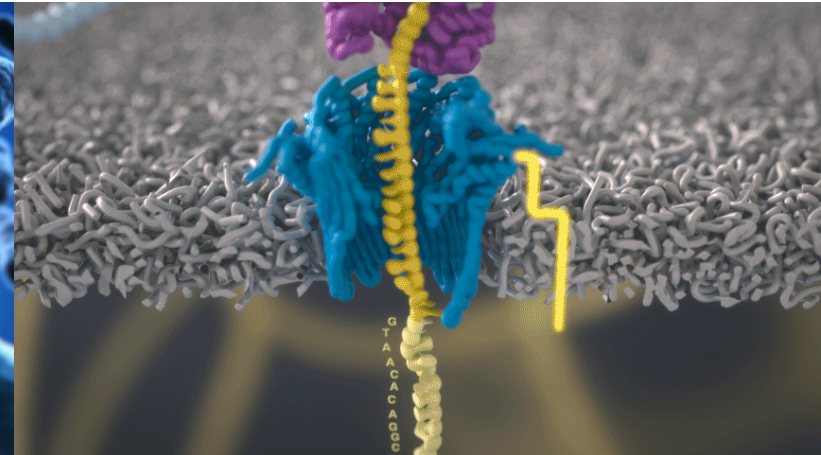
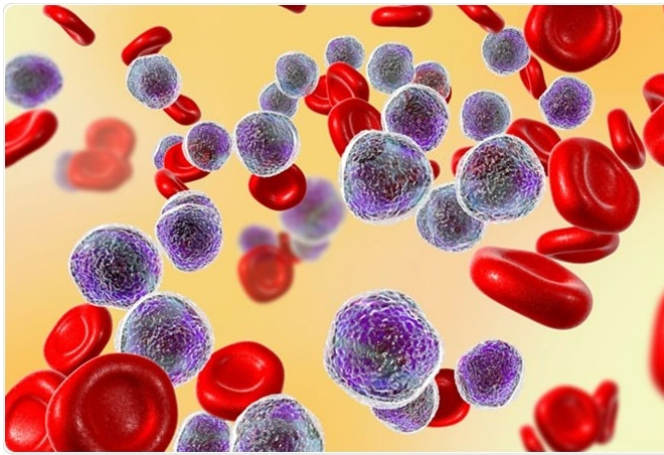




Humán Genomért
Alapítvány²⁰²⁰



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769



Gyermekkori leukémia prediszpozíció klinikai és molekuláris cytogenomikai vizsgálata

Kovács Árpád Ferenc, Haltrich Irén, Abonyi Tünde, Fekete Nóra, Némethi Zaránd, Fekete György, Erdélyi Dániel, Kovács Gábor

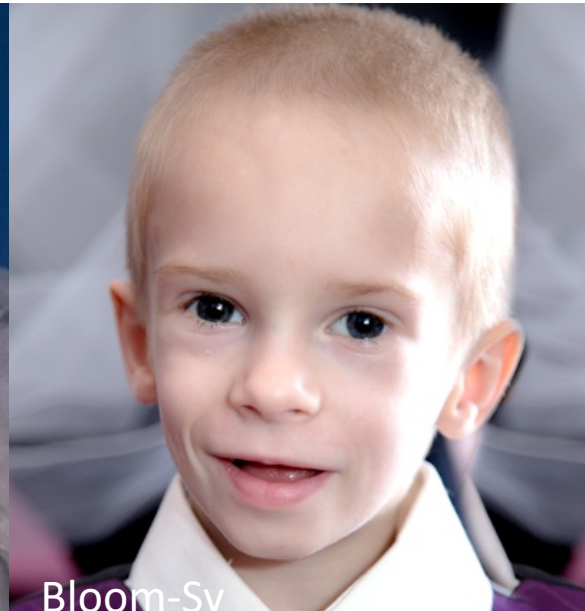
2022.02.03.



Down-Sy



Neurofibromatózis



Bloom-Sy



Li-Fraumeni-Sy



Kostmann-Sy



Diamond-Blackfan-Sy



Ataxia-teleangiectasia



Schwachman-Diamond



Noonan

AKUT LIMFOID LEUKÉMIA KIALAKULÁSÁNAK PATOMECHANIZMUSA

Kifejezetten
hajlamosító genotípus

Döntően
Környezeti faktorok

Neurofibromatózis

Schwachman-Diamond-szindróma

Down-szindróma

Noonan-szindróma

Bloom-szindróma

Diamond-Blackfan anémia

Ataxia-teleangiectasia

Klinefelter-szindróma

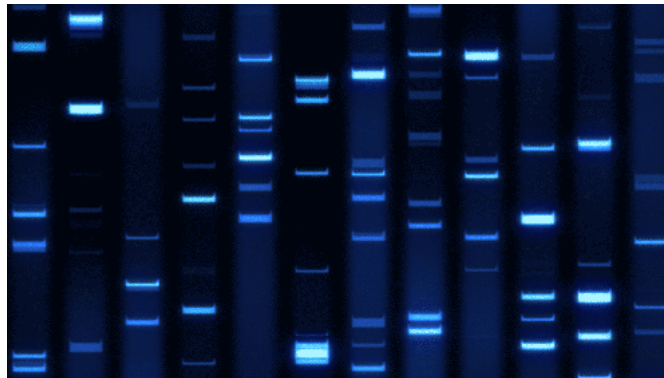
Kostmann-szindróma

Mozaikos 8-as triszómia

Li-Fraumeni-szindróma

CÉLKITŰZÉS

1. Leukémia kialakulásában szerepet játszó genetikai (patogén) variációk felfedése
2. A leukémiára hajlamosító örökítőanyag eltérések vizsgálata T-sejtekben



VIZSGÁLATI MÓDSZERTAN

1. Teszt előtti genetikai tanácsadás
2. Korábbi genetikai vizsgálatok összegzése
3. Újabb molekuláris vizsgálatok javaslata, kutatásban való részvétel
4. Teszt utáni genetikai tanácsadás – tumorprediszpozíciós rizikó értékelése

TESZT ELŐTTI GENETIKAI TANÁCSADÁS

Anamnézis:

Periconcepcionális:
Prenatális:
Perinatális:
Psichomotors fejlődés

Kórelőzmény:

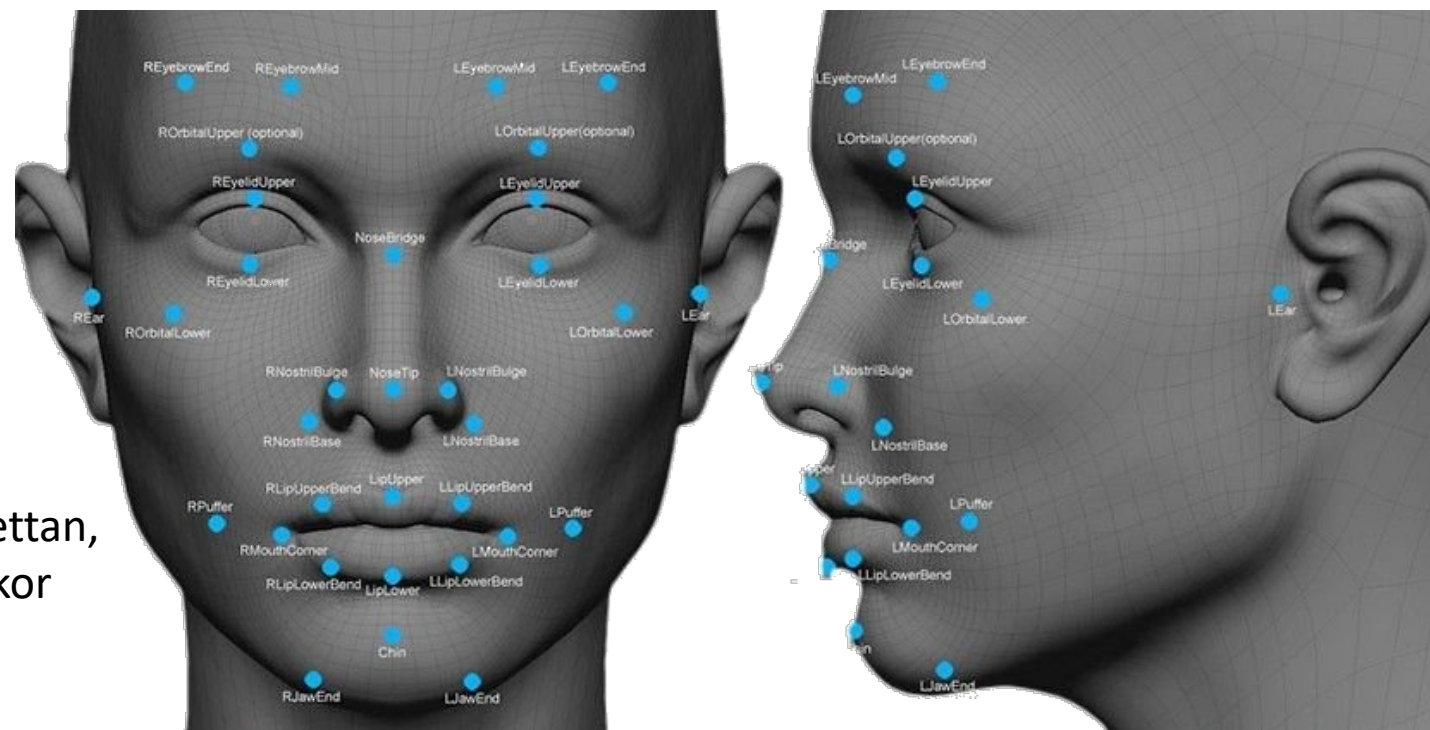
Családfaanalízis:

