenitális amaurózis: genetikai hátterű veleszületett vakság. Az első genotipizált magyar esetek ismertetése**

*Vámos Rita, Varsányi Balázs, Nagy Zoltán Zsolt, Szabó Viktória*

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: a klinikai tünetek első leírását (1869, Leber) követően 127 év telt el az első asszociált gén azonosításáig (1996, Perrault) ezen nagyfokban heterogén betegség csoportban. A klasszikus tüneteket mutató betegek diagnózisa Leber féle congenitális amaurózis (LCA), míg az ennél kisfokban enyhébb fenotípusú, más génekhez asszociált kórképek elnevezése korai életkorban kezdődő retina disztrófiák (early onset retinal dystrophies, EORD). Anyag és módszer: hat beteg (négy férfi, kettő nő/ életkor: 2-28 év) klinikai kivizsgálását (szemfenéki fotodokumentáció, látásteljesítmény, optikai koherencia tomográfia, elektroretinográfia) és genetikai analízisét (arrayed primer extension, APEX-microarray és újgenerációs szekvenálás) végeztük el. Eredmények: a betegek látásteljesítménye kml (kézmozgáslátás) - 0,2 között volt. A jelleg-zetes szemfenéki eltérések nummuláris hyperpigmentáció, diffúz apró sárga depozitumok és egyes esetekben maculopathia voltak. Az elektroretinográfia egy eset kivételével a retina elektromos csendjét mutatta. A genetikai vizsgálatok három különböző génben (*AIPL1*/aryl-hydrocarbon receptor interacting protein like-1, *CRB1*/crumbs homologue-1 és *CEP290*/centroszomális protein 290) hat különböző mutációt azonosítottak, három esetben homozigóta, három esetben compound heterozigóta formában. Következtetés: a genetikai vizsgálatok eredménye minden estben megerősítette a klinikai diagnózist. A hat beteg fenotípusa az irodalomban közölt adott génhez kötött jellemzőket mutatta. Saját betegeinkben azonosított gének a kaukázusi népességben korábban identifikált leggyakoribb gének közé tartoznak.

**A TRAF3 és az NBR1 egyaránt befolyásolja a CYLD(Arg936X) mutáció NF-κB aktivitásra gyakorolt hatását**

*Kelemen Evelyn 1,2, Danis Judit 3,4, Neil Rajan5, Nagy Nikoletta 1,3, Széll Márta 1,3 és Ádám Éva 1*

1 SZTE ÁOK, Orvos Genetikai Intézet, Szeged,

2 SZTE ÁOK, Bőrgyógyászati-és Allergológiai Klinika, Szeged,

3 MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, ELKH, Szeged,

4 HCEMM-SZTE Skin Research Group, Szeged,

5 Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UNITED KINGDOM

Korábbi munkánk során azonosítottuk a cylindromatosis (*CYLD*) gén CYLD kután szindrómát (korábbi nevén Brooke-Spiegler szindróma) okozó mutációját (c.2806C>T, p.Arg936X) egy magyar és egy angolszász családban, akik az azonos kóroki mutáció hordozása ellenére feltűnően eltérő tüneteket mutatnak. A betegség eltérő megjelenése további módosító genetikai faktorok hatására utalt, amelyeket teljes exom szekvenálással igyekeztünk feltárni. A CYLD fehérjével funkcionálisan együttható *TRAF3* (TNF receptor associated factor 3) és *NBR1* (Neighbor Of BRCA1 Gene 1 Protein) gének olyan misszensz genetikai variánsait azonosítottuk a magyar család tagjaiban, amelyek az angolszász család tagjaiban nincsenek jelen, így feltételeztük az érintett fehérjék fenotípus-módosító hatását.

Felállítottunk egy *in vitro* kísérleti rendszert annak tisztázására, hogy a vad típusú illetve mutáns TRAF3 és NBR1 fehérjék módosítják-e a CYLD fehérje funkcióját, elsősorban az NF-κB jelátviteli útvonalra kifejtett hatását.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy a mutáns CYLD(Arg936X) fehérje önmagában is növeli az NF-κB aktivitást, melyet a mutáns és vad típusú TRAF3 és NBR1fehérje megnövekedett expressziója egyaránt tovább emel. Ez arra utal, hogy e fehérjék megnövekedett mennyisége tovább erősíti a CYLD(Arg936X) mutáció NF-κB aktivitásra gyakorolt hatását.

Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy esetlegesen a megnövekedett TRAF3 és/vagy NBR1 fehérje szint befolyásolja a CYLD kután szindrómát okozó CYLD mutációk hatását, ezáltal a betegség megjelenési formáját is. Vizsgálatainkba bevontunk több különböző –újonnan azonosított és már leírt– kóroki CYLD-mutációt, annak tisztázásra, hogy ezen mutációk, és az emelkedett TRAF3 illetve NBR1 fehérje mennyiség együttesen hatással vannak-e az NF-κB-aktivitásra, valamint, hogy a TRAF3 és az NBR1 fehérjék általános vagy egyedi hatással vannak-e a különböző CYLD mutációk által indukált NF-κB aktivitásra. Feltétlezzük, hogy a TRAF3 és az NBR1 fehérje szintjének kimutatása a betegségben segítheti a fenotípusos különbségek megértését és a betegség prognózisát.

**Apai germinális mozaikosságból származó *MED13L* mutáció okozta értelmi elmaradás**

*Bessenyei Beáta1, Balogh István1, Mokánszki Attila2, Ujfalusi Anikó1, Rolph Pfundt3, Szakszon Katalin4*

1Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetika nem önálló Tanszék, Debrecen 2Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Pathológia Intézet, Debrecen 3Radboud University Medical Center, Genome Diagnostics Nijmegen, Department of Human Genetics, Nijmegen (Hollandia) 4Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

Bevezetés: A *MED13L* gén mutációival összefüggő ún. MRFACD szindróma (Mental retardation and distinctive facial features with or without cardiac defects; MIM # 616789) egy ritka értelmi elmaradás szindróma, kevesebb, mint száz leírt esettel. Az érintett betegek jellemző tünetei a hypotonia, motoros késés, kifejezett beszédelmaradás vagy a beszéd hiánya, és felismerhető arcdysmorphia. A *MED13L* gén diszrupcióját deléciók, duplikációk, vagy szekvencia-variánsok egyaránt okozhatják. Parentális mozaikosságból származó eset még nem került közlésre. Eredmények: A szerzők elsőként mutatnak be olyan esetet, ahol a probandnál MRFACD szindrómát okozó missense *MED13L* variáns apai germinális mozaikosságból származott, tünetmentes apától, és feltehetően ezzel magyarázhatók az apa első fiúgyermekénél látott csaknem azonos tünetek. Az apai *MED13L* mutációt perifériás vérben nem, csak ivarsejtekből lehetett kimutatni. Következtetések: A Mediator complex tagjaként a MED proteineknek fontos szerepe van a transzkripció regulációjában. A velük összefüggésben lévő veleszületett rendellenesség szindrómákat éppen ezért “transcriptomopathiák”-nak nevezzük. A *MED13L*-lel összefüggő értelmi elmaradás szindróma egy mindinkább felismerhető, és mind gyakrabban azonosított állapot. Az általunk feltételezett öröklésmenetbe nem illleszthető veleszületett rendellenességeknél érdemes gondolni az egyébként ritkán előforduló ivarsejti mozaikosságra.

**Súlyos, letális kimenetelű spinális izomatrófia képe: összetett heterozigóta variáns a MAPK8IP3 génben**

*Kárteszi Judit1, Tihanyi Mariann1, Elmont Beatrix2, Bessenyei Beáta3, Morava Éva4*

1Zala megyei Szent Rafael Kórház, Genetikai Tanácsadás

2Zala megyei Szent Rafael Kórház, Csecsemő- és gyermekosztály

3DE Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék

4Department of Clinical Genomics and Laboratory of Medical Pathology, Mayo Clinic

A MAPK8IP3 a c-jun-amino-terminal kinase-interacting protein 3 (JIP3) fehérjét kódolja, amely a retrográd axonális transzportban játszik szerepet. E gén heterozigóta „de novo” variánsai ismert kórképet okoznak pszichomotoros fejlődéselmaradással és esetlegesen agyi elváltozásokkal.

Súlyos spinális izomatrófia képét észleltük a vizsgált újszülöttnél. Előadásunkban bemutatjuk a szerteágazó klinikai és genetikai vizsgálatokat, amelyek a diagnózishoz vezettek, és kiemelten tárgyaljuk a Western-blot vizsgálataink eredményeit.

Esetünkben a súlyos neonatális izomhypotonia és korai izületi kontraktúrák hátterében a klinikai vizsgálatokkal neurológiai eredetet határoztunk meg, és biallélikus variánst detektáltunk a MAPK8IP3 génben. Az új fenotípussal összefüggésben a JIP3 fehérje csökkenését demonstráltuk izomszövetben.

Ezen új, autoszómális recesszív kórkép létezését a GeneMatcher program segítségével megtalált második, franciaországi eset is megerősíti.

**Neurofibromatózis 1 és pseudoachondroplasia együttes előfordulása**

*Zakariás Sára Judit1, Anker Pálma1, Plázár Dóra1, Farkas Klára1, Marschalkó Péter2, Szalai Zsuzsanna2, Bene Judit3, Hadzsiev Kinga3, Maróti Zoltán4, Kalmár Tibor4, Medvecz Márta1*

1 Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

2 Heim Pál Gyermekkórház, Budapest

3 Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet, Pécsi Tudományegyetem

4 Gyermekklinika, Szegedi Tudományegyetem

Bevezetés: Az 1-es típusú neurofibromatózis (NF1, OMIM: 162200) az egyik leggyakrabban előforduló autoszomális domináns öröklődésmenetű kórkép, incidenciája 1:3000. Az *NF1* (Neurofibromin 1) gén patogén mutációja okozza, a kórképre tejeskávé foltok, axillaris és/vagy inguinalis szeplők, neurofibromák, illetve szemészeti és neurológiai manifesztációk jellemzők.

A pseudoachondroplasia (PSACH, OMIM: 177170) egy ugyancsak autoszomális dominánsan öröklődő, a skeletalis dysplasiák közé sorolható szindróma. Incidenciája 1-9:100.000, a *COMP* gén patogén mutációja következtében jelenik meg.

Jelen összefoglalóban egy NF1 és PSACH szindrómákkal diagnosztizált lánygyermeket mutatunk be.

Anyag és módszer: A szülők írásos beleegyező nyilatkozatát követően a gyermek és szüleinek perifériás leukocytáiból DNS-t izoláltunk, és Sanger szekvenálást végeztünk az NF1 és COMP gének exonjain.

Eredmények: A nyolcéves lánygyermek családi anamnézisében NF1 (mater) és PSACH (pater) szerepel. A gyermek fenotípusa a skeletalis dysplasia jegyeit mutatta: dysproportionált alacsonynövést, az alsó végtag varus deformitását, a térdízület hypermobilitását, kacsázó járást, fokozott lumbalis lordosist és brachydactyliát figyelhettünk meg. Bőrén hatnál több, 5 mm-nél nagyobb tejeskávé foltot, valamint axillaris és inguinalis szeplőzöttséget láttunk.

Molekuláris genetikai analízist végeztünk az *NF1* és *COMP* géneken, mely során két patogén variánst is azonosítottunk heterozigóta formában. Az *NF1* génben egy eddig ismeretlen c.1479\_1480delCTinsG variánst detektáltunk a gyermek és a mater esetében. A variáns kereteltolódással és korai stop kodon képződésével jár (p.LeuCysfsTer3). A *COMP* génen egy ismert patogén variánst azonosítottunk (c.1319G>A, p.Gly440Glu) a gyermek és a pater esetében, mely a betegek pseudoachondroplasiára jellemző tüneteit okozta.

Következtetés: A gyermeknél két, genetikai vizsgálattal is alátámasztott, autoszomális domináns szindrómát diagnosztizáltunk. Ismereteink szerint ez az első, irodalomban leírt eset, melyben 1-es típusú neurofibromatózis és pseudoachondroplasia együttesen fordulnak elő.

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-3-I-SE-24 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti, Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

**A fumaráz (fumarát hidratáz) enzimet kódoló *FH* gén mutációja: értelmi fogyatékosság a kettős heterozigóta gyermekben, veserák a heterozigóta apában**

*Kósa Magdolna, Kalmár Tibor, Monostori Péter, Maróti Zoltán, Sztriha László*

SzTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

**Bevezetés.** A fumaráz (fumarát hidratáz) enzim a fumarát maláttá alakulását katalizálja a citrát körben. Az enzimet az *FH* gén kódolja, amely az 1q42.1 kromoszómán helyezkedik el. A gén biallél mutációja következtében kialakuló fumaráz hiány ritka betegség.

**Esetleírás*.*** Fiú betegünk fejkörfogata születéskor 3 percentil volt, egyebekben a perinatalis időszak eseménytelennek tartható. Mérsékeltfokú dysmorphismus látszott: hosszú arc, nagy fülek, alacsony, keskeny, lapos homlok, kis áll. Csecsemő. és kisdedkorban generalizált izomhypotonia és globálisan késlekedő fejlődés miatt korai intervenció zajlott.

11 éves korban microcephalia, értelmi fogyatékosság, generalizált izom hypotrophia, hypotonia és renyhe sajátreflexek miatt vizsgáltuk a beteget. Az MRI tágult jobb oldalkamrát, hypoplasiás corpus callosumot és késlekedő myelin-képződést mutatott. Az EMG és ENG perifériás neuropathiát igazolt. A WES (Genome Diagnostics, Nijmegen, Hollandia) kettős heterozigóta mutációt [c.214A>C; p.(Thr72Pro) és c.1431\_1433dup; p.(Lys477dup), utóbbit az anyától örökölve] igazolt az *FH* génben. Kiderült, hogy a beteg édesapja veserákban halt meg, valószínűleg hordozta a c.214A>C; p.(Thr72Pro) variánst. Az irodalomból ismert, hogy az *FH* gén heterozigóta mutációját hordozók hajlamosak veserákra és leiomyomatosisra.

**Következtetések.**A fumaráz hiány egyelőre nem gyógyítható. A késlekedő fejlődés kisdedkori felismerésekor végzett WES felhívhatta volna a figyelmet a heterozigóta szülők tumor-kockázatára, elősegítve az apa veserákjának korai diagnosztizálását. Jelenleg az anya rendszeres onkológiai ellenőrzése zajlik.

