

Genetikai faktorok szerepe az allogén hemopoietikus őssejt transzplantáció szövődményeinek kialakulásában és kimenetelében

Doktori értekezés

dr. Balassa Katalin

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andrikovics Hajnalka, PhD, laborvezető

Hivatalos bírálók: Dr. Gergely Lajos, PhD, egyetemi docens
Dr. Horváth Laura, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:
Prof. Dr. Kempler Péter, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Kriván Gergely, PhD, osztályvezető főorvos
Dr. Timár Botond, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2017

1. BEVEZETÉS

Az allogén hemopoietikus őssejt transzplantáció (allo-HSCT) számos malignus, öröklött és immun-mediált betegség esetén az egyetlen tartós gyógyulást biztosító terápia. Világviszonylatban lineáris növekedés észlelhető az allogén őssejt átültetések számát tekintve. Becslések szerint a világon az egymilliomodik őssejt transzplantációt (az autológ és allogén formákat is figyelembe véve) 2012-ben végezték el. A legfrissebb European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) tanulmány szerint a fejlettebb európai országokban az allogén transzplantációk száma évi 201 és 300 között van 10 millió lakosra számítva. Annak ellenére, hogy a kezelésen átesett betegek kimenetele fokozatos javulást mutat, az allogén őssejt átültetés továbbra is egy magas kockázatú beavatkozás, jelentős transzplantációhoz társuló halálozással. Az allogén átültetés sikere malignus betegségek esetén nagymértékben függ az előnyös, transzplantációt követően kialakuló graft-versus-leukémia/tumor hatástól, mely sikeresen elpusztítja a daganatsejteket. A donor sejtek által közvetített, a recipiens szövetek ellen irányuló immunológiai támadás ugyanakkor akut graft-versus-host betegség (aGvHD) kialakulását eredményezheti. Az aGvHD transzplantációt követően a vezető, nem relapszushoz társuló halálok, és ennek megfelelően az allo-HSCT fő akadály. Az aGvHD egy akut gyulladáshoz vezető folyamat, mely bőrkiütés, hányinger, hányás, hasmenés és májműködési zavar klinikai képében jelentkezik. A számos új kezelési lehetőség ellenére az aGvHD-ban szenvedő betegek kimenetele nem mutat lényeges javulást. Kiterjedt kutatás tárgyát képezi az aGvHD előrejelzése és megelőzése. Számos rizikófaktort azonosítottak, melyek

közül a donor kiválasztás folyamatát befolyásoló faktorok lehetnek különösen fontosak. A genetikai rizikófaktorokat figyelembe véve a humán leukocita antigének (HLA) eltérése a recipiens és donor között a legszámottevőbb. Mindezek ellenére, a nagy felbontású HLA egyezés sem tudja kivédeni az aGvHD kialakulását alátámasztva egyéb genetikai rendszerek szerepét. Az alloimmun folyamatokban résztvevő genetikai útvonalak feltérképezése kiemelt fontosságú, mely segíthet a komplikációk megelőzésében az ideálisabb donor kiválasztáson és új gyógyszerek fejlesztésén keresztül. A citokinek rendkívül fontos szerepet játszanak az aGvHD folyamatában. Az aGvHD szempontjában releváns citokinek közül sok a Janus kináz/jelátviteli és transzkripciót aktiváló fehérje (JAK/STAT) útvonalat használja a jelátviteléhez. Feltételeztük, hogy az útvonal génjeinek polimorfizmusai, beleértve a 2-es típusú Janus kináz gént (JAK2) befolyásolhatják az aGvHD kialakulását. A JAK2 variánsok között a 46/1 haplotípus vizsgálata azért tűnt relevánssnak, mert korábbi megfigyelések szerint funkcionális következményekkel jár a jelenléte. A transzplantációhoz társuló trombotikus microangiopathia (TA-TMA) az allogén hemopoietikus őssejt transzplantáció egy másik, rettegett szövődménye a betegséghez társuló rendkívül kedvezőtlen prognózis miatt (medián halálozás 75%). A TA-TMA alapeleme a különböző kiváltó okok, mint a fertőzések, gyógyszerek vagy aGvHD hatására kialakuló endothel sejt funkciózavar. A klinikai kórfolyamat microangiopathiás hemolítikus anémia, trombocitopénia és a kiserekben kialakuló vérrögök hatására kialakuló szervkárosodás képében jelentkezik, mely utóbbi leggyakrabban a veséket érinti. Figyelembe véve a TA-TMA kedvezőtlen kimenetelét, a kockázati tényezők feltérképezése és a megelőzés érdekében alkalmazott lépések