Tumor előfordulás: érintett szerv, szövettan,
molekuláris eltérés, diagnóziskori életkor

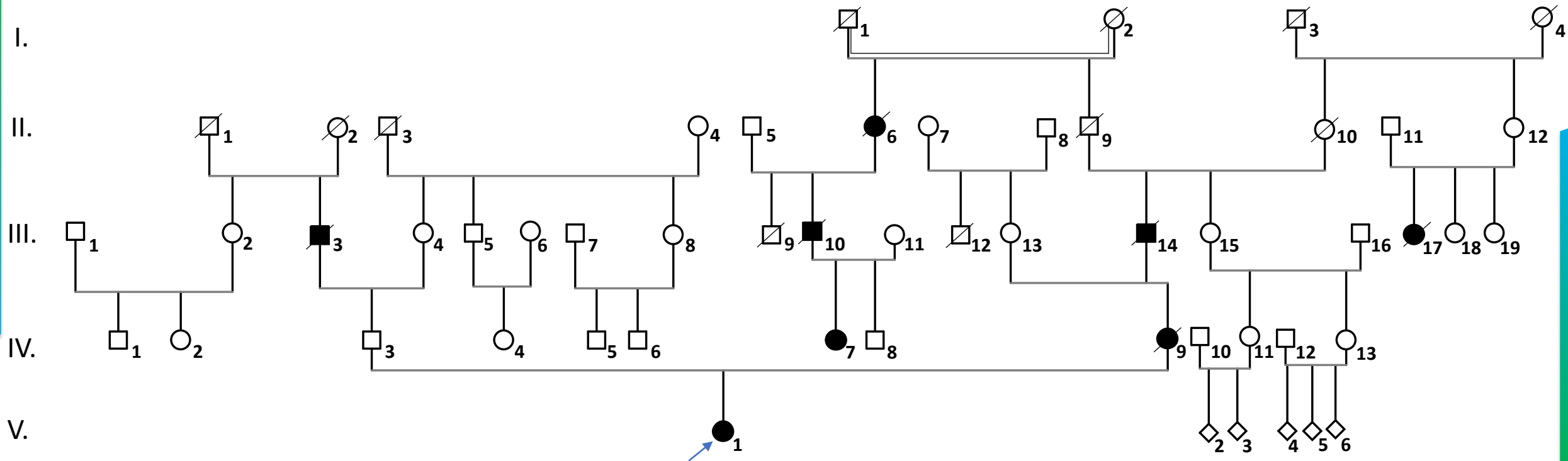
Fizikális vizsgálat:

Minor anomáliák:
Testfélaszimmetria:

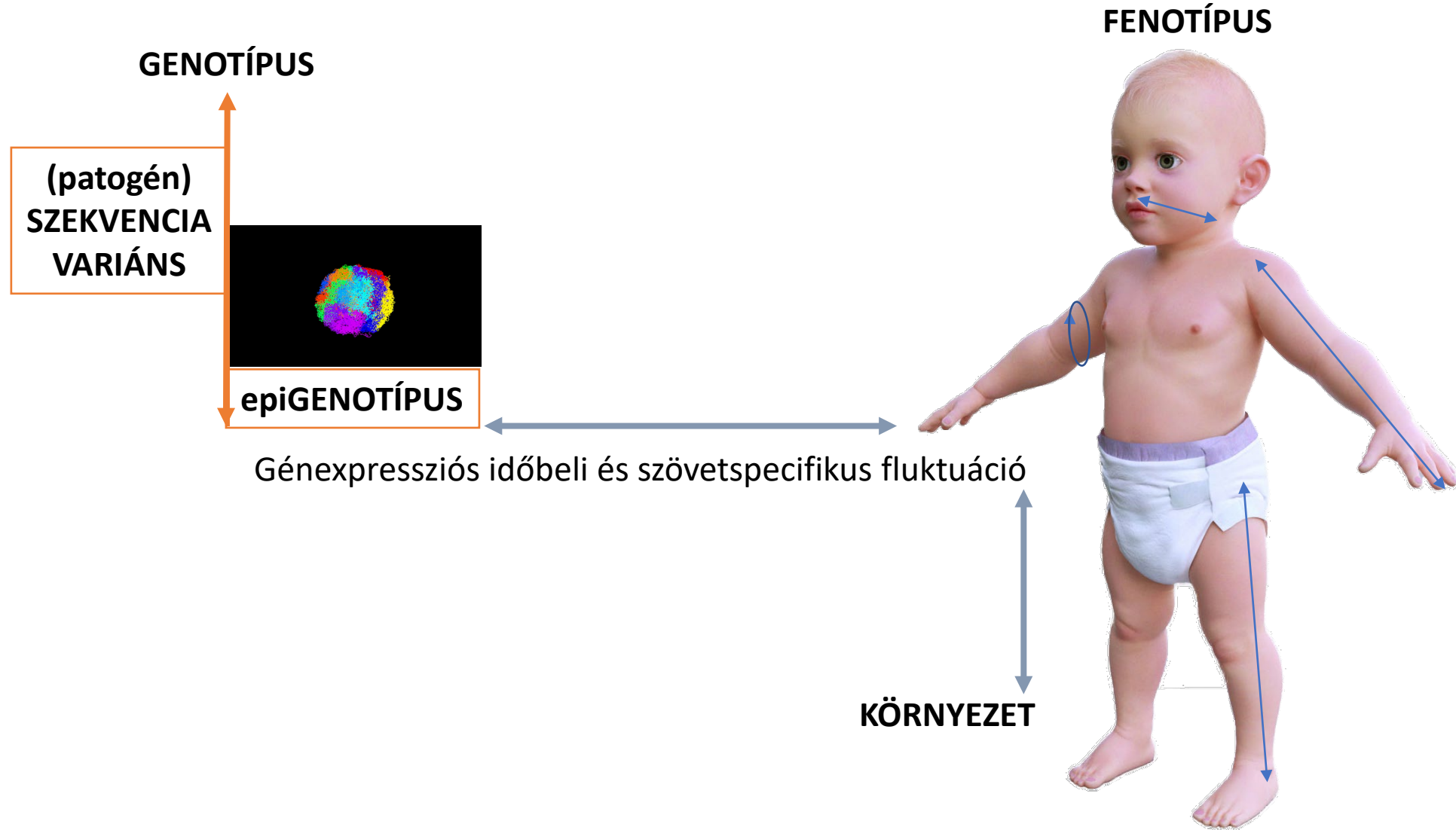
Genetikai szindróma gyanújának felmerülése:



TESZT ELŐTTI GENETIKAI TANÁCSADÁS



GENOTÍPUS-FENOTÍPUS ÚTVONAL



BETEGSÉGRIZIKÓ



Protektív variánsok	I. osztály: Benignus variáns (B)	IV. Osztály valószínűleg patogén variáns (LP)
Valószínűleg protektív variánsok	II. osztály: Valószínűleg benignus variáns (LB)	V. Osztály: patogén variáns (P)
III. osztály: Ismeretlen jelentőségű variáns (VUS) – 0,05-0,949		

DIGITÁLIS BETEGKARTON

Sablon

Név:

TAJ:

Születési dátum:

E-mail:

Telefonszám:

Szomatikus fejlődés:

12

Kontroll vizsgálat

Perinatális anamnézis:

Családfa:

Minor anomáliák:

0/100

Fizikális vizsgálat:

Diagnózis:

Molekuláris eltérés:

Utánkövetés:

Terápia:

Kutatásban részvétel:

+ Feladat hozzáadása

- Minor anomáliák (HPO) 0%**
- Hipertelorizmus HP:0000316
 - Epicanthus HP:0000286
 - Cornealis homály HP:0007957
 - Cornea verticillata HP:0500008
 - Hosszú felső szempilla HP:0007840
 - Hosszú alsó szempilla HP:0040053
 - Rövid felső szempilla HP:0040054
 - Rövid alsó szempilla HP:0040055
 - Széles orrgyök HP:0000431
 - Magas orrgyök HP:0000426
 - Besüppedt orrgyök HP:0005280
 - Felfele ívelő orrcimpa HP:0000463
 - Széles orrcsúcs HP:0012810
 - Elsimult philtrum HP:0000319
 - Rövid philtrum HP:0000322
 - Hosszú philtrum HP:0000343
 - Szájpadhasadék (HP:0000175)
 - Vaskos felső ajak HP:0000219
 - Vékony felső ajak HP:0000233
 - Vaskos alsó ajak HP:0010282
 - Vékony alsó ajak HP:0010282
 - Micrognathia HP:0000347
 - Retrognathia HP:0000278
 - Lapos középarc HP:0012368
 - Synophris HP:0000664
 - Széles szemöldök HP:0000574
 - Magasan ívelt szemöldök HP:0002553
 - Kiemelkedő homlok HP:0011220
 - Széles homlok HP:0002003
 - Alacsonyan ülő fülek HP:0000369
 - Nagy fülek HP:0400004
 - Kis fülek HP:0008551
 - Fülkagyló aszimmetria HP:0010722

Molekuláris eltérés: 22q11.21 2.944 Mbp méretű heterozigóta deléción, amely 43 OMIM gént érint arr[GRCh38]22q11.21(18166088_21110475)x1 és a 7q11.23 1,509 Mbp méretű heterozigóta deléción, amely 25 OMIM gént érint arr[GRCh38]7q11.23(73218258_74727155)x1



2022. február

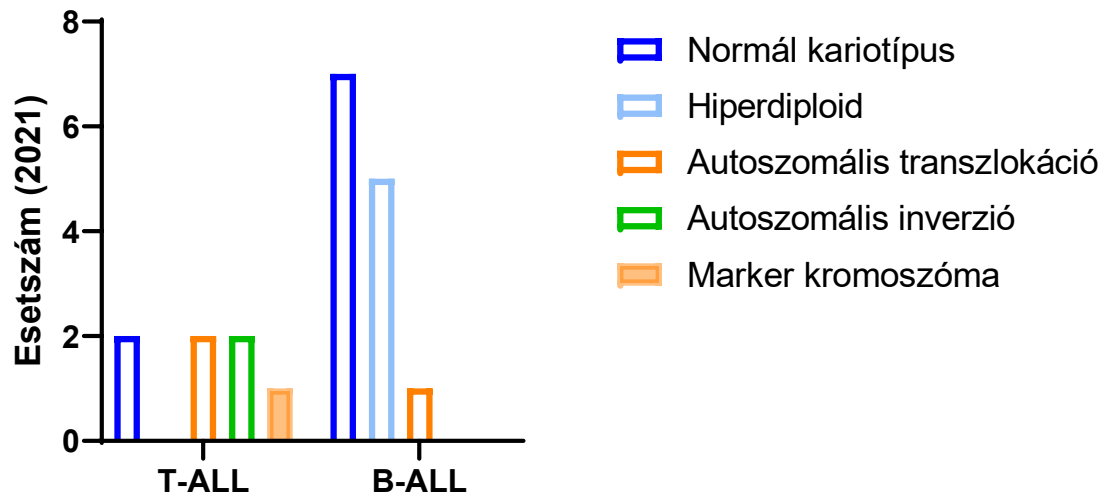
+ Add a new stack + Feladat hozzáadása

H	K	Sze	Cs	P	Szo	V
31	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
○ Kontroll vizsgálat						
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27