**2021. SZEPTEMBER 4. SZOMBAT**

**Fenotípus módosító faktorok azonosítása bőrgyógyászati kórképekben**

*Nagy Nikoletta1,2, Pap Éva3, Németh Gábor3, Pál Margit1, Ádám Éva1, Széll Márta1,2*

1SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézet, 2ELKH-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, 3SZTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Kóroki gének és mutációik azonosítása monogénes betegségekben nagy jelentőséggel bír genotípus-fenotípus összefüggések feltárásában, de olyan releváns klinikai kérdésekben, mint az ugyanazon kóroki mutációkhoz társuló fenotípus variánsok vagy a betegség prognózisa nem ad választ. Vizsgálataink során célul tűztük ki fenotípus módosító genetikai variánsok azonosítását, melyek hozzájárulhatnak az előbbi klinikai kérdések megválaszolásához. A közelmúltban vizsgáltunk két Brooke-Spiegler szindrómában szenvedő – egy magyar és egy angolszász – családot, akik annak ellenére, hogy ugyanazon betegséget okozó mutációt (c.2806C> T, p.Arg936X) hordozták a cylindromatózis génen, fenotípusaikban szembetűnő különbségeket mutatnak. Teljes exom szekvenálással három feltételezett fenotípust módosító genetikai variánst azonosítottunk – az rs1053023 SNP, az rs1131877 SNP és az rs202122812 SNP –, melyek felelősek lehetnek a fenotípusbeli különbségekért a két család tünetes tagjai között. Továbbá egy Papillon-Lefevre szindrómában, valamint egy Haim-Munk szindrómában szenvedő pácienst is vizsgáltunk, akik az eltérő fenotípus ellenére ugyanazt a homozigóta nonszensz cathepszin C gén mutációt hordozzák (c.748C/T; p.Arg250X). Teljes exom szekvenálás két potenciális fenotípust módosító genetikai variánst azonosított az rs34608771 SNP-t és az rs55695858 SNP-t, melyek felelősek lehetnek a fenotípusbeli különbségekért a két páciens között. Vizsgálati eredményeink hangsúlyozzák a fenotípust módosító genetikai variánsok klinikai jelentőségét, melyek elősegíthetik az ugyanazon genotípussal asszociált fenotípus diverzitás megértését hozzájárulva ezzel a betegség prognosisának pontosabb felállításában.

**A C9orf72 repeat-expanzió asszociációja a neurodegenerációval magyar betegekben**

*Trombitás Barbara1, Grosz Zoltán1, Csabán Dóra1, Illés Anett 2, Báthori Kristóf1, Gál Anikó1, Molnár Mária Judit 1*

1Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete Semmelweis Egyetem, Budapest

2PentaCore Laboratórium Budapest

A *C9orf72* gén nem kódoló régiójában jelenlévő G4C2 hexanukleotid repeat expanziót GWAS vizsgálat alapján először amyotrophiás lateral sclerosisban (ALS) és frontotemporális demenciában (FTD) azonosították. Később más neurodegeneratív kórképekben is megfigyelték előfordulását, például parkinsonismusban vagy Huntington-szerű fenotípusban (HDP). Célunk, a *C9orf72* hexanukleotid repeat expanzió előfordulási frekvenciájának megállapítása intézetünk neurodegeneratív betegségben (korai kezdetű demencia, Parkinson kór (PD), ALS, Huntington-szerű chorea- HLC) szenvedők kohortjában.

Neurodegeneratív kohortunkban 770 betegnél (ALS n=409, demencia n=159, parkinsonismus n=159, HLC n=66) végeztük el a *C9orf72* hexanukleotid repeat-expanzió meghatározást repeat primed PCR módszerrel.

Eredmény: kóros hexanukleotid repeat expanziót (>30 repeat) 66 esetben, az esetek 8,57%-ban találtunk. A pozitív esetek száma az ALS betegcsoportban 8,5%, a demencia csoportban 5,6%, Huntington-szerű choreában 3%, a parkinsonismusban 2,2% volt.

Következtetés: eredményünk alapján a *C9orf72* repeat expansio több neurodegeneratív kórképpel asszociálhat, ami felveti annak lehetőségét, hogy ezek patomechanizmusában közös patofiziológiai lépések állnak.

**Korai kezdetű dementiák genetikai háttere**

*Csabán Dóra1, Illés Anett2, Tóth-Bencsik Renáta1, Pentelényi Klára1, Balicza Péter1, Molnár Viktor 1, Grosz Zoltán1, Gál Anikó 1, Kovács Tibor 3, Zádori Dénes4, Molnár Mária Judit 1*

1Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest

2PentaCore Laboratórium Budapest

3Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

4 Neurológiai Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged.

A korai dementiak (EOD) közül az Alzheimer-kór (AD) és a frontotemporális dementia (FTD) a leggyakoribb. Az egyéb neurodegeneratív betegségekhez is gyakran társul dementia, mint pl. amyotrophias lateral sclerosis (ALS), Parkinson-kór (PD) és prionbetegség.

Kutatásunk során 120 magyar (69 nő és 51 férfi; 48 familiáris és 72 sporadikus eset) beteget vizsgáltunk, akiknek korai indulású (tünetek megjelenésének ideje <65 év) dementiájuk indikálta a genetikai vizsgálatot. Az *APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT* géneket Sanger módszerrel szekvenáltuk, a *C9orf72* gén ’GGGGCC’ repeat expanzióját repeat-primed PCR-rel vizsgálatuk. Több esetben (N=38) új generációs szekvenálással targetált panel szekvenálás készült, teljes exom szekvenálásra 16 esetben került sor.

Vizsgálataink során 15%-ában detektáltunk monogénes eltérést a tünetek hátterében. Ezenfelül több esetben azonosítottunk káros variánst AD-re hajlamosító génekben, valamint korábban más neurodegeneratív kórképekkel asszociált génekben.

A széleskörű genetikai vizsgálat az esetek 23,3%-ában azonosította az EOD-s kohortban a tünetek genetikai etiológiáját. A monogénes formák mellett oligogénes öröklésmenetet is feltételezünk. Az átfogó NGS vizsgálatoknak köszönhetően számos olyan ritka variánst is azonosítottunk, melyek rizikófaktorként vehetnek részt a betegség kialakulásában.

**A TRPV6 gén mutációinak szerepe krónikus hasnyálmirigy-gyulladásban**

*Pesei Zsófia Gabriella1, Németh Balázs Csaba1, Takács Tamás1, Farkas Gyula Jr.2, Czakó László1,Hegyi Péter3, Hegyi Eszter3*

1Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinika, Szeged

2Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinika, Szeged

3Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

**Bevezetés:** Az idült hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásában szerepet játszik a pancreas ductális sejtek homeosztázisának megbomlása, melyet a CFTR és TRPV6 génekben felfedezhető genetikai eltérések is okozhatnak. A hasnyálmirigyben is kifejeződő epitheliális kalciumion szelektív csatornát kódoló TRPV6 (Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6) génben előforduló, a csatorna diszfunkcióját okozó mutációk egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint jelentős mértékben halmozódnak a fiatalkori, nem alkoholos krónikus pancreatitisben. Célkitűzésünk volt, hogy megvizsgáljuk a TRPV6 gén mutációinak előfordulását a magyar populációban.

 **Módszerek**: A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport Pankreász Regiszteréből 108 nem-alkoholos etiológiájú krónikus pancreatitisben szenvedő beteg, valamint 109 véradó kontroll DNS mintáit vizsgáltuk. Tanulmányunk során a TRPV6 gén 7, 8 és 11-es exonjait Sanger-szekvenálással elemeztük.

 **Eredmények**: A 11-es exonban található c.1512C>T (p.N504=) mutáció halmozódása a betegcsoportban szignifikáns különbséget mutatott a kontroll csoporthoz képest (OR: 2,05; p=0,027; 95% CI= 1,09-3,87). Az általunk talált intronikus (c.883-84C>T; c.1407-69C>T; c.1407-54G>A) variánsok mellett a szakirodalomban többségében nem szereplő csendes (c.927G>A (p.T309=); c.1200G>A (p.T400=) és aminosavcserével járó (c.926C>T (p.T309M); c.896T>A (p.L299Q) mutációk jelenléte nem mutatott halmozódást a betegcsoportban.

**Konklúzió:** A p.N504= variáns asszociációját a betegséggel további elemszám növelésével kívánjuk vizsgálni. A TRPV6 gén kiterjesztett genetikai vizsgálata szükséges ahhoz, hogy az allél- és genotípus-megoszlásokról megbízható eredményeket kapjunk az általunk vizsgált populációban.

**Az amiotrófiás laterálszklerózis genetikai rizikófaktorainak vizsgálata a magyar ALS betegek körében**

*Nagy Zsófia Flóra1, Pál Margit1, Salamon András2, Gloria Kafui Esi Zodanu1, Füstös Dalma1, Klivényi Péter2, Széll Márta1*

1 SZTE ÁOK Orvosi Genetika Intézet, Szeged

2 SZTE ÁOK Neurológiai Klinika, Szeged

Az amiotrófiás laterálszklerózis egy neurodegeneratív megbetegedés, mely mind az alsó- mind a felső motoneuronokat érinti. Az ALS genetikai háttere oligogénes, ismertek bizonyos gének, melyek mutációi bizonyosan ALS-hez vezetnek, valamint azonosítottak módosító tényezőket és genetikai rizikófaktorokat is. Jelen munkánk során 14 független, ALS genetikai rizikótényezőt vizsgáltunk a magyar betegpopulációban.

A vizsgálatba 183 magyar származású ALS beteg került bevonásra. AZ *ATXN1* és *ATXN2* vizsgálatához ismétlődéshossz meghatározást alkalmaztunk, míg az *SMN1* gén duplikációit multiplex ligáció függő próba amplifikáció segítségével vizsgáltuk. Újraelemeztünk korábbi teljes exom szekvenálási adatokat, és a variáns jelenlétét Sanger szekvenálással validáltuk.

Eredményeink alapján nem tudjuk megerősíteni a *CYLD* gén és az ALS kapcsolatát, valamint az *SMN1* gén duplikációnak vélhetően kóroki szerepét ALS-ben. Az *ATXN2* génben található intermedier hosszúságú CAG ismétlődések és az ALS között összefüggést azonosítottunk. Az *ANXA11* és a *GLT8D1* génben 1-1 releváns ismeretlen jelentőségű variánst azonosítottunk, a *TIA1* génben 4, korábban ALS-sel összefüggésbe hozott variánst detektáltunk. Az *MFSD8* génben egy trunkáló hatású, potenciálisan patogén variást azonosítottunk.

Eredményeinkkel hozzájárulunk az ALS genetikai hátterének feltérképezéséhez. Az ALS-ben szenvedő betegek genetikai alapú elkülönítése esszenciális az új terápiás lehetőségek sikeres klinikumbeli alkalmazásához.

NAP2 Projekt (Grant No. 2017-1.2.1-NKP-2017-00002).

A jelen közlemény alapjául szolgáló kutatást a Szegedi Tudós Akadémia programja támogatta az Innovációs és Technológiai Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával (FEIF/433-4/2020-ITM\_SZERZ).

**A *TEK* gén szerepének vizsgálata asztmában állatmodellen és három humán populációban**

*Gál Zsófia1, Gézsi András1, Szalai Csaba1,2*

1 Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet, Budapest

2 Heim Pál Gyermekkórház, Budapest

**Bevezetés**. A *TEK* gén által kódolt Tie2 egy tirozin kináz receptor, amely fontos szerepet játszik a vaszkuláris stabilitásban. Korábbi eredményeink alapján a *TEK* gén variációi és a Tie2 jelátviteli útvonal szerepét vizsgáltuk allergiában és asztmában.

**Anyag és módszer**. Felfedező populációban 113 SNP szerepét vizsgáltuk a két betegségben felnőtt és gyermek betegeken és kontrollokon, majd a kiválasztott 5 SNP szerepét vizsgáltuk további validáló populációkon. Összesen 1258 résztvevőt vontunk be a vizsgálatokba. A Tie2 jelátviteli útvonal szerepét asztma egérmodellen vizsgáltuk.

**Eredmények**. Az rs3824410 SNP súlyos asztmára mutatott csökkent kockázatot felnőtteken (p=0.009; OR=0.48), az rs622232 SNP asztmás fiúkban asszociált emelkedett kockázattal allergiás konjunktivitisz kialakulására, (p=0.004; OR=4.76), míg az rs7034505 lányokban asszociált emelkedett kockázattal konjunktivitiszre (p=0.012; OR=2.42). Asztma egérmodellben a vizsgált 10, Tie2 útvonalon levő génből 8 mutatott szignifikánsan eltérő expressziót a tüdőben a kontrollokhoz képest az allergiás légúti gyulladáshoz vezető folyamat valamelyik időpontján. A *Tek* gén és ligandjainak expressziója minden időpontban alacsonyabb volt, mint a kontrollokban.

**Következtetés**. Eredményeink alapján a Tie2 jelátviteli útvonal és a *TEK* gén variációi szerepet játszhatnak mind az asztma, mind az allergiás konjunktivitisz pathomechanizmusában. A *TEK* gén és a hozzá tartozó Tie2 jelátviteli útvonal potenciális terápiás célpont lehet ezekben a betegségekben.

**Metagenomikai megközelítés az infertilitás potenciális oki hátterének vizsgálatára**

*Illés Anett1,2, Árvai Kristóf1,2, Merő Balázs1,2, Készné Fodor Lili1,2, Kósa János1,2*

1 PentaCore Laboratórium, Budapest

2 Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Az újgenerációs szekvenálás (NGS) fejlődésének köszönhetően a rejtett mikrobiális diverzitás egész sokaságát azonosították korábban sterilnek hitt szervek esetében. A metagenomikai elemzés során a bakteriális 16S rRNS gén szekvenálását használjuk a mikrobiom profil meghatározására. A női alsó nemi traktus bakteriális közössége elég jól ismert, azonban a sokáig sterilnek hitt felső nemi traktus feltérképezése csak az elmúlt években vált lehetővé.

Az endometriális mikrobiom befolyásolhatja az infertilitással küzdő betegek reproduktív potenciálját, és a mikrobiális diszbiózis korrigálása a siker-ráta növekedéséhez vezethet. Azoknál a nőknél, akiknek az endometriális mikrobiom profiljában a Lactobacillus genusok aránya kevesebb, mint 90%, nagyobb valószínűséggel jelentkezik rossz reprodukciós kimenetel, például ismétlődő implantációs zavar (RIF) vagy ismétlődő vetélés (RPL).

A nőgyógyászati patológiák közül a krónikus endometritisz (CE) nagyon gyakori a meddőséggel érintett betegeknél (12-46%). Nagy valószínűséggel a CE-hez kapcsolható baktériumok jelenléte az endometrium nyálkahártyájának tartós gyulladását okozza, amely befolyásolja az embrió beültetés sikerét. Ez nagyon fontos, mivel a CE sok esetben tünetmentes, viszont szerepet játszhat a RIF vagy RPL kialakulásában.

Tanulmányunkban Magyarországon elsőként vizsgáltuk infertilitási problémákkal küzdő nők endometriális mikrobiom összetételét. Az elemzése során három csoportot határoztunk meg: normál (n=78), enyhén diszbiotikus (n=15) vagy diszbiotikus mikrobiom profil (n=36). A genus szintű taxonómiai értékelést 147 páciens esetében végeztük el, amely során a diszbiotikus profilú csoportban a *Lactobacillus sp.* (<80%) után a leggyakoribb genus a *Gardnerella* (9,3%), míg a *Streptococcus*, *Prevotella*, *Acinetobacter* és *Staphylococcus* genusok 4,5%-nál nagyobb gyakoriságúak. Ezek a genusok összefügghetnek az infertilitással, RIF-vel, RPL-vel és CE-vel is.