kiemelt klinikai jelentőségűek. A HLA-DRB1*11 szoros összefüggést mutat a TMA egy másik formájával, a trombotikus trombocitopeniás purpurával (TTP). A TTP és TA-TMA klinikai képében mutatkozó hasonlóságok miatt feltételeztük, hogy a HLA-DRB1*11 a TA-TMA kialakulásával is kapcsolatban állhat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Adatbázis létrehozása

Munkánk elsődleges célja a Magyarországon 2007 és 2013 között malignus betegség miatt felnőtteken végzett összes első hemopoiotikus őssejt transzplantációra (n=425) vonatkozóan a betegek és donorok adatait, a transzplantációval kapcsolatos paramétereket és a transzplantáció kimeneteli eredményeit tartalmazó adatbázis létrehozása volt.

Az alábbi jellemzőkre vonatkozóan gyűjtöttünk adatokat:

a) Beteg-, és betegség-specifikus paraméterek:

Beteg életkora, neme, diagnózisa, betegség stádiuma, ABO és Rh vércsoport, CMV szerológia, HLA tipizálás eredménye, akut leukémia esetén kariotípus eltérés;

b) Donor-specifikus paraméterek:

Rokon vagy idegen donor, donor neme, ABO és Rh vércsoport, CMV szerológia, HLA tipizálás eredménye;

c) Transzplantációhoz kapcsolódó adatok: transzplantáció ideje, kondicionáló kezelés intenzitása és típusa, őssejt forrás, alkalmazott GvHD prevenciók protokoll;

d) Kimeneteli paraméterek: megtapadás, relapszus gyakorisága és ideje, TA-TMA, aGvHD és CMV reaktiváció gyakorisága, ideje és súlyossága, teljes túlélés, halálok.

2.2. Transzplantációhoz társuló trombotikus microangiopathia (TA-TMA) vizsgálat

A TA-TMA kialakulásával kapcsolatosan az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Mi a TA-TMA incidenciája és megjelenési ideje?
- A betegek milyen arányában alakul ki szervkárosodás?
- Mik a TA-TMA rizikófaktorai?
- Összefügg-e a TA-TMA a HLA-DRB1*11 allélcsoporttal?
- Befolyásolja-e a TA-TMA kialakulása a túlélést?
- Különbözik-e a prognózis HLA-DRB1*11 hordozókban és nem hordozókban?

2.3. JAK2 46/1 haplotípus vizsgálat

Második tanulmányunk a recipiens és donor 2-es típusú Janus kináz (JAK2) 46/1 haplotípus és a transzplantáció kimenetének összefüggését elemezte.

Az alábbi hipotéziseket vizsgáltuk:

- A recipiens és a donor JAK2 46/1 haplotípus összefügg-e II-IV. súlyossági fokú aGvHD kialakulásával?
- Befolyásolja-e a kockázatot a recipiens/donor genotípus kombináció?

- Van-e kapcsolat a recipiens és donor JAK2 46/1 haplotípus és a relapszus között?
- Befolyásolja-e a recipiens és donor JAK2 46/1 haplotípus a túlélést?