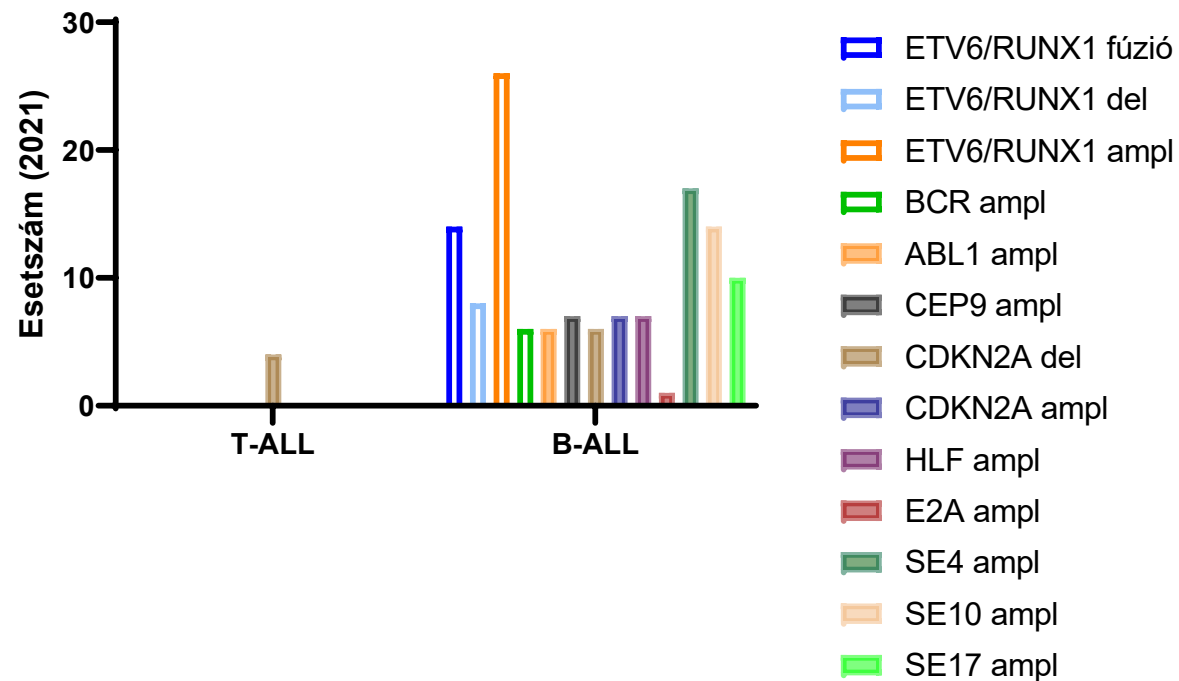
DIAGNOSZTIKUS VIZSGÁLATOK

Csontvelőminta

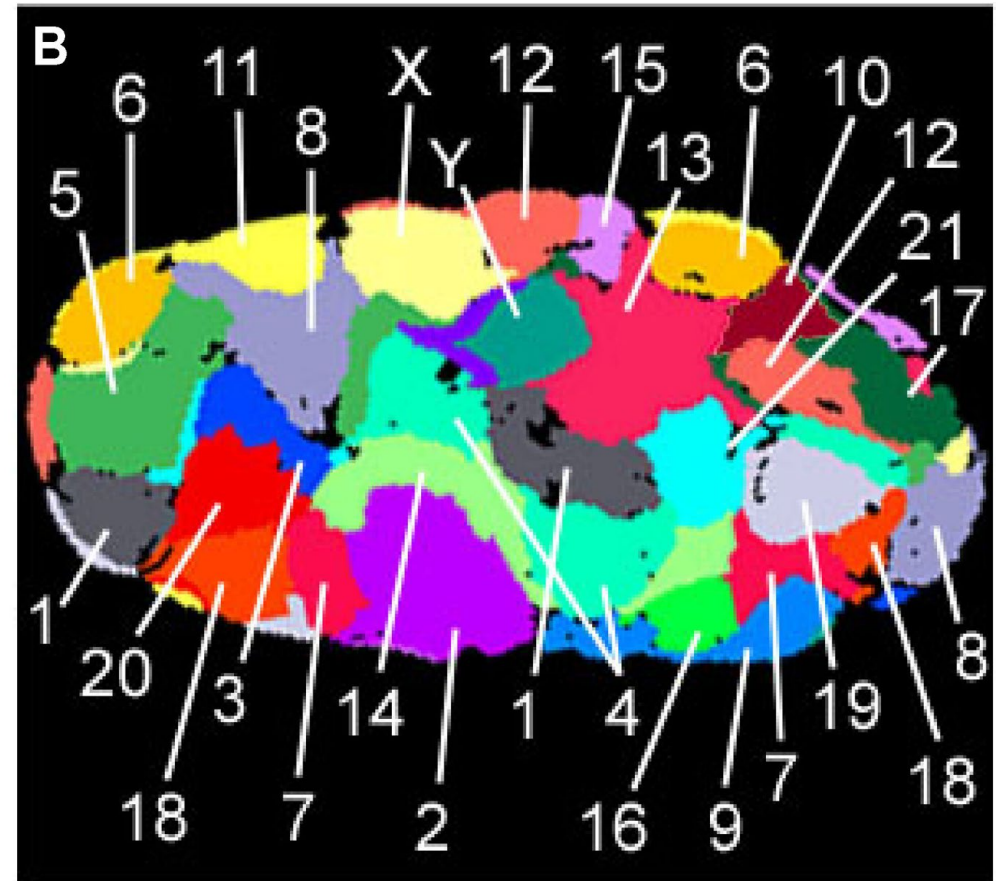
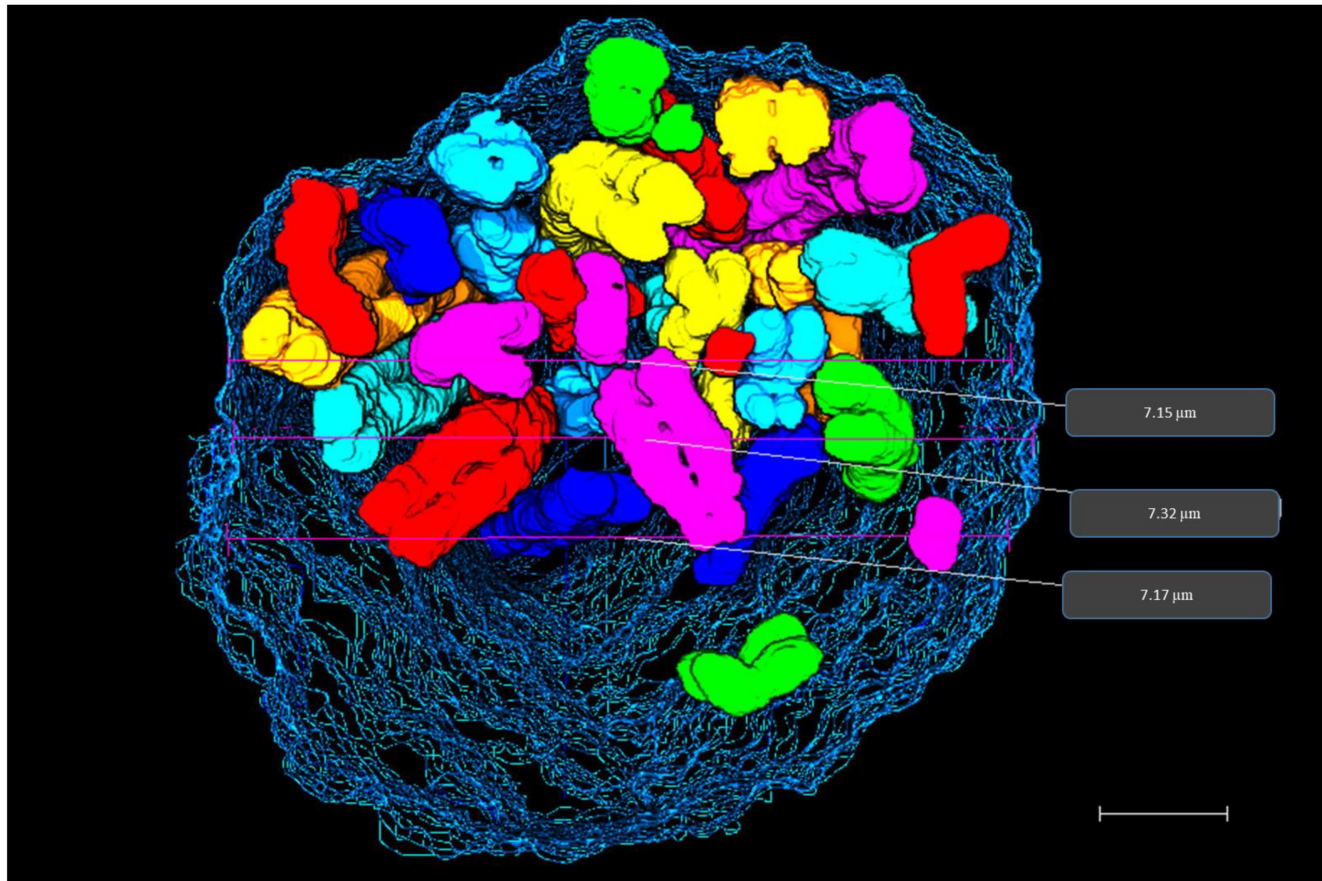
G-SÁVOZÁS