A klinikai gyakorlatban nagy az érdeklődés és igény az endometrium diszfunkcióinak felderítésére és javítására a méh diszbiózisának kezelése és a meddőségi kezelés eredményeinek javítása érdekében anti-, pro- és prebiotikumok segítségével. Mivel az endometriális mikrobiommal kapcsolatos tudásunk hétről hétre bővül, ezért különösen fontos a kiterjedt endometriális mikrobiom vizsgálat, ugyanis így kaphatjuk a legátfogóbb képet a méh aktuális mikrobiális közösségéről és a meddőség potenciális kóroki hátteréről.

**Többszörös patogén találatok in silico génpanel elemzések során: esetbemutatás**

*Merő Balázs1,2, Árvai Kristóf1,2, Kárteszi Judit3, Illés Anett1,2, Kósa János1,2*

1 PentaCore Laboratórium, Budapest

2 Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

3 Zala Megyei Szent Rafael Kórház Genetikai Osztály, Zalaegerszeg

Az újgenerációs szekvenálás (NGS) költséghatékonyságának köszönhetően, ma már labortechnikailag racionálisabb a teljes kódoló genom vizsgálatát végezni, mint egyedi megoldást találni minden klinikai kérdésre. A genetikai betegségek zöme igen ritka előfordulású a teljes népesség körében, ezért indokolt egy „*one size fits all*” megközelítés kialakítása. További előnye egy ilyen megoldásnak, hogy képes lekövetni a klinikumot, nincs szükség második genetikai tesztre, ha az első nem ad megfelelő találatot, vagy a tünetek is megváltoznak az idő múltával.

A bemutatott esetben a pácienst cardiomiopathiával és aritmiával diagnosztizálták, édesapjához hasonlóan. Az in silico kardiológiai génpanel elemzése során az ACTC1 gén domináns mutációja került azonosításra, mellette a NEBL gén szintén domináns korai stop mutációja igazolódott. Mindkét mutáció kimutatható volt a beteg édesapjából is, aki szintén érintett a betegségben.

Néhány hónappal később klinikai jelzés érkezett, a körültekintő neurológiai vizsgálatok malignus migráló parciális epilepsziát (MMPSI) diagnosztizálták, melynek a genetikai oka terápiát befolyásoló hatású. Mivel a teljes kódoló genom variációs adata rendelkezésre állt, így az újabb in silico génpanel elemzés néhány óra alatt lezajlott és az SCN1A gén érintettségét mutatta, melynek *de novo* eredetét később szintén igazoltuk.

Az eset jól demonstrálja annak a jelentőségét, ha a rendelkezésre álló széleskörű genetikai adatokhoz való gyors hozzáférésre van szükség, a felmerülő újabb tünetek figyelmebevételével.

***Népvándorláskori Kárpát-medencei népességek populáció-genomikai elemzése***

*Maróti Zoltán1,3, Török Tibor2,3, Schütz Oszkár2, Neparáczki Endre2,3, Kovács Bence3, Varga Gergely István3, Maár Kitti2, Tihanyi Balázs3, Nyerki Emil1, Nagy István4, Raskó István5*

1, SZTE Gyermekgyógyászati Klinika

2, SZTE Genetikai Tanszék

3, MKI Archeogenetikai Kutatóközpont

4, SeqOmics Kft.

5, ELKH SZBK Genetikai Intézet

**Bevezetés:**

A teljes genom szintű archeogenetikai vizsgálatok lehetővé teszik az ősi népességek rokonsági viszonyainak legnagyobb felbontású vizsgálatát, azok leszármazási vizsonyainak, vándorlásainak, keveredésük mértékének azonosítását, és ezen keresztül a Föld benépesedésének rekonstruálását. A Kárpát-medence eddig kizárólag történeti, nyelvészeti és régészeti módszerekkel vizsgált őstörténete ezért napjainkba genetikai eszközökkel is kiegészül, ami választ adhat néhány máig nyitott kérdésre, így segítheti múltunk pontosabb feltárását. Jelen vizsgálattal a népvándorláskori népesség összetételét, és az elkülöníthető genom elemek származását vizsgáltuk, különös tekintettel az avar kori és honfoglalás kori bevándorlók eredetére.

**Anyag-Módszer:**

Összesen 273 teljes genomot szekvenáltunk, 9-et a Hun korból, 147-et az Avar korból, 117-et pedig a Honfoglalás korból. Az archaikus genomokat 2-szeres átlagos lefedettséggel szekvenáltuk Illumina NovaSeq platformon. A szekvenciák illesztését az archaikus DNS-re optimalizált algoritmusokkal végeztük. A mintáinkat 179 mai eurázsaiai populációból származó 1397 genomhoz, valamint több mint 2000 archaikus eurázsiai genomhoz hasonlítottuk a szakirodalomban szokásos alábbi populáció-genomikai algoritmusok segítségével. PCAngsd programmal azonosítottuk a közvetlen rokonokat. Saját genomjainkat a több mint 3000 közölt genommal összevonva, azokat főkomponens analízissel valamint unsupervised ADMIXTURE analízissel hasonlóság szerint csoportotosítottuk. A genom távolságok hierarchikus klaszterezésével tovább finomítottuk a minták csoportosítását. Outgroup f3-statisztikával azonosítottuk a mintáinkhoz legközelebbi evolúciós távolságot mutató genomokat. Admixture f3 statisztikával azonosítottuk a vizsgált genomok legvalószínűbb ősi keveredési forrásait. qpAdm analízissel finomabb felbontással határoztuk meg a vizsgált genomok közvetlen keveredési forrásait,valamint a keveredés arányát. F4-statisztikával mutattuk ki, hogy a vizsgált populációt ért főbb genetikai hatások milyen egyénenkénti különbségeket mutatnak.

**Eredmények:**

Mindhárom vizsgált korszak anyagában többségben voltak az ősi európai genom komponenseket tartalmazó egyének. Emellett az avar és honfoglalás kori minták kb egyharmada egy jellegzetes európai-ázsiai cline-ba (keveredési zónába) esett, és az avar cline néhány minta kivételével elkülönült a honfoglaló cline-tól, ami a kétféle népesség eltérő eredetére utalt. A keveredési zóna ázsiai végén mindkét korszkból azonosítottunk két 12 személyből álló egyöntetű genommal rendelkező populációt, akik régészetileg az elit rétegekhez tartoztak, és akik a bevándorlók európai keveredéstől mentes képviselőinek tekinthetők. A keveredési zóna többi tagja túlnyomórészt a bevándorlók és a helyi népesség friss keverékének bizonyult. Az avar elit genomja egyértelműen több ezer éves neolitikumi mongóliai mintákkal mutatott legnagyobb hasonlóságot, és azokat szinte változatlanul megőrizte, kevesebb mint 10%-os bronzkori-vaskori sztyeppei elemekkel ötvöződve. A honfoglaló elit genomja leginkább vaskori ázsiai szkítákéhoz hasonlított, de az outgroup f3 statisztika a ma élő mansikkal mutatott legközelebbi evolúciós rokonságot. A finom felbontású qpAdm elemzés kimutatta, hogy a honfoglaló elit 30-50%-ban mansi ősökre vezethető vissza, melyre a vaskortól mintegy 30-40% szarmata réteg, valamit további 20-30% ázsiai szkítákhoz-ázsiai hunokhoz köthető népesség keveredett.

**Következtetés:**

A vizsgált népvándorláskori genomok túlnyomó többsége a Kárpát-medence korábbi helyben lakó alapnépességét képviselte. Meglepő módon ez az alapnépesség még a Honfoglalás korban is igen heterogén volt, még el tudtunk kölöníteni az újkőkori, bronzkori, és vaskori rétegeket eltérő arányban hordozó csoportokat, melyeket a népvándorlás kori keleti hullámok csak viszonylag csekély mértékben rétegeztek felül. Az avar elit a mai Mongólia területéről érkezett, a honfoglaló elit pedig az Urál és Altáj között elterülő erdőssteppe-steppe zónából.

**Korai megjelenésű krónikus vesebetegség genetikai háttere – klinikai exom szekvenálás**

*Bereczki Csaba1, Jakab Dániel1, Iványi Béla2, Raskó István1, Maróti Zoltán1, Kalmár Tibor1*

1SZTE SZAKK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

2 SZTE SZAKK Patológiai Intézet

**Bevezetés:** A gyermekkorban kialakuló krónikus vesebetegség (KVB) okai alapjaiban különböznek a felnőttkoriban manifesztálódó formáktól. Csecsemő- gyermekkorban a KVB leggyakoribb okai (70-75%): a vese és a húgyutak veleszületett eltérései (CAKUT), a nefrózis szindróma szteroidra nem reagáló formái (SRNS), a krónikus glomerulonefritisz/glomerulopátia (CGN), valamint a vese cisztás betegségei/ciliopátiák (CVB/CP), Összeségében klinikai exom szekvenálással (CES) több mint 200 gén monogénes hibája mutatható ki KVB1-5-ben. Új betegség okozó génmutációk keresésére a teljes exom szekvenálás (WES) használható.

**Anyag és módszer:** A CES olyan NGS alapú gén panel vizsgálat, amelyek az exom specifikus, betegségekkel ismerten összefüggő régióit célozzák megnagy analitikai érzékenységgel és specifitással. Az általunk használtpanelek 4811/6704 gén egyidejű szekvencia-szintű vizsgálatát teszik lehetővé, ami a teljes exomunk 1/4-1/3-a. Az SZTE Gyermekklinikán 2010-2021 között gondozott 41 KVB beteg (KVB5: 30, KVB2-4: 11) (életkor 0.1-17 év) vizsgálata történt.

**Eredmények:** CES eredményessége 19/41(46%). A KVB alcsoportjaira bontva: CAKUT: 2/8 (25%), SRSN: 1/5 (20%), CGN: 4/6 (66%), CVB/CP: 7/9 (77%), Tubulopátia: 4/5 (80%), Ismeretlen etiológia: 1/8 (12,5%).

**Következtetések:** CES**/**WES a korai megjelenésű KVB-ben a segít a betegséget okozó génmutációk és a genotípus-fenotípus azonosításban, valamint alapvető a megfelelő vesepótló terápia tervezésében.

**Genetikai vizsgálat szerepe a primer tubulopathiak diagnózisában**

*Jakab Dániel, Kalmár Tibor, Maróti Zoltán, Bereczki Csaba*

SZTE SZAKK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

**Bevezetés:**

A vesében glomerulusaiban képződő filtártum a tubularis rendszeren áthaladva összetett transzport mechanizmusok eredményeként válik vizeletté. A vizelet és a primer filtrátum volumenében és kémiai összetételében lényegesen különbözik egymástól. A primer filtrátum és a vizelet között létrejövő differencia szükséges a homoesztázis (pH, volumen háztartás, elektrolit háztartás) fenntartásához és a vérnyomás szabályozásához. A tubularis rendszer négy szakaszra osztható: proximalis tubulus, Henle kacs, distalis kanyarulatos csatorna, gyűjtő csatorna. Az egyes szakszok szerepe a filtrátum finomításában eltérő, lokálisan kifejeződő ioncsatornák és transzport molekulák miatt. A tubularis rendszer megbetegedései öröklött (primer) és szerzett formákra osztható. A szerzett tubulopathiakkal szemben az öröklött tubulopathiak extrarenalis tünetekkel járhatnak. A primer tubulus betegségek hátterében ezidáig több mint 50 gént azonosítottak. Az egyes transzport folyamatok károsodása klinikailag jól fenotipizálható. Azonban hasonló vérkémia és vizelet kémiai eltéréseket egy betegség több alcsoportja is okozhat, illetve eltérő transzport folyamatok is megjelenhet hasonló klinikai képben, így a genetikai vizsgálatnak fontos szerepe van a diagnosztikában.

**Anyag és módszer:**

Klinikai exom szekvenálás: olyan NGS alapú gén panel vizsgálat, amelyek az
exom specifikus, betegségekkel ismerten összefüggő régióit célozzák meg
nagy analitikai érzékenységgel és specificitással. Az általunk használt
panelek 4811/ 6704 gén egyidejű szekvencia-szintű vizsgálatát teszik
lehetővé, ami a teljes exomunk 1/4-1/3-a.

**Következtetés:**

Antenatalisan elvégzett genetikai vizsgálattal megelőzhető, illetve hatékonyan kezelhető a szuszpect magzat perinatalis életénben bekövetkező életet veszélyeztető állapot (volumenhiány, súlyos elektrolit zavar). Későbbi életkorban a genetikai vizsgálatnak fontos szerepe van az irány diagnózis megerősítésében, prognózis megállapításában, továbbá segíthet a terápia optimalizálásában is.

**Ritka genetikai betegségek vizsgálata exom szekvenálással a Debreceni Egyetemen**

*Szűcs Zsuzsanna1, Bessenyei Beáta1, Koczok Katalin1, Madar László1, Nagy Orsolya1, Csorba Gabriella1, Szakszon Katalin2, Pfliegler György3, Balogh István1*

1Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

2Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

3Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

**Bevezetés.** Az újgenerációs szekvenálási (NGS) technológiák a ritka betegségek genetikai analízise területén teljes paradigmaváltással jártak. Egyik gyakori felhasználási területük az exom szekvenálás: a teljes exom szekvenálás (WES) esetén a vizsgált gének száma körülbelül 20.000-re tehető.

**Anyag és módszer.** 2019. május óta majdnem 300 mintán végeztünk WES analízist a Debreceni Egyetem Klinikai Genetikai Tanszékén, a beérkező mintaszám évről-évre egyre növekszik. A szekvenálást megelőző könyvtárkészítéshez az Illumina, Twist Bioscience és MGI gyártók kitjeit használtuk, a szekvenálás Illumina MiSeq vagy NextSeq, illetve MGI DNBSEQ-G400 szekvenáló készülékeken történt. A nyers adatok feldolgozásához a NextGENe (Softgenetics) szoftvert használtuk, a variánsok klasszifikációjához pedig számos adatbázist (Human Gene Mutation Database Professional, ClinVar, gnomAD) és online algoritmusokat alkalmaztunk (MutationTaster, PolyPhen-2 stb.). A detektált variánsok konfirmációja Sanger szekvenálással történt. A WES adatokat az ACMG panel ajánlásainak megfelelően is értékeltük.

**Eredmények.** Az elvégzett 199 WES adatainak elemzése alapján a laboratórium diagnosztikai hatékonysága 47% (94 pozitív lelet). A vizsgált betegek fenotípusa rendkívül változatos volt (pl. értelmi elmaradottság, epilepszia, izomgyengeség, immundeficiencia stb). A pozitív esetek közül 6 esetben azonosítottunk patogén mutációt kollagén kódoló génben (*COL gének*), 4 esetben kálium-csatorna kódoló génben (*KCN gének*), 2 orofaciodigitalis szindrómás beteg (*CPLANE1* és *OFD1* gének) és 14 primer immunhiányos beteg esetében sikerült felállítani a molekuláris genetikai diagnózist. 6 beteg esetében volt másodlagos találat (*BRCA1, BRCA2, KCNH2, LDLR, LMNA, PCSK9* gének).