3. MÓDSZEREK

3.1. Betegek

A teljes betegcsoport 425 hematológiai malignitás miatt 2007 januárja és 2013 decembere között az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Részlegén első allogén hemopoietikus őssejt transzplantációban részesült, felnőtt betegből állt. Mivel a vizsgálat idején országosan csupán ezen intézmény végzett ilyen jellegű kezelést felnőtteken, az összes Magyarországon felnőttekben végzett transzplantáció bekerült a vizsgálatba. A HSCT indikációi az alábbi betegségek voltak: akut myeloid leukémia (n=157), akut lymphoid leukémia (n=75), non-Hodgkin lymphoma (n=42), myelodysplasiás szindróma (n=35), krónikus lymphoid leukémia (n=26), myeloma multiplex (n=25), krónikus myeloid leukémia (n=24), myeloproliferatív neoplasia (n=23) és Hodgkin lymphoma (n=18). A rokon-, és idegen donoros beavatkozások aránya közel megegyezett (51,1% rokon és 48,9% idegen donoros). A betegek többsége myeloablátív kondicionálásban részesült (62,8%). A GvHD megelőzésére alkalmazott kezelés vagy cyclosporin (24%) vagy tacrolimus (76%) alapú volt. Első, TA-TMA-val kapcsolatos munkánkat a teljes betegcsoporton (n=425) végeztük, míg a második, JAK2 46/1 haplotípus vizsgálatba a komplett remisszióban (CR) transzplantált, akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő betegeket (n=124) vontuk be.

3.2. TA-TMA és akut GvHD diagnózisa

TA-TMA diagnózisára a Cho és munkatársai által javasolt teljes TMA definíciót alkalmaztuk, mely magába foglalja a szervkárosodással nem járó, de valószínűsíthetően TMA-s eseteket is: 1.) Normális véralvadási vizsgálati eredmények; 2.) \geq kettő fragmentocita nagy látóterenként a perifériás vérkenetben; 3.) Emelkedett laktát dehidrogenáz szint; 4.) Negatív Coombs teszt; 5.) Új, elhúzódó vagy progresszív trombocitopénia ($<50 \times 10^9/l$ vagy a megelőző sejtszámokhoz viszonyítva 50%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenés); 6.) Hemoglobin koncentráció csökkenés; 7.) Szérum haptoglobin szint csökkenés. A vese-, és/vagy neurológiai funkciózavarban szenvedő betegeket (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee Consensus ajánlásai alapján diagnosztizálva) TA-TMA célszerv károsodással kategóriába soroltuk.

Az akut GvHD diagnózisa és súlyossági fokának besorolása a konszenzus (módosított Glucksberg) kritériumok alapján történt.

3.3. JAK2 46/1 haplotípus kimutatása

A JAK2 46/1 haplotípus kimutatására a haplotípussal teljes kapcsoltságban öröklődő rs12343867 SNP-t használtuk. A JAK2 rs12343867_C polimorfizmus detektálása alkalmas a haplotípus kimutatására: a C nukleotid a haplotípus jelenlétét, míg a T annak hiányát jelzi. Az rs12343867 allélok kimutatása hibridizációs próbákkal végzett olvadási görbe analízissel történt LightCycler 480II készüléken (Roche Diagnostics).

3.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket SPSS22 és STATA10 programmal végeztük. A kategorikus változók összehasonlításához Khí-négyzet próbát vagy Fisher-egzakt tesztet, míg a folytonos változók összehasonlításához Mann-Whitney vagy Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A változók kimenetellel való összefüggésének elemzésére többszörös logisztikus regressziót végeztünk. A kumulatív incidenciát Fine és Gray-féle módszerrel határoztuk meg. Alcsoportok között a túlélést log-rank tesztel hasonlítottuk össze és a túlélési görbe meghatározására Kaplan-Meier-féle túlélési analízist használtunk. A halálozással összefüggő paraméterek vizsgálatára Cox regressziós analízist alkalmaztunk, esélyhányadost (HR) és 95%-os konfidencia intervallumot (95% CI) számítottunk. Minden elemzés kétoldalas volt. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05 alatti p értéket tekintettük, míg 0,05 és 0,1 közötti p érték esetén tendenciáról beszélünk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. TA-TMA VIZSGÁLAT