FISH



3D KROMOSZÓMA ARCHITEKTÚRA



3D FISH

1 mL EDTA-s perif. Vér



PBMC izolálás



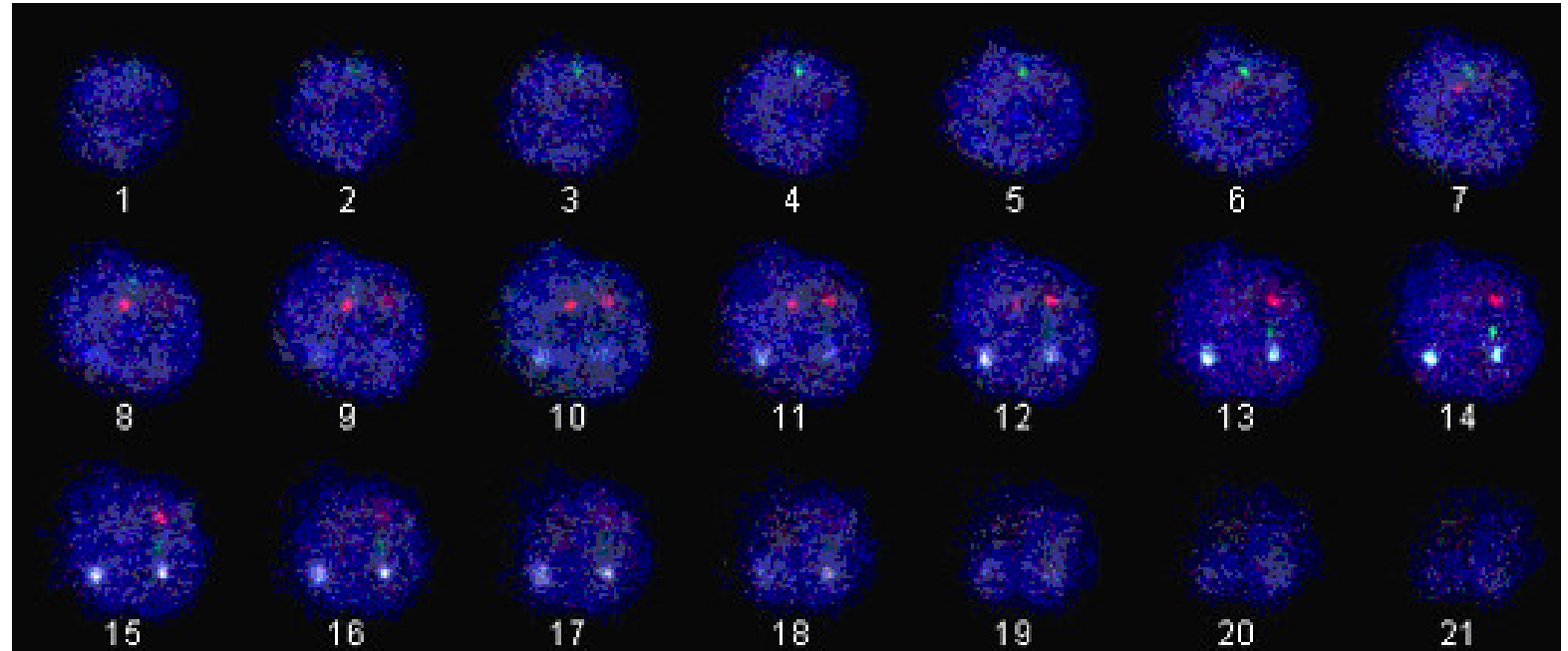
Citocentrifugálás



Fixálás, permeabilizálás
Renaturálás, denaturálás,
hibridizáció

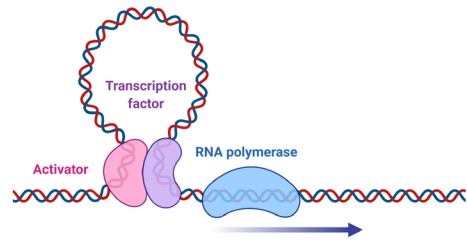


Celldiscoverer7

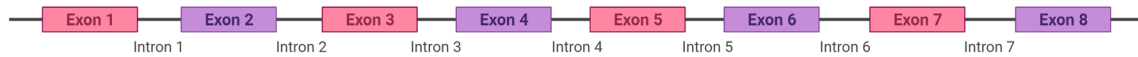


GATA3 ÉS TUMORPREDISZPOZÍCIÓ

DNA level

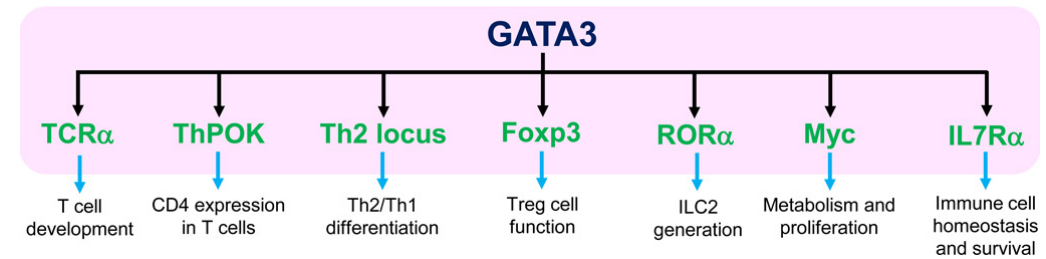
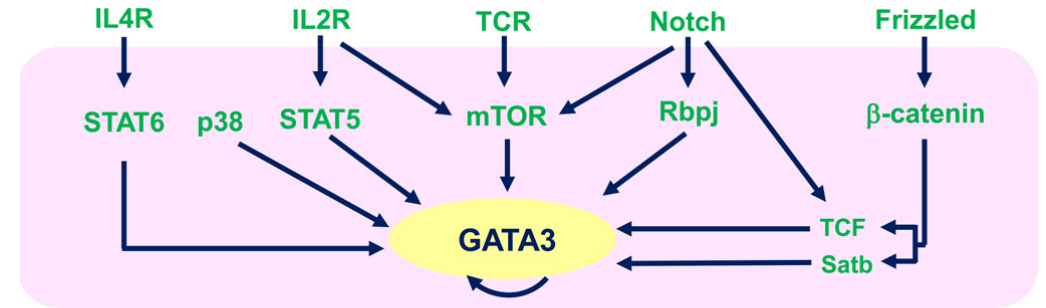