**Következtetés.** A genetikai eredménnyel is alátámasztott helyes diagnózis a diagnosztikai értéken túl hozzájárulhat a terápiás döntésekhez, lehetőséget teremt a vér szerinti rokonok célzott vizsgálatára és ezáltal tünetmentes családtagok vagy hordozók azonosítására, illetve későbbi családtervezés esetén a prenatális diagnosztika lehetőségét is felkínálja. A másodlagos találatok az adott betegség incidenciájának csökkentése mellett egyéni szinten nagy egészségnyereséggel is járnak.

**Teljes exom szekvenálással és NGS panelekkel szerzett tapasztalataink a ritka betegségek diagnosztikájában**

*Bene Judit1, Till Ágnes1, Zsigmond Anna1, Gyenesei Attila2, Hadzsiev Kinga1*

1Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

2PTE Szentágothai János Kutatóközpont Bioinformatika Kutatócsoport, Pécs

**Bevezetés**

A ritka betegségek diagnosztizálása és a betegségek patomechanizmusának kutatása mindig is nagy kihívást jelentett. A korábbi technológiák alkalmazásával magas diagnosztikus ráta igazán csak a jól meghatározott klinikai tünetekkel járó genetikai betegségek, szindrómák esetén volt várható. A klinikai diagnózis felállításában sokszor nehézséget jelent, hogy számos betegség esetében bizonyos tünetek csak az életkor előre haladtával jelennek meg. Továbbá, nagyon sok ritka betegség rendkívül nagy klinikai variabilitást mutat, előfordul, hogy egy adott mutáció még egy családon belül is eltérő fenotípussal manifesztálódik. Ilyen esetekben egy-egy gén célzott vizsgálata érthető módon csak kis diagnosztikus rátával végezhető. Habár ma még csak kevés ritka betegségben van terápiás lehetőség, azonban a pontos diagnózis minél korábbi felállítása a betegség prognózisa, a kezelési stratégia kialakítása és az ismétlődési kockázat meghatározása szempontjából kiemelkedő fontosságú. Az új-generációs szekvenáláson (NGS) alapuló technológiák, mint az NGS panel vagy teljes exom szekvenálás (WES) új perspektívát nyitottak a ritka betegségek kutatásában, diagnosztikájában. Az NGS adatok elemzése, valamint az ismeretlen klinikai szignifikanciájú variánsok interpretálása és a véletlenszerűen felfedezett ún. másodlagos szekvencia variánsok menedzselése új kihívások elé állítja a szakmát.

**Anyag és módszer**

Előadásunkban az elmúlt két év során szerzett tapasztalatainkat szeretnénk bemutatni. 2019-2021 között a Genetikai Tanácsadónkban megfordult betegek közül 386 esetében került sor új-generációs szekvenáláson alapuló diagnosztikai vizsgálat indikálására. Ebből 260 beteg vizsgálata külföldi laboratóriumban történt: 157 esetben NGS panel és 103 esetben WES vizsgálat. A 157 beteg NGS panel vizsgálata 56 különböző NGS panel vizsgálatot foglalt magába. Az általunk kidolgozott három NGS panellel 88 beteg vizsgálatát végeztük el, míg 38 beteg esetében WES vizsgálatot az SZKK Genomikai és Bioinformatika Core Facility-vel és kutatócsoporttal közös kollaborációban készítettünk.

**Eredmények**

A 386 beteg vizsgálata során 222 esetben született diagnózis (közel 60%-os diagnosztikus ráta). A külföldi laboratóriumban végzett NGS panel vizsgálatok 45 %-a (71/157) azonosított kóroki eltérést, a 86 negatív eredmény esetében 52 esetben kiegészítő WES vizsgálatra került sor, amely során további 17 betegnél született diagnózis. Továbbá 3 kandidáns gén került megállapításra.

A saját NGS panel vizsgálatunk diagnosztikus rátája 47 %-os (41/88) volt, a WES vizsgálataink 55 %-os (21/38) pozitivitást mutattak. Az általunk végzett WES vizsgálatok során azonosított kóroki eltérések több mint fele (11/21) a szakirodalomban eddig nem ismert új mutáció.

**Következtetés**

Az NGS technológiák és azon belül is a WES diagnosztikai hatékonyságára igen eltérő adatok állnak rendelkezésre a szakirodalomban. Egyes tanulmányok szerint 25% körüli az előzetes klinikai fenotipizáláson át nem esett betegek körében, több más tanulmány szerint azonban betegcsoporttól függően elérheti akár a 40%-ot. Az EURORDIS tanulmány szerint a ritka betegek 25%-a 5-30 évet vár a diagnózisra és ezalatt 40%-ukat félrediagnosztizálják. Az új-generációs szekvenálási technikák, mint az NGS panel vagy WES, hatékony eszközei lehetnek a korai diagnózis felállításának és a diagnosztikai útvesztők lerövidítésének. Ezen módszerek hazai finanszírozása azonban csak részben megoldott, saját adatainkkal alátámasztva a közel 60 %-os diagnosztikus ráta alapján ennek rendezését feltétlenül szükségesnek látjuk.

**Korai petefészek-kimerülés genetikai hátterének vizsgálata újgenerációs szekvenálással**

*Beke Artúr1, Illés Anett2; Árvai Kristóf2, Kósa János2,3*

1 Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

2 Pentacore Laboratórium, 3 Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onklógiai Klinika, Budapest

**Bevezetés:** A korai petefészek-kimerülés (POI/POF) korunk meddőségi eseteinek egyre nagyobb hányadáért tehető felelőssé, mivel prevalenciáját jelentős mértékben befolyásolja az egyre kitolódó gyermekvállalási életkor is. A betegségcsoport erős fenotípusos varianciát mutat egy rendkívül heterogén genetikai etiológiával társulva köszönhetően a humán folliculogenesis megfelelő működéséért felelős komplex hálózati szabályozás miatt. A tüneteket genetikai defektusok, autoimmun betegségek, iatrogén faktorok, virális fertőzések vagy különböző toxinok is okozhatják. A genetikai defektusok közül a kromoszómális rendellenességek és a monogénes hibák mellett ma már egyre több esetben azonosítanak többgénes kölcsönhatásokat és eltérő asszociációs fokú kockázati variánsokat a betegség feltételezhető genetikai hétterében. Továbbá az eddig leírt gének és azonosított variánsaik is nagyon eltérő mértékben kapcsolódhatnak a leírt fenotípushoz. Sajnálatos módon az eddigi vizsgálati megközelítések bővülése ellenére az esetek nagy része továbbra is megoldatlan marad.

**Anyag és módszer:** Vizsgálatunk során 48, klinikailag igazolt POI/POF páciens molekuláris genetikai vizsgálatát végeztük egy általunk tervezett újgenerációs célzott panelszekvenálással. Előszűrésként minden páciens esetében elvégeztük a hagyományos kariotipizálás (G-sávozást), továbbá vizsgáltuk az FMR1 gén trinukleotid ismétlődő szakaszát.

**Eredmények:** A genetikai elemzés során az általunk vizsgált kohortban 14 genetikai variánst azonosítottunk 10 POI/POF kapcsolt génben. Az azonosított variánsok különböző mértékben járulhatnak hozzá a vizsgált fenotípus kialakulásához. A kohortban több beteg esetében azonosítottunk együttesen elforduló variánsokat különböző génekben. A feltételezhető genetikai ok a kohort 27,1%-ában volt azonosítható az általunk alkalmazott génpanellel. A többi betegben az alkalmazott módszerrel nem tudtuk a genetikai hátteret igazolni.

**Következtetések:** Az újgenerációs szekvenálással fokozható a POI/POF betegek genetikai hátterének azonosítása, azonban fontos hangsúlyozni, hogy az összetett genetikai háttér miatt célszerű nagyobb génpanelekkel vagy teljes exom szekvenállással vizsgálni az érintett pácienseket. A molekuláris etiológia mélyebb megértése lehetővé teszi számunkra, hogy növeljük a betegséggel kapcsolatos ismereteket, javítsuk a megelőzéssel vagy a kezeléssel kapcsolatos döntéseket, és segítsük a genetikai tanácsadást elkerülve a jövőbeli társbetegségek megjelenését.

**A dystrophin gén mutációk epidemiológiája a magyar populációban**

1 *Udvari Szabolcs1, Andó Szilvia2, Bessenyei Beáta2, Pikó Henriett3, Koczok Katalin2,Gál Anikó1,Karcagi Veronika4, Balogh István2,Molnár Mária Judit1.*

1Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest, 2Debreceni Egyetem, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen, 3PentaCore Laboratórium, Budapest, 4Istenhegyi Géndiagnosztikai Központ, Budapest

A dystrophin gén mutációi okozzák a Duchenne (DMD) és Becker izomdystrophiát (BMD). Ezeknek a betegségeknek a genetikai diagnosztikája több, mint 30 éves múltra tekint vissza. A dystrophinopathiákban egyes mutáció specifikus terápiák már részei a klinikai gyakorlatnak, igy különösen fontos a betegséget okozó mutációk és az ahhoz kapcsolódó fenotípusok ismerete a magyar populációban.

Előadásunkban a dystrophin gén diagnosztikai vizsgálatainak eredményeit tervezzük bemutatni. Az adatok a Debreceni Egyetem, a Semmelweis Egyetem és az egykori Országos Közegészségügyi intézetben talált dystrophin gén mutációkat összegzi és hasonlítja össze a nemzetközi irodalomban publikált adatokkal.

Alkalmazott módszerek: eleinte Multiplex PCR-rel, majd MLPA módszerrel történt a mutáció azonosítása. Az elmúlt 3 évben az NGS technológia lehetővé tette a teljes dystrophin gén szevenálást is.

Eredmény: A budapesti diagnosztikai laborokban 215 pozitív diagnózis született, a Debreceni Egyetemen 150 dystrophinopathia igazolódott. A deléciók/duplikációk és pontmutációk aránya hasonló volt a nemzetközi arányokhoz. A fenotípus elemzés kapcsán az izomdystrophia mellett gyakori volt az autizmus spektrum betegség és az obsessiv-compulsiv tünetek társulása. A tünetes hordozók száma kohortunkban 4 volt. 16 esetben testvérpár adódott pozitívnak.

Konklúzió: a dystrophin gén mutációs spektrumának ismerete nagyon fontos a mutáció specifikus kezelések korszakában, hiszen ezen számok segítségével jól becsülhető azon betegek száma, akik számára már most profitálhatnak az innovatív kezelésekből illetve azoké, akik a nem mutációs specifikus új kezelési módokra várnak. Ezek az adatok nem csak klinikusok, hanem kezeléseket finanszírozó számára is fontosak a jövő ritka betegség kasszájának tervezése során.

**A ritka betegség regiszterek, biobankok jelentősége a klinikai kutatásban**

*Borsos Beáta1,* Csáky-Szunyogh Melinda2*, Molnár Viktor1, Molnár Mária Judit1*

1Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest

2Nemzeti Népegészségügyi Központ

A precíziós orvoslás egyik legfontosabb alappillére az egészségügyi „big data”. Ahhoz, hogy megfelelő minőségben és mennyiségben álljanak az egészségügyi adatok rendelkezésre, a betegség regiszterek és biobankok kiemelt szerepet kapnak. Magyarországon a gyakran genetikai rendellenesség következtében kialakuló fejlődési rendellenességek regisztere a Veleszületett Rendellenességek Országos Felügyelete és Nyilvántartása (VRONY) több mint 50 éve gyűjti az adatokat. Jelenleg az eVRONY online bejelentést tesz lehetővé. A VRONY 2021-ben kiegészült a Ritka Betegségek Regiszterével. Minden ritka beteg ellátó szakértői központ megkezdte adatszolgáltatását az ellátott ritka betegekről. Ugyanebben az évben a nemzetközi European Reference Network-ök (ERNs) is elindították a regiszter építő tevékenységüket. A pilot fázis végéhez közeledünk, az egyes tagokra vonatkozó kötelező adatszolgáltatás 2021 év végén tervezett. A hazai ritka betegség specifikus biobankjaink is egyre gazdagabbak. A klinikai adatok mellé legtöbb esetben széles genomi adatok, mint WES vagy nagy NGS panel adatok társulnak. A hazai Ritka Betegség Szakértői Központok közül négy belépett a BBMRI Magyar Nemzeti Csomópontjába, mely 2021 júniusában lett Európa legnagyobb biobank hálózatának része.

Az előadás bemutatja, hogy milyen a jó betegségregiszter és biobank, valamint milyen adatok gyűjtése szükséges ahhoz, hogy a transzlációs és klinikai kutatásokat is kiszolgálják adatbázisaink. Emellett áttekintjük, hogy hogyan elemezhetők a jól strukturált adatok a különféle statisztikai módszerek segítségével, ami a kutatás támogatása mellett az optimális terápiás protokollok kialakítását is segítheti.

**Mesterséges intelligencia algoritmusokkal és elfogadott genetikai vizsgálattal becsült egyéni terápiás válaszkészség összehasonlítása emlőrákban**

Vas Nikoletta1, Győrffy Balázs1

*1Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bioinformatika Tanszék*

**Bevezetés.** A szisztémás citotoxikus terápia várható hasznának egyéni előrejelzése a terápiás döntést segítő eszköz lehet, azonban jelenleg nem áll rendelkezésre minden beteg számára a személyre szabott terápia kiválasztását támogató vizsgálat. Célunk egy, a klinikai gyakorlatban széleskörűen alkalmazható, egyéni túlélést és terápiás válaszkészséget előrejelző, validált modell létrehozása.

**Anyag és módszer.** Különböző nemzetközi regiszterek (TCGA – The Cancer Genomic Atlas, Pan-Cancer Clinical Data Resource, SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), nagy esetszámú klinikai tanulmányok (METABRIC, IMPACT) közétett adatait, valamint a GSE96058 azonosítóval jegyzett adathalmazt használtuk fel. A klinikai paraméterek eloszlási mintázatát k-közép klaszteranalízis módszerrel vizsgáltuk, és az adjuváns kemoterápia túlélésre gyakorolt hatására optimalizáltuk. Az egyéni túléléselőrejelzést egy a vizsgált esethez klinikailag leghasonlóbb eseteken tanított multi-task logisztikus regresszión alapuló modell végzi. A hasonló esetek kiválasztása gépi tanulás SVM osztályozóval történik. A csoportszintű túléléselemzést Kaplan-Meier módszerrel végeztük, a szignifikanciát log-rank teszttel számoltuk. Az egyéni túléléselőrejelző modell diszkriminatív képességét a C-index számításával, kalibrációját 1-kalibrációval validáltuk, utóbbi esetében a szignifikancia számítása Hosmer-Lemeshow teszttel történt. Az adjuváns kemoterápia szempontjából prediktív értékű genetikai vizsgálati eredményként az OncotypeDX teszt Recurrence Score (RS) értékét vettük figyelembe, melyet génchippel meghatározott expressziós értékek alapján számítottunk az eredeti képlet szerint.