4.1.1. TA-TMA incidenciája és megjelenési ideje

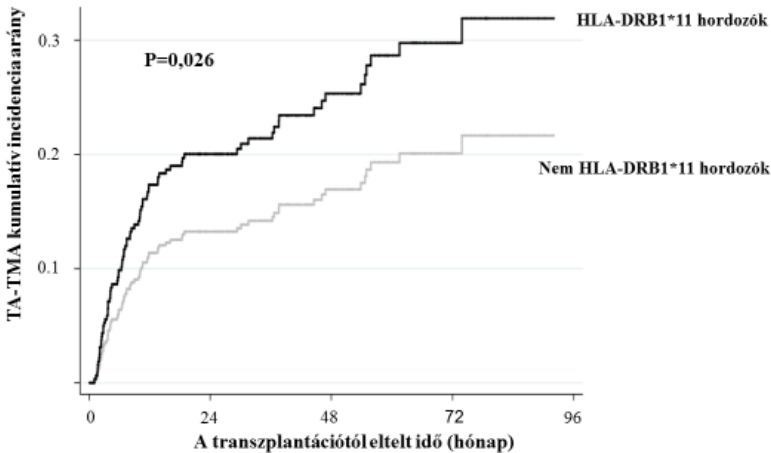
TA-TMA a betegek 18,8%-ában (80/425) került diagnózisra, és az érintett betegek felében alakult ki célszerv károsodás (n=41, TA-TMA-ban szenvedő betegek 51,3%-a). A TA-TMA megjelenéséig eltelt medián idő 40 nap volt (intervallum 6-1670 nap), és az esetek túlnyomó többségében (81,3%) a TA-TMA az első 100 napon belül jelentkezett.

4.1.2. TA-TMA rizikófaktorai

Vizsgálatunkban megerősítettük a TA-TMA összefüggését számos, korábban publikált kockázati tényezővel. Az idegen donorral transzplantált betegek 27,4%-ban jelentkezett TA-TMA, szemben a mindössze 10,6%-al a rokon donoros transzplantációk között ($p < 0,001$). TA-TMA szignifikánsan gyakoribb volt mieloablatív kondicionálást (MAC) követően (23,2% versus [vs.] 11,4% csökkentett intenzitású kondicionáló kezelés [RIC] mellett, $p = 0,003$). A ciclosporin-alapú aGvHD prevenció s al csoportban 9,0%-ban került TA-TMA diagnózisra, míg az incidencia magasabb volt tacrolimus alkalmazása mellett (21,8%, $p = 0,003$), függetlenül a kombinációban adott másik szertől. A 80 TA-TMA-ban szenvedő beteg közül 66 egyben aGvHD-ban is szenvedett és ezen esetek 90,9%-ában az aGvHD megelőzte a TA-TMA manifesztációját. Míg a TA-TMA ritka volt azon betegek körében, akikben nem alakult ki aGvHD (7,8%), a II-III. és IV. fokozatú aGvHD-ban szenvedők 34,9%-a, illetve 55,0%-a szenvedett TA-TMA-ban. A CMV reaktiváció/betegség szintén rizikófaktorak bizonyult TA-TMA kialakulására ($p = 0,003$). Vizsgálatunkban ugyanakkor nem tudunk összefüggést igazolni más, dokumentált tényezőkkel, mint a recipiens életkora, neme, recipiens/donor nemének egyezése, diagnózis és ABO vércsoport kompatibilitás.

A fenti, korábban leírt kockázati tényezők mellett új eredményként igazoltuk, hogy a HLA-DRB1*11 hordozás is szignifikáns összefüggést mutatott TA-TMA kialakulásával. TA-TMA a HLA-DRB1*11 pozitív betegek 24,8%-ban alakult ki, szemben a nem hordozók között észlelt

16,0%-al ($p=0,034$). A TA-TMA kumulatív incidenciája szignifikáns eltérést mutatott HLA-DRB1*11 szerint ($p=0,026$, **1. ábra**).