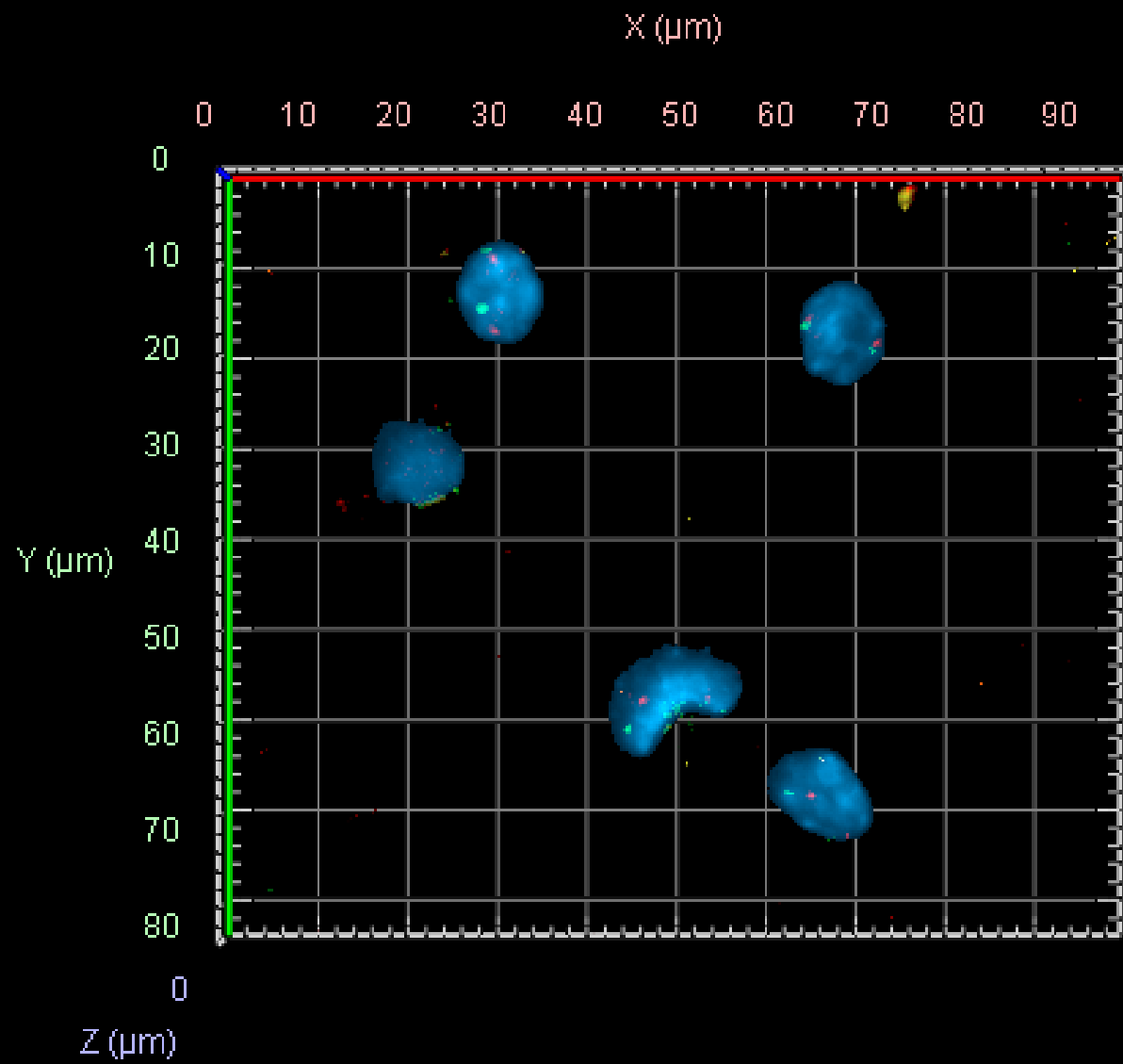
pre-mRNA



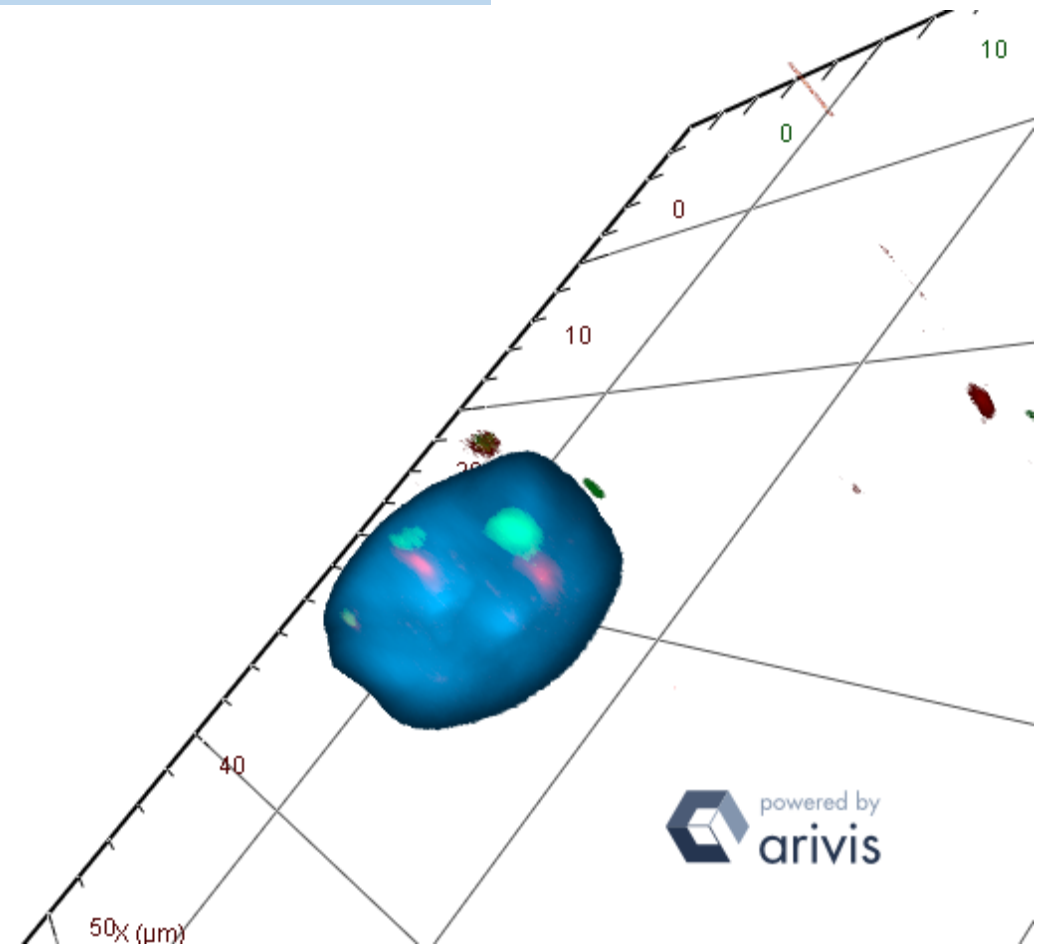
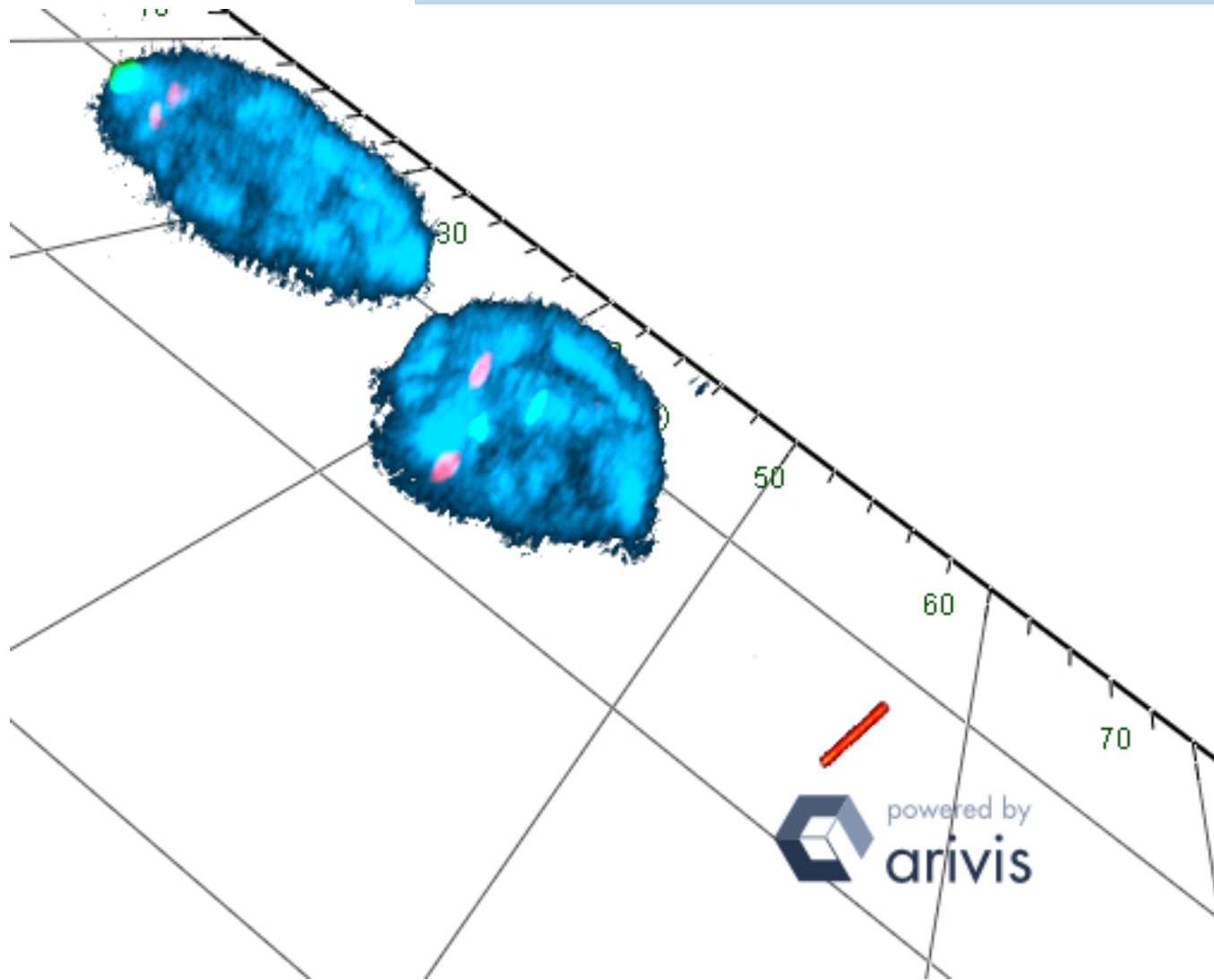
mRNA transcripts

hsa-miR-4742-3p hsa-miR-4795-3p hsa-miR-5692c hsa-miR-4272 hsa-miR-5692b hsa-miR-3121-5p