**Eredmények.** A teljes adatbázisban 354 172 emlőrák eset klinikai adatait összesítettük és használtuk fel a klaszteranalízisben. A túléléselemzéshez minden szükséges követési és terápiás adat 51 206 esetben volt elérhető. Tizenkettő, jellegzetes kimenetelt és terápiás választ mutató csoportot azonosítottunk. Az új esetek osztályozása ezek valamelyikébe legalább 97,73% pontossággal történik. A C-index értéke az 0.7688 és 0.7570 az öt, illetve a tíz éves teljes túlélésre. A modell a számított p-értékek alapján a diagnózistól számítva 2-6 évre jól kalibrált, az 5-éves teljes túlélést 1,81%-kal becsüli felül. Validációs vizsgálataink eredményei alapján a modell teljesítménye egyenletes az olyan alcsoportokban is, amelyek esetében a jelenleg elérhető bioinformatikai előrejelzések pontossága nem megbízható. Az ösztrogénreceptor-pozitív, HER2-negatív, negatív nyirokcsomó-státuszú betegek csoportjában a modell által előrejelzett egyéni túlélési valószínűség legalább 5%-os növekedése kombinált kezelés esetére a hormonterápiához képest 98,41%-os specificitással legalább 16 RS-értékkel társul. A pozitív prediktív érték 94,41%. A vizsgálat alacsony szenzitivitású, így a kemoterápiától várható becsült haszon alapján a jelenleg rendelkezésünkre álló adatokból biztonsággal nem különíthetők el azon betegek, akik számára a szisztémás citotoxikus terápia alkalmazása nem jár a kimenetel javulásával.

**Következtetés.** Az általunk létrehozott modell alkalmazható az emlőrákos betegek várható túlélésének előrejelzésére. A különböző terápiás lehetések esetére készült predikció alapján a kezelések várható haszna következtethető.

Melyik a kanonikus transzkriptum? Egy klinikailag fontos kérdés állatmodellen való vizsgálataKeszthelyi Tália Magdolna 1,2 , Légrádi Regina 1,2, Köles Tímea 1,2, Minya Patrícia 1,2, Pálya Dóra 1,2, Tory Kálmán 1,2

1. MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Budapest,

2. 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés: Adott gén több transzkriptuma közül vajon melyik/melyek a biológiailag aktív/ak? Melyiket tekintjük kanonikusnak? Az Ensembl, az UniProt/SwissProt és NCBI definíciói sem egyértelműek. Az amerikai irányelv szerint a null mutációt akkor tarthatjuk patogénnek, ha az ismerten biológiailag aktív transzkriptumo(ka)t érint, ha az utolsó 3’ vég felé eső ismert patogén mutációtól upstream irányban helyezkedik el, és ha olyan exonban található, amiben már korábban is leírtak patogén variánst. A kanonikus transzkriptum azonosítása tehát közvetlen klinikai jelentőséggel bír.

Munkacsoportunk a podocin interallélikus interakcióinak *in vivo C. elegans* modelljének létrehozásán dolgozik, a podocin variáns párok patogenitásának tanulmányozása céljából. Ehhez a féreg homológ génjének (*mec-2*) transzkriptumait kellett feltérképeznünk.

Anyagok és módszerek: Expressziós vektorokat a NEB HiFi DNA Assembly kit segítségével hoztunk létre, a különböző MEC-2 izoformákat a *mec-2* saját promotere alatt fejeztettük ki, és a *cbr-unc* gént, mint szelekciós markert alkalmaztuk. Kettős mutáns féregtörzseket keresztezéssel hoztunk létre (*unc-119* és *mec-2*). Az extrakromoszómális expresszió okozta mennyiségi különbségek elkerülése érdekében MosSci (Mos1-mediated Single Copy Insertion) technikát alkalmaztunk a genomi integráció elősegítésére. A vektorokat a férgekbe génpuska segítségével juttattuk be. A finomérintés reakciót vaktesztben macskabajusz segítségével vizsgáltuk. Az RNS expressziót és mennyiségeket kvalitatív és kvantitatív PCR segítségével határoztuk meg, a férgekből történt totál RNS izolálás után.

Eredmények: A féregben a MEC-2 fehérje a finomérintésre adott válaszreakcióért felelős, a null mutáns féregtörzsek nem reagálnak a finomérintésre. A null mutáns féregtörzseket sikeresen transzformáltuk a korábban kanonikusként leírt MEC-2A izoformát kódoló vektorokkal. Miután nem tapasztaltunk finomérintés reakciót az RNS normál mennyisége mellett, az Ensembl adatbázisban leírt 17 izoformát kezdtük vizsgálni. Először kizártunk hetet, az expressziójuk hiánya miatt. Egy 16 kb hosszú genomi szekvenciával sikerült komplett menekítést elérnünk, mely tartalmazza hat izoforma kódoló szakaszait a fennmaradt tízből. Irodalmi adatok segítségével további izoformákat tudtunk kizárni, végül a MEC-2E izoformával sikerült elérnünk a várt menekítő hatást. Fischer-exact teszt segítségével kimutattuk, hogy a MEC-2E izoformát hordozó törzsek finomérintés reakciója nem különbözik a vad típusétól, de szignifikánsan különbözik a null mutánsétól (p<0,00001), míg a MEC-2A izoformát egy kópiában integránsan hordozó féregtörzsek finomérintés reakciója szignifikánsan elmarad a vadétól (p<0,00001), de nem különbözik a null-mutánsétól.

Következtetés: A *C. elegans mec-2* génjének nem az irodalomban kanonikusként leírt „A” izoformája a biológiailag aktív, hanem a C-terminális régióban 758 aminosavval hosszabb régiót kódoló „E” izoforma. A kanonikus izoforma azonosítása meghatározó a mutációk patogenitásának megítélésében, de ez állatmodell vizsgálatát teheti szükségessé.

**Újabb kihívások a klinikai genetikusok előtt: carrier szűrés, monogénes NIPT-ek**

*Dr. Török Olga*

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

A technológiai fejlődésnek köszönhetően a prenatális diagnosztika területén is folyamatosan bővül a piacon elérhető vizsgálómódszerek palettája. Az alkalmazásukra vonatkozó szakmai ajánlások elsősrban a megfelelő tapasztalatokon alapuló bizonyítékok hiánya miatt nemcsak hazánkban, de sehol a világon nem tudnak lépést tartani azzal a kínálattal, amit a nagy külföldi genetikai laboratóriumok és azok helyi szolgáltatói nyújtanak. A referátum elsődleges célja a hordozósági tesztekre és a monogénes NIPT-ekre vonatkozó érvényes nemzetközi szakmai ajánlások bemutatása. Visszatérően vannak próbálkozások az új genetikai vizsgálatok DTC (direct to consumer) terjesztésére is, de Magyarországon ez nem jellemző. Ugyanakkor a forgalomban lévő tesztekről összességében elmondható, hogy a vizsgálatot igénybevevők önrendelkezési joga gyakran sérül amiatt, hogy a törvényben előírt, személyre szabott, pre- és posztteszt tájékoztatást nem a megfelelően képzett szakemberek, a klinikai genetikusok nyújtják. A referátum szólni kíván azokról az etikai dilemmákról is, amelyek abból származnak, hogy a kiterjesztett panellvizsgálatok összeállítása során nem érvényesülnek maradéktalanul az egészségügyi szűrvizsgálatok Wilson és Jungner által sok évtizeddel ezelőtt javasolt kritériumai.

**A mendeli öröklődési arányoktól való eltolódás vizsgálhatósága monogénes betegségek esetén a preimplantációs genetikai diagnosztika segítségével**

*Dr. Tankó Mária Lenke, Márton Orsolya, Hajnik Lilla, Varga Tünde*

Istenhegyi Géndiagnosztikai, Nőgyógyászati és Családtervezési Centrum, Budapest

A transzmissziós arányeltolódás (*transmission ratio distortion*, TRD) magába foglalja mindazon jelenségeket, melyek során a szülők által tovább örökíthető alternatív allélok közül az egyik preferenciálisan adódik át az utódoknak, torzítva ezzel a mendeli szabályok alapján elvárt 1:1 arányt. A TRD jelensége széles körben ismert a növényvilágból és állat-modell fajokból, mely példákkal jól megvilágítható a genomon belül uralkodó szelekciós konfliktusok ténye. A humángenetika területén a TRD kutatása, jelentőségével szemben egyelőre alulreprezentált, melynek oka részben a TRD háttérmechanizmusainak komplexitása, részben a megfelelő adatok hiánya. A szelektív hajtóerők az egyedfejlődés különböző fázisaiban (meiózis, gametogenezis, megtermékenyítés, embriófejlődés), eltérő mechanizmusokon keresztül hathatnak. A preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) révén kinyerhető genotípus adatok egyszerre biztosítják a robusztus statisztikai eljárások által megkövetelt masszív mintaelemszámot, valamint a rendelkezésre álló egyéb információk segítségével (betegséggel érintett szülő neme, embrió neme, sikeres beágyazódás, sikeres terhesség) nagyobb eséllyel adhatnak predikciót arra nézve, hogy amennyiben a TRD hat az adott, monogénes betegséggel érintett gén öröklődésére, melyik egyedfejlődési állomásban, milyen mechanizmussal teszi azt.

Előadásomban az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrumban az elmúlt években lezajlott embrióvizsgálati esetek, valamint egy szakirodalmi esettanulmány eredményeinek bemutatásával szeretném szemléltetni a TRD kutatások fontosságát, mely kutatási eredményeknek a jövőben a klinikai genetikai tanácsadás terén is nagy jelentősége lehet.

**A NIFTY teszttől a preimplantációs genetikáig-Inzerciós esettörténet bemutatása**

*Kékesi Anna1, Tankó Lenke1, Kurcsics Judit1, Kanyó Katalin2, Kriston Rita2, Konc János2, Kozma András3*

Istenhegyi Géndiagnosztikai Központ, Budapest1; Budai Meddőségi Központ Szent János Kórház, Budapest2; Dél-Pesti Centrumkórház Molekuláris Genetika Laboratórium, Budapest3

**Bevezetés:** A kiegyensúlyozott inzerciós transzlokáció egy ritka kromoszómális szerkezeti átrendeződés, melynek során az egyik kromoszómáról egy szakasz átinzertálódik (beépül) egy másik kromoszómába, így az inzerció során három töréspont keletkezik. Esettörténetünkben a (a 12 hetes várandós) NIFTY tesztje a magzat 3-as kromoszóma q23-26-os régiójának duplikációját jelezte. A súlyos magzati ultrahangos rendellenességek miatt a terhességet befejezték, majd a szülők citogenetikai vizsgálata az édesanyánál kiegyensúlyozott inzerciós transzlokációt igazolt. Ezt követően 2 IVF-PGD vizsgálat során eddig 5 embrió genetikai vizsgálatát végeztük el.

**Anyag és módszer:** vizsgálataink során a házaspár citogenetikai vizsgálatát G-sávos módszerrel és fluoreszcens in situ hybridizációval (FISH), a magzat genetikai vizsgálatát új generációs szekvenálással (NGS-NIFTY), az embriók preimplantációs genetikai vizsgálatát (PGD) FISH módszerrel végeztük el. Eredmények: A 26 éves páciens 12 hetes várandósan kombinált szűrés elvégzésére érkezett Intézetünkbe, Anamnézisében egy első trimeszteri missed ab szerepelt. A magzati ultrahang vizsgálat hydrops foetalist mutatott (NT: 6,3mm, hypoplasias orrcsont), a biokémiai markerek szintje nem tért el az átlagtól (szabad B-hCG: 56,39 IU/L; 1.22MoM, PAPP-A: 3,48 IU/L; 2.1MoM) A várandós NIFTY tesztet kért, amely járulékos eredményként dup(3q23-26.31, 32.6M) duplikációt igazolt. Megerősítő kromoszómavizsgálat nem történt, mert a súlyos ultrahangos rendellenesség miatt (cysticus hygroma, testszerte anasarca) befejezték a terhességet. A NIFTY teszttel detektált eltérés miatt elvégeztük a szülők citogenetikai vizsgálatát, amely az édesanyánál kiegyensúlyozott, inzerciós transzlokációt igazolt a 3-as és a 21-es kromoszómák között: 46,XX,ins(3;21)(q23q26;q21). Az eltérés G-sávos módszerrel nem volt egyértelműen meghatározható, FISH-teljes karfestő DNS próba igazolta az inzerciót. Ezt követően 2 IVF-PGD ciklus történt. Első alkalommal 1 embrióból a vizsglát inzercióra nézve kiegyensúlyozott genetikai állományt detektáltunk, terhesség azonban nem jött létre. A második IVF-PGD ciklusban mind a négy vizsgált embrió az inzercióra nézve kiegyensúlyozatlan kromoszómaszerelvényt hordozott, így visszaültetésre nem volt alkalmas.

**Következtetés:** A NIFTY járulékos eredmény mutathat olyan ritka genetikai eltérést, melyet az egyik szülő hordoz kiegyensúlyozott formában, azonban a magzatnál megjelenő kiegyensúlyozatlan forma súlyos rendellenességeket eredményez. G-sávos módszerrel nem minden esetben lehet meghatározni, hogy inzercióról vagy reciprok transzlokációról van-e szó. Ezért mindig fontos FISH módszerrel megerősíteni a talált kromoszómaeltérést. Szülői kromoszóma átrendeződés esetén a PGD módszer segítségével lehetőség van a genetikailag ép embriók beültetésére, így megelőzve a terhesség megszakításával járó pszichés és fizikai megterhelést.

**A citogenetikai diagnosztikai kompetencia megőrzése a genomszekvenálás korában. Vészharang.**

*P.Tardy Erika, Tidrenczel Zsolt, Sarkadi Edina, Böjtös Ildikó*

MH EK Honvédkórház, Klinikai Genetikai Munkacsoport, Budapest

Bevezetés: A molekuláris genetikai technológiák intenzív fejlődése alapján várható, hogy a következő évtizedben a magas jövedelmű, fejlett országokban a teljes genom szekvenálás (WGS) lép a diagnosztika frontvonalába. A WGS technológia azonban számos klinikai helyzetben nem ad adekvát információt, ezzel együtt a citogenomikai kompetenciák már most a hanyatlás jeleit mutatják ezen országokban. A közepesen fejlett, vagy fejlődő régiókban, így hazánkban is azonban - egyéb, magas költségvonzatú lehetőségek híján – még inkább fontos lenne a megfelelő citogenetikai diagnosztikai tudás megőrzése.

Anyag, Módszer, Eredmények: Prezentációnkban olyan eseteket tárgyalunk a prenatális és reprodukciós genetika tárgyköréből, melyeken keresztül a hazai citogenetikai diagnosztika jelenlegi problémáit mutatjuk be. Vázoljuk azokat a biológiai jelenségeket, melyek ismerete nélkülözhetetlen lenne a pontos diagnózis felállításához, mint a fetoplacentáris mozaikosság, ritka autoszomális triszómiák, kromoszomális polimorfizmusok. Hazai irányelvek híján áttekintjük a legújabb európai útmutatást a sávfelbontás és egységes leletezés tekintetében. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a nem invazív prenatális tesztelés (NIPT) szűrővizsgálatai nem jelentenek minden szempontból alternatívát a hagyományos mikroszkópos vizsgálatoknak.

Következtetés: Átfogó reformokra van szükség a szakma túléléséhez: citogenomikai szakemberképzés diplomás és asszisztensi szinten, belső és külső minőségellenőrzési rendszer megvalósítása, egységes hazai citogenomikai irányelvek lefektetése, NEAK finanszírozás felülvizsgálata. E lépések nélkül a prenatális citogenetika minőségromlása, majd visszafordíthatatlan hanyatlása várható a következő években.

**Etikai dilemmák súlyos magzati szívbetegségek tanácsadása során**

*Katona Márta, Horváth Emese, Orvos Hajnalka, Sikovanyecz János és Szabó János*

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Orvosi Genetikai Intézet, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

A prenatális diagnosztika lehetővé tette, hogy a súlyos congenitalis vitiumok (CV) már in utero felismerésre kerüljenek. A gyermekvállalás időpontjának kitolódása, az asszisztált reprodukció növekedése (IVF, ICSI) emeli a fejlődési rendellenességek prevalenciáját (4%-8%), melynek oka multifaktoriális: genetikai eredet, környezeti tényezők okozta teratogén hatás, étkezési szokások, anyai betegségek. A CV-ok prevalenciája 0,8-1,0%, anyai diabetes mellitus esetén 2-4 %. Extracardialis anomáliák, ill. chromosoma rendellenesség esetén ez 15-50% lehet.

**Módszerek** ún. *sonographiás major markerek* (ventriculomegalia, duodenalis atresia, holoprosencephalia, multicystás vese, hydrops foetalis, hernia diaphragmatica, omphalocele, oesophagus atresia, labium leporinum) és a *sonographiás minor markerek* (vastag nucha, hygroma cysticum, pyelectasia, plexus chorioideus cysta, hyperechogén belek, hyperechogén csomó a szívben, rövid csöves csontok, kéz, láb rendellenességek, SUA) felhívják a szülészek figyelmét CV előfordulására. Gyanú esetén a magzati szív szegmentalis analízise indokolt foetalis Doppler-echocardiographiával (FE). A súlyos CV-k kb. 90 %-a igazolható/kizárható a kóros négyüregi kép, a nagyerek és kiáramlási pályák, valamint a 3-ér nézet vizsgálatával. A mazati szívműködést és arrhythmia meglétét is vizsgálni kell.

**Betegek**

3976 gravidánál történt FE. CV (67 magzat), 9 abortusz (HBS, CAVC+M.Down, endocardialis fibrolelastosis), 8 postnatalis halál, 25 újszülött szívműtét, arrhythmia (74 magzat), 14 supraventricularis tachycardia, 8 esetben transplacentaris antiarrhythmiás kezelés (anyai Digoxin 4, Digoxin+Verpamil 4), 1 direkt magzati terápia. Bradycardia 4 esetben (2 in utero halál, 2 teljes AV blokk). Postnatalis propafenon 1, 1 pacemaker AV blokk miatt. I.u. transzfúzió 6 (hydrops foetalis), (cysta, hydrothorax, punkció) 3 esetben.

**Megbeszélés**

A beteg magzat gyógyítását néha már méhen belül el kell kezdeni A prenatalis terápia megválasztása és ellenőrzése multidisciplinaris konzilium döntése alapján történik. Működnie kell egy speciális bizottságnak („Fetal board”, szülész, neonatológus, gyermekkardiológus, genetikus, gyermeksebész, szívsebész, stb), amely dönt a magzat/anya kezeléséről (transzplacentáris medikáció, sebészi interventio, stb.), ill. további sorsáról (in utero transzport, elektív császármetszés, postnatalis szívsebészeti/sebészeti beavatkozás).

**Etikai dilemmák**.

 A vizsgáló szakértelme, megfelelő készülék, terhesek pszichés terhelése, az invazív vizsgálatok létjogosultsága (vetélés, koraszülés), a beteg magzat jogai, lombik bébi program, többes ikerterhesség, szelektív embrio redukció, az életminőségre vonatkozó bizonytalanság. A human genom teljes ismerete megbélyegzést eredményezhet. A döntéshozatal kritériumai, az etikai döntéshozatal okozta fokozott emocionális stressz az orvosra.

**Összefoglalás**

A prenatalis diagnosztika veszélyei a megfelelő tapasztalat és műszer hiánya miatt az aluldiagnosztizálás, amelynek jogi konzekvenciái lehetnek, ill. a túldiagnosztizálás, amely egészséges vagy gyógyítható foetusok terminálásához vezethet. A diagnózis felállítása és a terápia alkalmazása során számos etikai kérdés is felmerül, amelyek megválaszolása nagy körültekintést igényel.

**Microcephal abortum köldökzsinórvéréből izolált DNS teljesexom-szekvenálása során igazolódott genetikai diagnózis**

*Till Ágnes1, Zsigmond Anna1, Bene Judit1, Szabó András1, Gyenesei Attila2, Hadzsiev Kinga1*

PTE KK Orvosi Genetikai Intézet, Pécs1

PTE Szentágothai János Kutatóközpont, Pécs2

Bevezetés: A prenatális ultrahang diagnosztika fejlődésével, a magzati MRI vizsgálatok megjelenésével egyre gyakrabban találkozunk a genetikai tanácsadáson izolált agyi fejlődési rendellenességek magzati korban való felismerésével. A törvényi háttér lehetővé teszi a 20., diagnosztikai késlekedés esetén a 24. gesztációs hétig a várandósság megszakítását azokban az esetekben, ahol a magzat genetikai, teratológiai ártalmának valószínűsége eléri az 50%-ot. Pontos etiológiai diagnózis azonban csak a magzatok kis hányadában állítható fel prenatálisan. A tisztázatlan etiológiájú esetekben az ismétlődési kockázat nem prediktálható. Anyag és módszer:Előadásunkban egy olyan család esetét ismertetjük, ahol egy egészséges gyermek születését követően súlyos microcephalia igazolódott prenatális képalkotó vizsgálatokkal két magzatnál, mely miatt a várandósságok terminálására került sor. A második magzat esetében a 21. gesztációs héten került sor a megszakításra, melynek során mintavétel történt a köldökzsinórvérből. Intézetünkben került sor a DNS izolálására és tekintettel arra, hogy az egészségügyi finanszírozó a vizsgálat elvégzését nem támogatta, kutatási együttműködés keretén belül a teljesexom-szekvenálás (WES) elvégzésére. Eredmények:A WES vizsgálat összetett heterozigóta mutációt igazolt az *ASPM* – génben, mely génnek a hibái felelősek leggyakrabban a recesszíven öröklődő microcephalia kialakulásáért. Következtetés: A pontos genetikai diagnózis ismeretében tudtuk a szülőpárt genetikai tanácsadásban részesíteni, a pozitív családtervezésben segíteni. Előadásunkkal a feltehetően genetikai betegségben szenvedő magzatok, moribund újszülöttek genetikai vizsgálatra alkalmas mintavételének szükségességére hívjuk fel a figyelmet.

**Molekuláris genetikai diagnosztika jelen kihívásai az onkológiában**

*Prof. Dr. Patócs Attila1,2, 3*

1 Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

2 Molekuláris Genetikai Osztály Országos Onkológiai Intézet, Budapest

3 Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Az onkológiai betegellátás sikerességét a célzott, személyre-szabott onkológiai ellátás biztosítja. Ennek alapját a daganatok molekuláris patológiai jellemzése jelenti. A molekuláris genetikai diagnosztikai munkát rendkívüli mértékben átalakította az új generációs szekvenálási technológiai térhódítása. Az alkalmazott technológiák lehetőséget adnak több tucat, vagy akár több száz gén vagy variáns egyidejű vizsgálatára. A molekuláris genetikai vizsgálatot megelőzi a hagyományos patológiai elemzés, de több esetben, mikor a betegség kórlefolyása nem teszi lehetővé daganatos szövet vizsgálatát, egyéb, elsősorban folyadékbiopsziás minták elemzése segíti a potenciális célpontként használható géneltérés kimutatását.

A molekuláris patológiai fejlődésével megnőtt az eddig ritkán azonosított szindrómás esetek száma is. A daganatszövetekben azonosított genetikai eltérések, amelyek örökletes rákszindrómákkal társulnak, szükségessé teszi ezeknek a betegeknek a klinikai genetikai konzultációját. Klinikai oldalról minden olyan látszólag sporadikus daganatok esetében, ahol az örökletesség esélye nagyobb, mint 10%, indokolt molekuláris genetikai vizsgálat végzése. Az örökletesség vizsgálata során a molekuláris genetikai vizsgáló módszer analitikai teljesítőképessége mellett egyéb jogi és etikai megfontolásokat is figyelembe kell venni. Az előadás ezeket a kihívásokat és lehetőségeket összegzi.

**A miR200 család szerepének vizsgálata ösztrogén érzékeny ovárium sejtkultúrákban**

*Márton Éva1, Varga Alexandra1, Domoszlai Dóra1, Kiss Gréta1, Penyige András1, Széles Lajos1, Nagy Bálint1, Szilágyi-Bónizs Melinda1*

1 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humángenetikai Tanszék; Debrecen

**Bevezetés:** A petefészekrák az 5. leggyakoribb, rákos megbetegedésre visszavezethető halálok a nők körében. Az ösztrogéneknek (pl. ösztradiol E2), illetve xenoösztrogéneknek (pl. zearalenon ZEA; biszfenol A BPA) való kitettség jelentősen növeli a petefészekrák kialakulásának a kockázatát. Korábbi vizsgálataink alkalmával a tumor szupresszor funkcióval rendelkező miR200 család tagjai (miR200a, miR200b, miR200c, miR141, miR429) emelkedett expressziót mutattak a petefészekrákban szenvedő betegek vérmintáiban. Jelen munkánk során célul tűztök ki ezen miRNS-ek szerepének vizsgálatát ösztrogén érzékeny ovárium sejtekben.

**Anyag és módszer:** Vizsgálatainkhoz a PEO1 (Ösztrogén Receptor α [ERα]-val rendelkező) és A2780 (ERα-t nem expresszáló) humán epitéliális ovárium sejtvonalakat használtuk. Az E2, ZEA és BPA molekulák proliferációra (sejtszámolás), migrációra (Scratch assay), mRNS, illetve a miRNS expresszióra (qPCR) gyakorolt hatását vizsgáltuk.

**Eredmények:** A fenotípusos vizsgálataink alkalmával az E2, ZEA és BPA molekulák jelentősen növelték a proliferációs és migrációs képességet az ERα-val rendelkező PEO1 sejtvonalban, amely hatás nem érvényesült az A2780 sejtvonal esetében. Ezzel összhangban a PEO1 sejtvonalban számos, ösztrogén kezelésre nagy érzékenységet mutató gén (*GREB1, CA12, DEPTOR, RBBP8*) expressziójának a fokozódása volt jellemző. Azonban a *CDH1* gén expressziója csökkent, amely hozzájárulhatott az inváziós képesség fokozódásához. Ezen hatások nem voltak megfigyelhetőek az A2780 sejtvonal esetében. A miR200 molekulák magasabb alap expressziót mutattak a PEO1 sejtvonalban, illetve ösztrogén kezelés hatására expressziójuk időfüggő változása volt megfigyelhető: 12 órával a kezelést követően indukciót, míg 24 órával később repressziót mutattak. A miR200b és miR200c esetében jelentős szabad expressziós szintet detektáltunk a PEO1 sejtvonal felülúszójában, mely molekulák képesek lehetnek a környező sejtek miRNS szintjének befolyásolására ko-kultúrás vizsgálataink alapján.

**Következtetés:** A miR200 molekulák nagyobb biológiai relevanciával rendelkezhetnek ösztrogén érzékeny ovárium tumorokban, illetve hatékony biomarkerek lehetnek az ovárium tumorok ösztrogén érzékenységének meghatározásában.

**A miR30 család alkalmazásának lehetősége a petefészekrák diagnosztikájában és terápiájában**

*Varga Alexandra1, Márton Éva1, Carina Inoue1, Penyige András1, Lukács János2, Póka Róbert2, Nagy Bálint1, Szilágyi-Bónizs Melinda1*

1 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humángenetikai Tanszék, Debrecen

2 Debreceni Egyetem, Klinika Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

**Bevezetés:** A miRNS-ek a rákkutatás középpontjába kerültek az utóbbi időben, mivel kiemelkedő szerepet töltenek be a tumorok képződéséhez, illetve inváziójához köthető gének poszt-transzkripcionális szabályozásában. Klinikumban való alkalmazásuk két fő irányvonalon keresztül történhet: a tumorok növekedésére gyakorolt kedvező hatásukon keresztül terápiás célpontok, a tumorokban, illetve a testfolyadékokban megfigyelhető megváltozott expressziójuk alapján pedig ígéretes biomarker jelöltek lehetnek. Jelen munkánk során célunk a miR30 családba tartozó miRNS-ek petefészekrákban betöltött jelentőségének vizsgálata volt.

**Anyag és módszer:** A miR30a-3p, miR30a-5p, miR30d-5p és miR30e-5p molekulák expresszióját humán epitéliális ovárium sejtkultúrákban (PEO1: ösztrogén érzékeny; A2780: ösztrogén nem érzékeny sejtvonal), valamint petefészekrákban szenvedő betegek (N=23) és egészséges egyének (N=47) vérmintáiban qPCR segítségével detektáltuk. Az ösztrogén kezelés és a miR30d-5p mimik életképességre gyakorolt hatását MTT teszttel vizsgáltuk.

**Eredmények:** Eredményeink alapján a PEO1 sejtvonalban a miR30 molekulák magasabb alap expressziót mutattak, mint az A2780 sejtvonalban, ami ezen miRNS-ek nagyobb biológiai relevanciájára enged következtetni ösztrogén érzékeny tumorokban. Jelentőségük pontosabb megismerése érdekében expressziójukat ösztrogén kezelés hatására is megvizsgáltuk. Alacsony dózisú ösztrogén kezelés hatására – amely a proliferáció fokozódását indukálta - a miR30a-3p expressziója csökkent, magas dózisú kezelés hatására – amely már toxikusnak bizonyult a sejtek számára – a miR30a-5p, miR30d-5p és miR30e-5p expressziója növekedett a PEO1 sejtvonalban. Bioinformatikai elemzésünk alapján a miR30a-5p, miR30d-5p és miR30e-5p több, a sejthalálhoz köthető funkcióval rendelkező közös targettel rendelkeznek. A miR30d-5p mimik PEO1 sejtvonalba való transzfektálása szignifikánsan csökkentette a sejtek életképességét. A sejttenyészetek felülúszójában, valamint a vérmintákban jól detektálható szabad miR30 expressziót tapasztaltunk. A miR30a-3p szignifikánsan magasabb expressziót mutatott a petefészekrákban szenvedő egyének vérmintáiban.