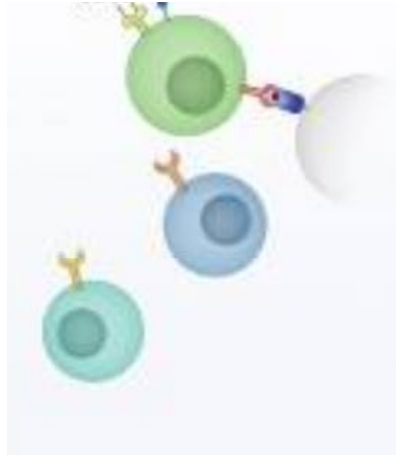


3D FISH ELŐKÍSÉRLET EREDMÉNYEK

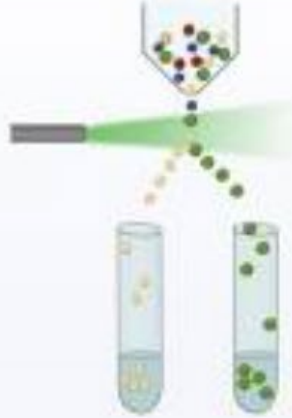


NEUTROFIL GRANULOCITA IZOLÁLÁS

Vérből mágneses szeparálás



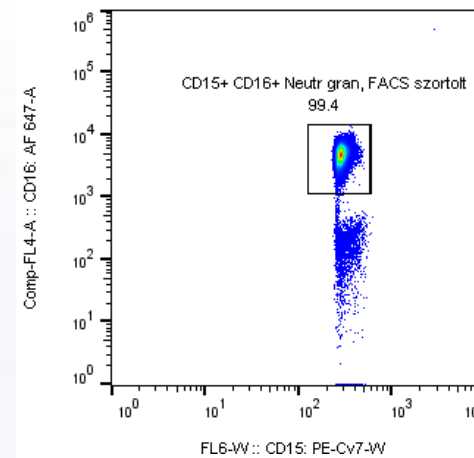
Negatív sejtszortolás



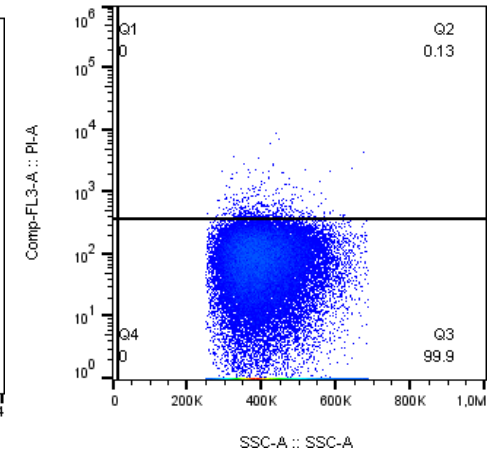
Neutrofil granulocita



FACS szortolást követően tisztaság



Viabilitás



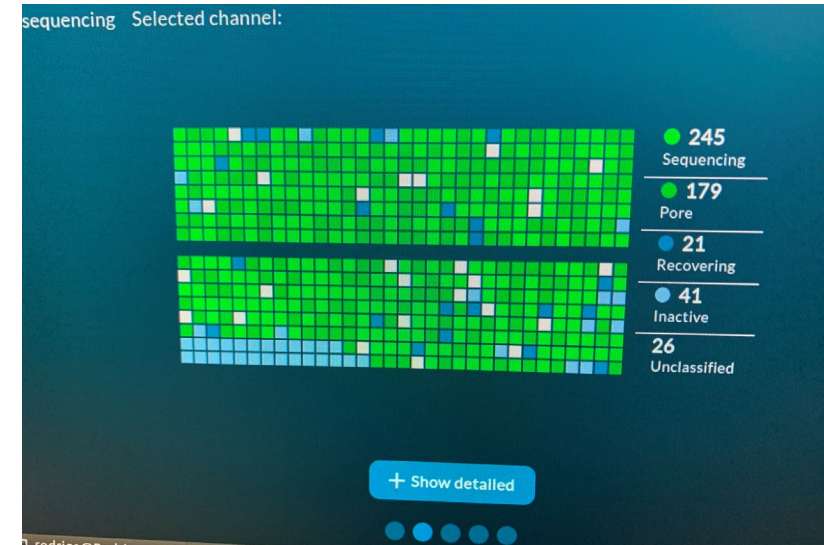
1 mL perif vérből kb. $7-8 \times 10^5$ neutr gran.

99%-os viabilitás

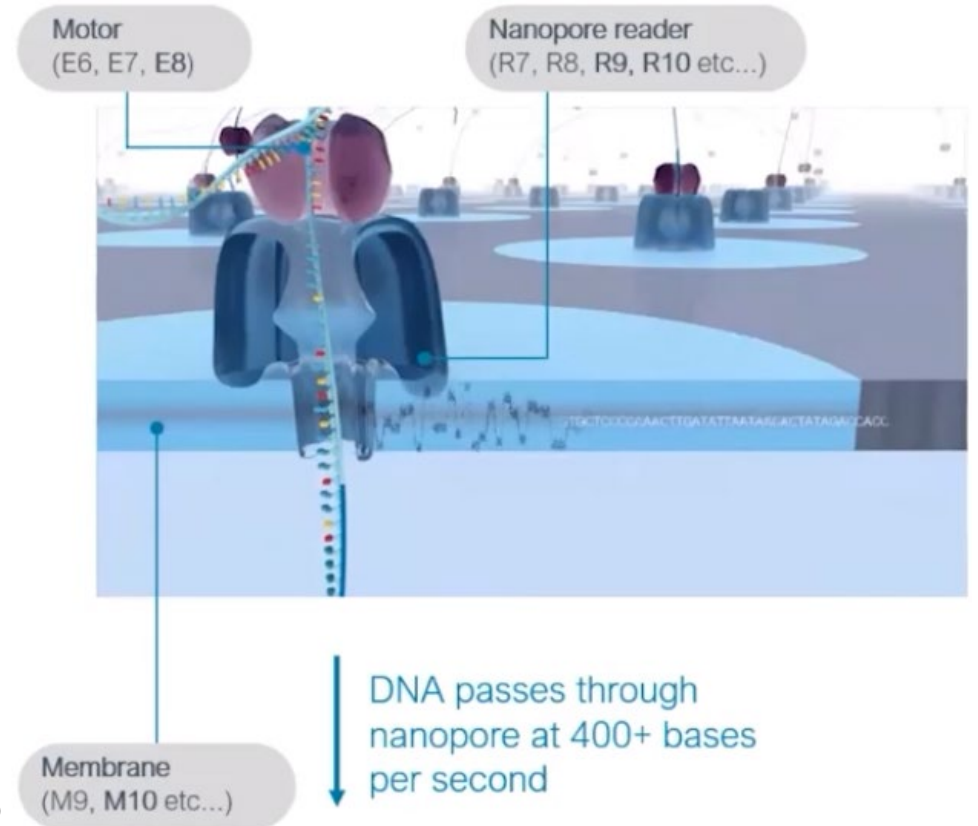
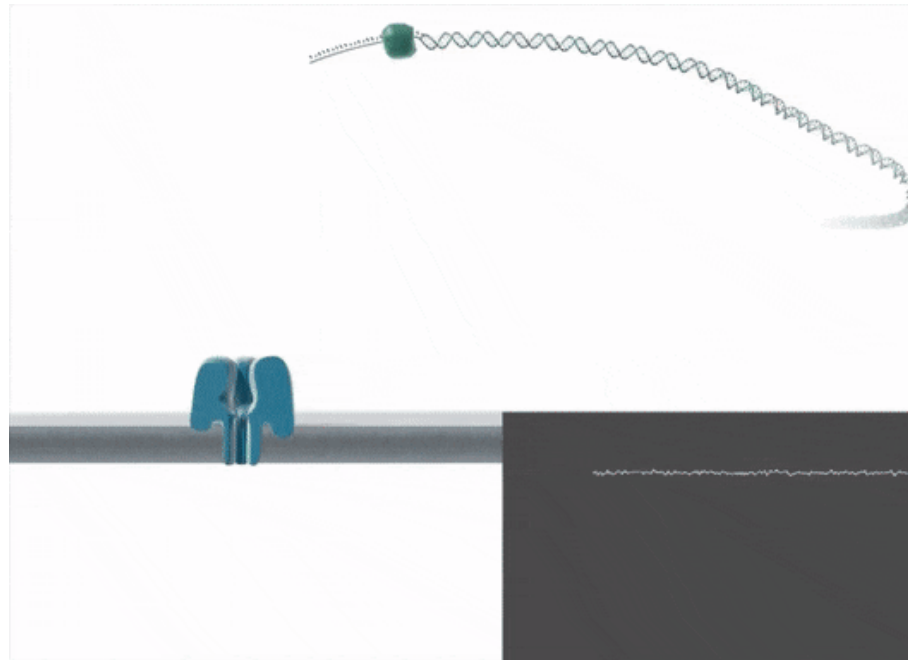
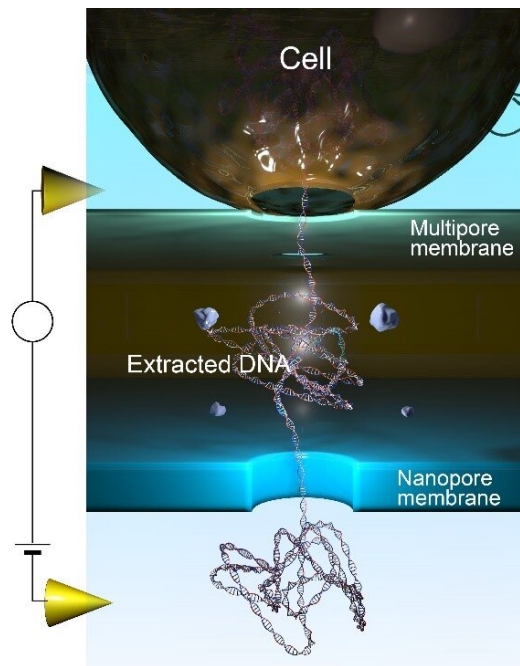
GÉNPANEL SZEKVENÁLÁS