**Konklúzió:** A miR30a-3p alkalmas biomarker jelölt lehet a petefészekrák nem-invazív diagnosztikájában. A miR30d-5p mimik használata ígéretes alternatíva lehet a petefészekrák terápiájában.

**A DNS-metiláció vizsgálata vastagbél daganat kialakulása során 1559 minta felhasználásával**

*Müller Dalma, Győrffy Balázs*

TTK, Enzimológiai Intézet, Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

**Bevezető**. A metilációs mintázatot érintő elváltozások a tumorgenezis korai szakaszában megjelennek. A DNS-metilációt teljes genom szinten vizsgáló platformok közül az Illumina HumanMethylation450k a legnépszerűbb, nagy mintaszámmal foglalkozó tanulmányok számára alkalmas platform. Célunk a platformot felhasználó tanulmányokból elérhető adatok integrálása egy adatbázisba, valamint és a legnagyobb metilációs különbséget mutató gének azonosítása volt.

**Anyag és módszer.** Az adatbázis létrehozásához a GEO (Gene Expression Omnibus) adatbázisban való szisztematikus keresésből, illetve a GDC adatbázisból származó nyers jelintenzitás és klinikai adatot használtunk fel. A nyers adatokat R programkörnyezetben, a *minfi* programcsomag segítségével újra feldolgoztuk valamennyi minta esetén. A géneken belüli metilációs különbséget a gének különböző régióira (promóter, 5’UTR, első exon, géntest, 3’UTR) vetítve vizsgáltuk. A gének összehasonlítását Mann-Whitney-próbával végeztük el és a szignifikáns különbséget mutatókat a metiláció mértékét kifejező beta-értékek különbsége szerint rangsoroltuk.

**Eredmények.** A GEO és GDC adatok alapján egy 1559 mintából származó adatot tartalmazó adatbázist hoztunk létre, mely 791 egészséges, 131 adenóma és 637 adenokarcinóma szövetből származó adatot tartalmaz. Az egészséges és adenóma minták összehasonlítása során a gén promóter és első exon régiója közt a legszignifikánsabb metilációs növekedést mutató gének között szerepeltek az *IKZF1* (p<0.001, fold change = 13,67)*, ZNF134* (p<0.001, fold change = 12,02)és *ZNF793* (p<0.001, fold change = 9,99) cink-ujj fehérjéket kódoló gének, valamint a transzkripciós factor *MDFI* (p<0.001, fold change = 11,91) ésa *C1orf70* gén (p<0.001, fold change = 16,70)gén. Az egészséges és adenokarcinómás minták összehasonlítása során a gén promóter, első exon és 5’UTR régiókban a legszignifikánsabb metilációs növekedést mutató gének között szerepeltek a *ZNF264* (p<0.001, fold change = 10,02), *ZNF354C* (p<0.001, fold change = 7,79) és ZNF256 (p<0.001, fold change = 5,95) cink-ujj fehérjéket kódoló gének, valamint a Notch jelátviteli útvonalban szerepet játszó *DTX3* (p<0.001, fold change = 6,47) és a Rho GTP-áz aktivátor *ARHGAP20* (p<0.001, fold change = 10,27) gén. A géntestben a három legszignifikánsabb gén a *ZNF788* (p<0.001, fold change = 5.47), *ZNF85* (p<0.001, fold change = 5,41) és a *LOX* (p<0.001, fold change = 5,2) volt. Az FDA által jóváhagyott markerek promóter régióban voltak szignifikánsak (*BMP3*, p<0.001, fold change = 5,2; *SEPT9*, p<0.001, fold change = 1,16). A normál és az adenóma, illetve a normál és a tumor minták összehasonlításából származó 100 legszignifikánsabb növekedést mutató gének listája a promóter régióban 37 (TSS1500), illetve 79 (TSS200), az 5’UTR szakaszban 74, a géntestben 75, a 3’UTR régióban pedig 84 gén esetén mutatott egyezést.

**Megbeszélés.** Nagyszámú colon tumoros metilációs adat felhasználásával létrehoztunk egy adatbázist és ezen mintákban azonosítottuk a legnagyobb metilációs különbségeket mutató géneket. A munka következő lépésében AI rendszereket tervezünk fejleszteni, amelyekkel a normál/tumor metilációs eltérések alapján a tumoros sejteket azonosítani lehet. Kutatásunk kiindulópontja lehet új, klinikailag is használható DNS-metilációs biomarkerek azonosításának vastagbél daganatban.

**Az IGHV mutációs státusz vizsgálatának jelentősége krónikus limfocitás leukémiában**

*Sulák Adrienn1, László Zsuzsanna2, Borbényi Zita1*

1Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged

2Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

**Bevezetés** A krónikus limfocitás leukémia (CLL) a leggyakoribb érett B-sejtes non-Hodgkin limfóma a nyugati országokban, hazánkban évente mintegy 400 - 450 új eset kerül diagnosztizálásra.

A CLL kezelésében az elmúlt években megjelenő célzott terápiáknak köszönhetően egyre inkább előtérbe került az immunglobulin-nehézlánc gén (IGHV) mutációs státusz meghatározása, mint prediktív biomarker, melynek segítségével a CLL-es betegek személyre szabott terápiája jól tervezhető.

**Anyag és módszer** A szegedi Orvosi Genetikai Intézetben 2019-ben és 2020-ban összesen 126 CLL-es beteg esetén végeztük el az IGHV mutációs státusz meghatározását nemzetközi ajánlások alapján.
A betegek perifériás vérmintáiból történő genomikus DNS izolálását követően a VDJ átrendeződéseket leader / BIOMED2 FR1 primerekkel történő amplifikációval, majd bidirekcionális Sanger szekvenálással határoztuk meg. A kapott eredmények kiértékelése IMGT/V-QUEST és ARResT/AssignSubsets adatbázisok segítségével történt.

**Eredmények** A vizsgált minták 52%-ában kedvezőtlen kórlefolyással járó, nem mutált; 43%-ában kedvező kórlefolyással társuló, mutált; míg 5%-ában *borderline* IGHV státuszt határoztunk meg. A CDR3 régió (complementary-determining region 3) specifikus aminosav-szekvencia motívumai alapján a minták 9%-át tudtuk alcsoportokban sorolni (CLL#2, CLL#3, CLL#4, CLL#5, CLL#6, CLL#7 és CLL#12), melyből két eset az agresszív kórlefolyást jelző #2-es csoportba tartozott.

**Következtetés** Az IGHV mutációs státusz megbízható prediktív és prognosztikus biomarker, mely a betegség során nem változik. Vizsgálata a célzott kezelések korszakában nagymértékben hozzájárul az optimális terápia megválasztásához CLL-es betegek esetében.

**NPM1 és IDH1 valamint IDH2 mérhető reziduális betegség markerek akut myeloid leukémiában**

*Kövy Petra1,2, Őrfi Zoltán2, Bors András2, Kozma András2, Kapócs Katalin2, Gopcsa László2, Dolgos János2, Lovas Nóra2, Harasztdombi József2, Lakatos Viktor2, Király Ágnes2, Mikala Gábor2, Vályi-Nagy István2, Reményi Péter2, Andrikovics Hajnalka2*

1SemmelweisEgyetem, Rácz Károly Doktori Iskola, Budapest

2Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A mérhető reziduális betegség (MRD) monitorozása akut myeloid leukémiában (AML) fontos szerepet játszik a relapszus előrejelzésében. A leukémia alapító nukleofoszmin1 (NPM1) mutációk alkalmazhatósága az MRD kimutatásában jól megalapozott, míg az izocitrát-dehidrogenáz1/2 (IDH1/2) mutációk vita tárgyát képezik. Vizsgálatunk célja az *NPM1* és *IDH1/2* mutációk stabilitásának vizsgálata diagnóziskor és relapszusban 916 felnőtt AML beteg esetében. Az MRD prognosztikai értékét DNS alapú droplet digitális PCR módszerrel vizsgáltuk a remisszióban lévő betegek egy kiválasztott csoportján. Az *NPM1* 91%-os (72/79), az *IDH1/2* 87%-os (20/23) stabilitással rendelkeztek a diagnóziskor mutáció pozitív betegek esetében. Az indukció utáni *NPM1* MRDpoz (n=116) független, kedvezőtlen kockázati tényezőnek bizonyult (MRDpoz 24 hó-OS: 39,3±6,2% versus MRDneg: 58,5±7,5%, p=0,029). Az fms-like tirozin-kináz 3 internal tandem duplikáció mutáció negatív vagy alacsony pozitív betegek esetében, az NPM1 MRD prognosztikai biomarker (NPM1 MRDpoz versus MRDneg 24-hó-OS: 42,9±6,7% versus 66,7±8,6%; p=0,01). Az indukció utáni IDH1/2 MRDpoz (n=62) szintén rossz túléléssel társult (MRDpoz 24-hó-OS: 41,3±9,2% versus MRDneg: 62,5 ± 9,0%, p=0,003). Eredményeink alátámasztják, hogy mind az NPM1, mind az IDH1/2 MRD megbízható prognosztikai tényező. Támogatta az ÚNKP-20-3-II-SE-79; EMMI IV/219-4/2021/EKF, TKP2020-NKA-19.

**Mutációk génexpressziós hatása myeloma multiplexben**

*Nagy Ádám1,2, Győrffy Balázs1,2,3*

*1Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Egyetem, Budapest*

*2Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, TTK, Budapest*

*3II.sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

**Bevezetés**

A génmutációk és a génexpresszió közötti összefüggés vizsgálata lehetővé teszi új terápiás célpontok azonosítását a myeloma multiplex kezelésében. Jelen vizsgálatban célunk volt olyan géneket azonosítani, amelyek génexpressziós változása összefügg a myeloma multiplex daganattípusban az egyik leggyakoribb, KRAS gént érintő szomatikus mutációkkal.

**Anyag és módszer**

Az adatok feldolgozását és a statisztikai számítást R statisztikai programkörnyezetben végeztük. A mutációs és RNS szekvenálási adatok az NCI GDC (National Cancer Institute Genomics Data Commons) adatbázisának Multiple Myeloma CoMMpass vizsgálatából származnak. A MuTect2 algoritmus által azonosított mutációs adatokat a MAFtools R Bioconductor programcsomag segítségével dolgoztuk fel. Az RNS szekvenálási adatok normalizálására a DESeq2 algoritmust alkalmaztuk, a génannotációra pedig a BioMart R Bioconductor programot használtuk. A génexpressziós eltérések és a génmutációk összefüggésének statisztikai értékelésére Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk.

**Eredmények**

Összesen 738 myeloma multiplex esetet azonosítottunk, amelyek mutációs és RNS szekvenálási adattal is rendelkeznek. Az adatbázis alapján a betegek között a KRAS a leggyakrabban mutált gén, összesen 210 beteg hordozza ezen mutációt. A KRAS mutáció esetén az öt legszignifikánsabb génexpressziós változást mutató gén az ETV5 (*P*=4,07E-02, FC=1,45), az F12 (*P*=1,7E-11, FC=1,5), a RASGRP3 (*P*=2,46E-08, FC=1,67), a DPEP1 (*P*=1,24E-06, FC=1,71), és a DDIT4 (*P*=1,85E-06, FC=1,49) voltak. Az eredmények közül érdemes kiemelni a felülregulált DDIT4 fehérjét, amelynek jelentős szerepe van a daganatos sejtek növekedésének, osztódásának és a túlélésüknek szabályozásában az mTOR jelátviteli útvonal gátlása révén. A mutáció és génexpreszió összekapcsolására létrehozott rendszerünket (<https://mutarget.com/>) kiegészítettük a myeloma multiplex adatokkal is.

**Következtetés**

A myeloma multiplex tumorokban azonosítottuk a KRAS mutációkkal génexpressziós szinten a legnagyobb korrelációt mutató géneket, amelyek biomarkerként vagy új terápiás célpontként szolgálhatnak.

**Genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálata Lynch szindrómában**

*Grolmusz Vince Kornél 1,2, Butz Henriett 1,2,3, Bozsik Anikó1,2, Papp János 1,2, Oláh Edit1, Patócs Attila 1,2,3*

1 Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

2 Eötvös Loránd Kutatási Hálózat – Semmelweis EgyetemÖrökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

3 Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

**Bevezetés**: Az egyik leggyakoribb daganatos hajlam, a Lynch szindróma (LS) hátterében a mismatch repair mechanizmus kulcsenzimeit kódoló gének (*MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, *MSH6*, *PMS2*) csírasejtes mutációi állnak, melyek leginkább a mikroszatellita instabil vastagbél- és méhtestdaganatok kialakulására jelentenek fokozott kockázatot. Ezen kockázatok nagysága a nemzetközi szakirodalom és prospektív regiszterek alapján azonban határozottan gén- és életkorfüggő, *MLH1*, *MSH2* és *EPCAM* mutációk gyakrabban és fiatalabb életkorban okoznak daganatokat, míg az összességében gyakoribbnak tartott *MSH6* és *PMS2* mutációkat alacsonyabb penetrancia jellemzi.

**Anyag és módszer**: Munkánk során célul tűztük ki az Osztályunkon diagnosztizált LS-s kohort genotípus-fenotípus összefüggésének vizsgálatát a kolorektális karcinómák (CRC) kialakulásának tekintetében. A genetikai vizsgálat perifériás vérből izolált DNS-ből az egyes gének bidirekcionális Sanger szekvenálásával vagy újgenerációs szekvenálás segítségével történt. A nagy deléciók kimutatását multiplex ligációfüggő próba-amplifikációval végeztük.

**Eredmények**: Összesen 89 független család 144 tagjánál igazolódott LS. 38 családban az *MLH1*, 39 családban az *MSH2*, 8 családban az *EPCAM*, míg 2-2 családban az *MSH6* és a *PMS2* génekben igazolódott csírasejtes betegségokozó eltérés. Az index személyek vizsgálatakor az *MSH6* és *PMS2* mutációt hordozó betegek esetében szignifikánsan későbbi életkorban alakult ki CRC. Míg az *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM* és *MSH6* mutációkat hordozó családok túlnyomó többségében a családi halmozódás kimutatható volt, a két *PMS2* mutációt hordozó család esetében az index személyeken kívüli családtagokban nem volt ismert LS-hoz társuló daganat jelenléte.

**Következtetés**: Az egyes LS génekhez tartozó CRC-k életkori eloszlása megegyezik a nemzetközi szakirodalomban leírtakkal. Az idősebb életkorban manifesztálódó CRC-k esetében is ajánlott a LS irányában végzett molekuláris patológiai analízis, annak pozitivitása esetén pedig a klinikai és molekuláris genetikai vizsgálat.

Támogatás: A kutatásokat az Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Tématerületi Kiválósági Programja (TKP-2020-NKA-26) és a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (GVK, BO/00141/21) támogatta.

**Strukturális variánsok molekuláris tulajdonságai örökletes rákszindrómák génjeiben**

*Bozsik Anikó 1,2, Pócza Tímea1, Grolmusz Vince Kornél 1,2, Papp János 1,2, Butz Henriett 1,2,, Patócs Attila 1,2,, Oláh Edit1*

1 Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

2 MTA-SEÖrökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Az örökletes rákhajlamért felelős génekben a báziscserék és a mikro-inszerciók/deléciók mellett jelentős arányban igazolhatunk ún. „nagy” genomi variánsokat (egy vagy több exont érintő kópiaszám-változások, illetve egyéb strukturális genomi átrendeződések is). A *BRCA1/2* génekben azonosított strukturális variánsok molekuláris szintű jellemzőit elemeztük. Vizsgáltuk típusaikat, gyakoriságukat, génrégió szerinti előfordulásukat, meghatároztuk eredetüket, töréspontjuk alapján következtettünk keletkezésük molekuláris mechanizmusára. Egyes esetekben RNS-szintű hatásaikra is rámutattunk. Osztályunkon a rutin genetikai diagnosztika során célzott NGS panelekkel vizsgáltuk örökletes emlő- és petefészekrák, valamint vastagbéldaganatos betegek csíravonalas genetikai változásait. A target régiók relatív lefedettségei alapján számos, MLPA-technikával igazolt duplikációs és deléciós régiót azonosítottunk. Ezen strukturális variánsok aránya átlagosan 10% (0-43%) volt az adott génekben igazolt mutációkon belül. BRCA1-ben az összes patogén variáns kb. 10 %-a, ezzel szemben BRCA2-ben kevesebb, mint 0,5%-a volt nagy genomi variáns. A nem polipózisos vastagbéldaganatok génjeiben (*MLH1, MSH2*) ez az arány 0-38%, míg polipózis szindrómák génjeiben (*APC, STK11*) 12-43%. Deléciókból lényegesen többet azonosítottunk, mint duplikációkból. Az átrendeződések a géneken belül nem mutattak jellegzetes régió szerinti halmozódást, kivéve egyes pszeudogénnel homológ régiókat. A BRCA1/2 gének esetén az egyes töréspontokat nukleotid pontossággal karakterizálva megállapítottuk, hogy ezek kialakulásáért túlnyomó részt az azonos orientációjú, homotipikus Alu szekvenciák között történt átrendeződés a felelős. A pontos homológia átlagosan 19 bázispár volt, itt sem találtunk jellegzetes szekvencia-forrópontot. A kiváltó molekuláris mechanizmusok közül a homológ rekombinációs hibajavítás mellett kiemelt jelentőségűnek tűnt a mikrohomológia-közvetített javító mechanizmus is. A nem homológia mentén lejátszódó vég-illesztés az esetek mindössze negyedében játszhatott szerepet. Az azonos exonokat érintő, de különböző intronikus törésponttal rendelkező deléciók RNS-szintű vizsgálata ugyanazt a transzkriptet eredményezte: az érintett exon(ok) kanonikus splice határok mentén történő kazetta típusú hiányát. Ez közvetve azt jelentette, hogy a vizsgált esetekben a deléciók nem tartalmaztak mély-intronikus splice regulátor elemeket. A rákhajlam rizikógéneket érintő strukturális variánsok elsősorban kettős szálú DNS-töréseket javító molekuláris mechanizmusokkal keletkeznek, homológ szakaszokról származó szekvenciarészletek segítségével. Ehhez elsősorban az intronokon belül elhelyezkedő Alu transzpozonok közötti, vagy pszeudogén szakaszok által nyújtott homológiát, használják fel. Sem a strukturális variánsok génen belüli elhelyezkedésében, sem az általuk felhasznált homológ szekvenciákban nem észleltünk jellegzetes forrópontokat.

Támogatások: NKFIH-OTKA K112228 és TKP2020-NKA-26.

**Genetikai vizsgálat jelentősége a *TP53* génmutációval összefüggő daganatszindrómákban**

*Butz Henriett1,2,3, Papp János1,2, Bozsik Anikó1,2, Grolmusz Vince1, Oláh Edit1, Patócs Attila1,2,3*

1Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetika Osztály, Budapest; 2MTA-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest; 3Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

**Bevezetés.** A *TP53* gén patogén variánsai ritka daganatszindróma kialakulásához vezetnek. Újabb adatok alapján a csírasvonalas *TP53* variánsok előfordulása jóval gyakoribb a korábban nem teljes penetranciával rendelkező esetek felismerésének elmaradása miatt.

**Módszer.** 2018-2021 között, két hazai centrumban (Országos Onkológiai Intézet és Semmelweis Egyetem) vizsgált 49 beteg klinikai és genetikai adatait dolgoztuk fel. A betegek klinikai besorolása a 2020-as ajánlás (Chompret kritériumok) szerint történt. 14 esetben Li-Fraumeni szindróma (LFS, 10 eset) vagy LFS-szerű, de a Chompret kritériumokat nem teljesítő (4 eset), 15 esetben mellékvesekéregkarcinóma, és 20 betegben fiatal, *BRCA1/2* negatív emlőrák volt a klinikai diagnózis. LFS-szerű betegekben vagy familiaritás vagy multiplex daganatok vagy fiatal életkorban megjelent daganatok utaltak *TP53* érintettségre.

**Eredmények.** Összesen 14 patogén variánst (PV) azonosítottunk, 8-at 7 LFS betegben (7/10: 70%), 3-at 2 LFS-like betegben (2/4: 50%), 1-et a mellékvesekéregrákos (1/15: 6%) és 2-t a fiatal emlőrákos betegcsoportban (2/20: 10%). 8 variáns korábban nem volt ismert. A familiáris és multiplex esetekben az első daganat korábbi életkorban jelentkezett. A LFS-szerű csoportban 1 betegben csírasejtes *PTEN* patogén variánst igazoltunk.

**Következtetés.** A LFS *TP53* negatív eseteiben további vizsgálatok (nagy deléció és mozaicizmus) beazonosíthatják a patogén variánsokat. A LFS-szerű klinikai csoportban beazonosított *TP53* PV-ok fele nem kerül felismerésre. A változatos fenotípus és penetrancia miatt rendkívül fontos a családi daganatos anamnézis figyelembevétele a rizikó megítélése szempontjából, azonban ennek hiánya nem kontraindikációja a genetikai vizsgálatnak. (Támogatás: TKP2020-NKA-26).

**Genotípus-fenotípus összefüggések örökletes emlőrákban**

*Papp János1,2 , Bozsik Anikó1,2 , Pócza Tímea1 , Patócs Attila 1,2 , Butz Henriett 1, Grolmusz Vince Kornél1,2, Oláh Edit1*

1Országos Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

2MTA-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata Magyarországon, és hátterében az esetek ~5-15%-ában a *BRCA1/2* gének öröklött mutációi állnak. Munkánk során a *BRCA* gének genetikai tanácsadást követő klinikai genetikai vizsgálatainak eddigi tapasztalatait foglaltuk össze, értékelve a BRCA1- vagy BRCA2- mutációs státusz összefüggéseit a betegek egyéni és családi kórtörténetével, illetve az emlőtumorok klinikai-patológiai jellemzőivel. A 2014-2019 időszakban 2128, az NCCN kritériumrendszerének ajánlásait követve kiválasztott beteg *BRCA1/2* vizsgálatára került sor újgenerációs szekvenálással. Az esetek 21%-ában azonosítottunk kóroki *BRCA1/2* mutációt. A vizsgált betegpopulációt három csoportra osztva (*BRCA* negatív: 1692 eset; *BRCA1* pozitív: 272 eset; *BRCA2* pozitív: 164 eset) határoztuk meg a mutációs státusz és a vizsgált paraméterek összefüggéseit. Eredményeink szerint a *BRCA1* mutációt hordozók egyéni és családi kórtörténetének jellemzői és a vizsgált klinikai-patológiai mutatók minden paraméter esetén szignifikánsan különböztek a patogén mutációra nézve negatív esetekétől: fiatalabb életkorban kialakuló betegség; multiplex tumorok nagyobb gyakorisága; pozitív családtörténet; a duktális szövettanú tumorok felülreprezentáltsága; magasabb Ki-67 proliferációs index; a hormonreceptor-negatív tumorok nagyobb aránya (p<0.01 minden paraméterre). Ezzel szemben a *BRCA2* mutációt hordozók sem a tumorkialakulás életkorában (p=0.52), sem a duktális szövettan gyakoriságában (p=0.7802), sem a hormonreceptor-negativitás gyakoriságában (p=0.06), sem pedig a Ki-67 index jellemzőiben (p=0.85) nem mutattak ilyen eltérést de a multiplex tumorok és a pozitív családtörténet megjelenése szignifikánsan gyakoribb volt a BRCA2 mutációt hordozók között is. Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a *BRCA1* hordozói státuszt jellegzetes, a negatív esetekétől szignifikánsan eltérő fenotípus megjelenése kíséri, míg a *BRCA2* pozitív esetek csak bizonyos ­ – elsősorban az egyéni és családi tumortörténetben szereplő – paraméterek alapján különülnek el. Ez utóbbi megfigyelés alátámasztja a klinikai genetikai információfeldolgozás, és elsősorban a széles körű, lehető legteljesebb családi anamnézis felvételének fontosságát. [Pályázati támogatás: TKP2020-NKA-26, NKFIH-OTKA K112228]

***MLH1, MSH3 és MSH6* szerepe az immunellenőrzőpont-gátlókkal szembeni rezisztencia kialakulásában rosszindulatú tumoros megbetegedésekben**

*Kovács Szonja Anna1,2, Balajti Máté1, Győrffy Balázs1,2*

1 ELKH TTK, Enzimológiai Intézet, Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

2 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bioinformatika Tanszék, Budapest

**Bevezetés:** Az *MLH1* (MutL Homolog 1), az *MSH3* (MutS Homolog 3) és *MSH6* (MutS Homolog 6) a DNS hibajavításban vesznek részt, mutációi gyakran előfordulnak MSI-H/ dMMR tumorokban. Az *MLH1* alacsony expressziója (hiánya) egyes daganattípusokban a kemoterápiákkal, célzott terápiákkal szembeni rezisztenciához, másokban az érzékenységhez járul hozzá. Az immunterápiákra adott válaszkészségben betöltött szerepe azonban még kevésbé vizsgált. Célunk, hogy rosszindulatú tumoros betegek génexpressziós és túlélési adatait feldolgozva, megvizsgáljuk az *MLH1* és *MSH3/6* szerepét az immunterápiára adott válasz előrejelzésében.

**Anyag és módszer:** Az NCBI GEO és a CRI iAtlas adatbázisát felhasználva, transzkriptomikai és klinikai adatokat gyűjtöttünk össze olyan betegektől, akik a-PD-1, a-PD-L1 vagy a-CTLA-4 kezelésen estek át. A duplikátum találatok eltávolítása után kizártuk azon mintákat, amelyek egysejtes RNS-szekvenálásból, sejtvonalból, egérből, immunsejtekből vagy nem tumoros szövetből származtak. Csak azon eredmények kerültek be a végső elemzésbe, amelyeknél egyszerre volt elérhető génexpressziós és klinikai adat. Az RNS-szekvenálásból, NanoString nCounter platformból, valamint RT-qPCR-ből származó nyers expressziós adatokat kvantilis normalizáltuk. A mintákhoz tartozó, génenkénti expressziós adatokat egyetlen adattáblába kombináltuk R programkörnyezetet használva. A szignifikáns génexpressziós különbséget Mann-Whitney-teszttel számítottuk.

**Eredmények:** 154 vizsgálatból 3006 klinikai mintát dolgoztunk fel, a végső adatbázisba 1323 beteg 1806 mintája került be. Az *MLH1* génexpressziós változásait a-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), a-PD-L1 (atezolizumab) és a-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab) kezelések hatására vizsgáltuk melanómában, nyelőcsőrákban, urothelialis, - és fej-nyaki tumorokban. A nyelőcső, - valamint az urothel daganatból származó minták kemoterápiás kezelésben is részesültek. A 722 melanómás beteg közül összesítve 177 reagált a vizsgált immunterápiás kezelésekre, 545 rezisztensnek bizonyult. Az *MLH1* alacsonyabb expressziót mutatott az a-PD1 *(p=1,25E-07, FC=0,69)*, valamint az a-CTLA4 *(p=0,002, FC=0,82)* kezelésekre nem reagáló melanómás betegekben, a többi tumortípusban nem találtunk szignifikáns összefüggést. Pembrolizumab és nivolumab rezisztens melanómás mintákban az *MSH3* *(p=4,13E-08, FC=0,54)* és *MSH6* *(p=0,0001, FC=0,68)* csökkent expresszióját tapasztaltuk.

**Következtetés:** Az *MLH1* eltérő expresszióját figyeltük meg melanómában 722 beteg alapján a pembrolizumabbal, nivolumabbal, ipilimumabbal, és a tremelimumabbal szembeni rezisztencia esetén. Az a-PD-1 gátlószerek rezisztenciájában az *MSH3/6* géneknek is szerepe lehet az *MLH1* mellett.

**Onkogenetikai vizsgálatok a Pécsi Klinikán.**

*Maász Anita1, Bércesi Éva2, Melegh Béla1, Gyenesei Attila3, Hadzsiev Kinga1*

1PTE KK Orvosi Genetikai Intézet; 2Onkoterápiás Intézet, 3Szentágothai János Kutatóközpont, Pécs

A daganatos betegségek csekély hányada mutat családi halmozódást, ezek általában specifikus, ún. örökletes daganat szindrómák képében jelentkezhetnek, amelyek fiatalabb korban és akár több szervet érintve manifesztálódhatnak, nagyobb rizikót jelentve emlő- és kolorektális daganatok kialakulására. Az örökletes daganat szindrómáknak körülbelül negyven különböző formája ismert. Ezek a szindrómák hazánkban és más európai országokban is az esetek többségében későn vagy egyáltalán nem kerülnek felismerésre. Az újgenerációs szekvenálási technikák robbanásszerű fejlődésével lehetőség nyílt többek között a daganatos betegségek hátterében álló genetikai defektusok gyors feltérképezésére. A szakmai irányelveket alapul véve a pécsi Klinikán megalakult egy onkogenetikai team. Az Onkoterápiás Intézet gondozó ambulanciája az emlő- és petefészek, vagy gyomor és vastagbél, illetve egyéb, ritka familiaritást mutató daganatos megbetegedésekre magas kockázattal rendelkező egyének és családtagjaik rendszeres szűrővizsgálatait menedzseli. A diagnosztikus genetikai vizsgálatot, illetve a vizsgálat előtti és utáni genetikai tanácsadást az Orvosi Genetikai Intézet bonyolítja. Együttműködésünk alatt 200 magas rizikóval azonosított páciens genetikai vizsgálatát végeztük el, melyek közül 55 esetben tudtunk azonosítani a betegséggel összefüggésben álló genetikai defektust. Eredményeinkkel és betegeink nemzetközi hálózatokba (ERN-GENTURIS) történő becsatornázásával a betegek diagnózishoz juttatásában, a daganatok prevenciójában és a terápiát érintő döntések meghozatalában is fontos szerepet vállalunk, ezen kívül gyarapítjuk a tumorgenetikai ismeretanyagunkat, illetve jövőbeli kutatási lehetőségeket is teremthetünk.