DNS extrakció és minőségellenőrzés

Qubit dsDNS koncentrációmérés
Nanodrop tisztaságmérés



GÉNPAANEL SZEKVENÁLÁS



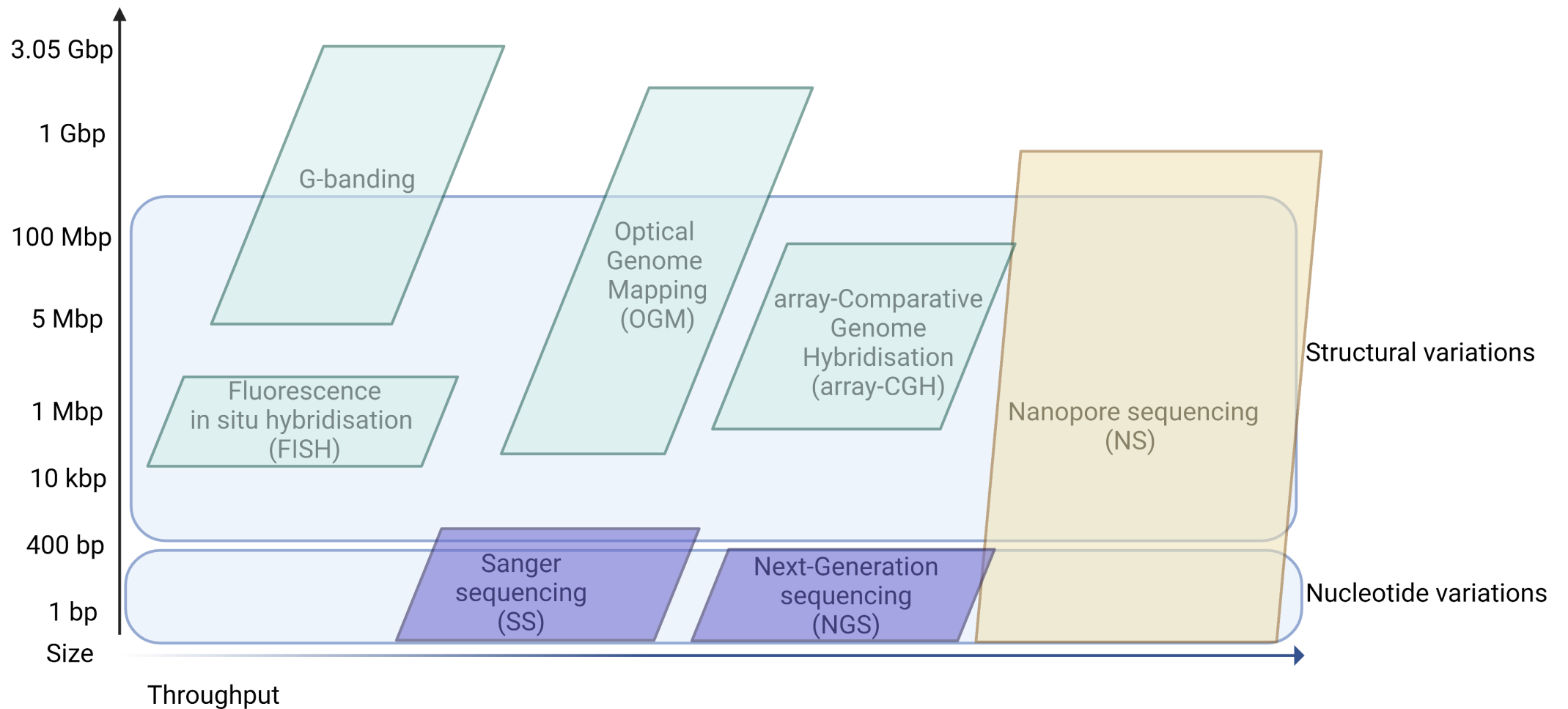
ANKRD26, ATM, BLM, CBL, CEBPa, CTC1, DDX41, DKC1, ELANE, EPCAM, ETV6

FANCA, GATA1, GATA2, GATA3, HAX1, LIGIV, MBD4, MLH1, MPL, MSH2, MSH6, MYH9, NBN, NHP2, NOP10

NSD1, PARN, PAX5, PMS2, PTPN11, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RTEL1, RUNX1, SBDS, SOS1,

TERC, TERT, TINF1, TP3, TPP1, TSR2, WAS, WRAP53

NANOPÓRUS-ALAPÚ SZEKVENÁLÁS ELŐNYEI



Kovács et al. 2022 Bioengineering – kézirat szerkesztés alatt.

TESZT UTÁNI GENETIKAI TANÁCSADÁS

1. Azonosított öröklődő leukémiára hajlamosító eltérésekről genetikai szakvélemény közlése genetikai tanácsadás keretében
2. Családtervezést illető vonatkozások megbeszélése
3. Családban genetikai szűrővizsgálatok javallatának felállítása

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Genetika Részleg

Abonyi Tünde
Prof. Dr. Fekete György
Dr. Haltrich Irén
Dr. Lengyel Anna
Németh Zaránd
Dr. Németh Krisztina
Dr. Pinti Éva
Staub Krisztina
Dr. Szumutku Fanni
Varga Xénia

TDK hallgatók:
Erhardt Júlia

Hematológiai Osztály

Dr. Erdélyi Dániel
Prof. Dr. Kovács Gábor

SE Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet

Prof. Dr. Buzás Edit
Fekete Nóra
Dr. Kőhidai László
Dr. Pállinger Éva

Humán Genomért Alapítvány

Fekete Nóra
Dr. Haltrich Irén
Dr. Kovács Orsolya Tünde
Dr. Szalai Renáta

Támogatás:
- MGYGYT Alapítvány
- OTKA_PD138521
- Humán Genomért Alapítvány

Köszönöm szépen a megtisztelő figyelmet!