1. ábra: TA-TMA kumulatív incidencia aránya HLA-DRB1*11 hordozó és nem hordozó betegek körében.

Multivariáns analízis során azon fenti paraméterek közül melyek az univariáns elemzésben szignifikáns összefüggést mutattak TA-TMA kialakulásával, a donor típus és a II-IV. súlyossági fokú aGvHD független, szignifikáns korrelációt mutatott, tendencia volt megfigyelhető a CMV reaktiváció és HLA-DRB1*11 független szerepének tekintetében, míg a kondicionáló és a GvHD prevenció kezelés szerepe nem bizonyult függetlennek a többi változótól.

A donor típus HLA-DRB1*11 hordozókban és nem hordozókban észlelt eltérő eloszlása miatt rokon és idegen donoros transzplantációkra külön elemzést is végeztük. Az eredmény azt mutatta, hogy a HLA-DRB1*11 hordozás szignifikáns összefüggést mutatott TA-TMA kialakulásával a rokon donoros alcsoport esetén (17,8% [10/56] HLA-DRB1*11 pozitív és 8,1% [13/161] HLA-DRB1*11 negatív esetekben; $p=0,047$), de az idegen donoros csoportban nem (29,6% [24/81] HLA-DRB1*11 pozitív és 26,0% [33/127] HLA-DRB1*11 negatív esetekben; $p=0,633$).

4.1.3. TA-TMA hatása a transzplantációt követő teljes túlélésre

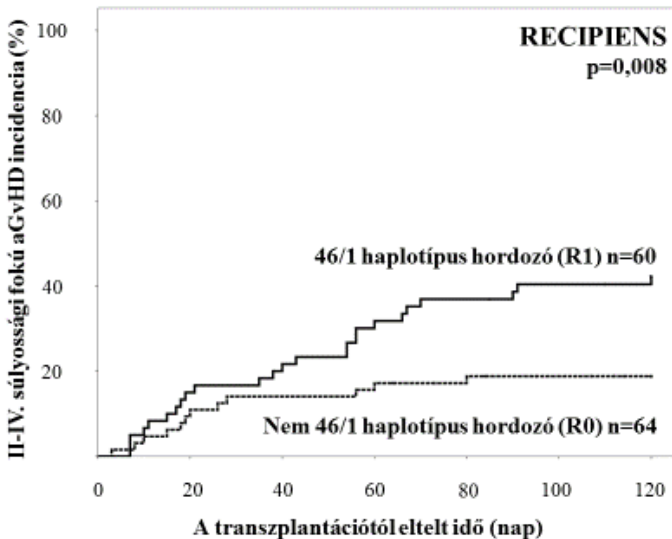
A TA-TMA-ban szenvedő betegek teljes túlélése szignifikánsan rosszabb volt azon betegekhez viszonyítva, akikben a szövődmény nem alakult ki (36 hónapos teljes túlélés: $27,4\pm 5,3\%$ vs. $55,3\pm 2,9\%$, $p<0,001$). A TA-TMA csoporton belül a célszerv károsodást mutató betegek kimenetele kedvezőtlenebb volt a szervkárosodással nem rendelkező egyénekhez képest ($p=0,025$). Azon betegek túlélése, akikben TA-TMA nem alakult ki kedvezőbb volt mindkét TA-TMA alcsoporthoz viszonyítva: TA-TMA szervkárosodás nélkül ($p=0,015$) és TA-TMA szervkárosodással ($p<0,001$). A TA-TMA-ban nem szenvedő betegek túlélését nem befolyásolta a HLA-DRB1*11 hordozás ($p=0,778$), ugyanakkor a TA-TMA-s csoporton belül a HLA-DRB1*11 hordozók kedvezőbb teljes túlélést mutattak ($p=0,003$).

Cox regressziós analízis szerint a TA-TMA a teljes túlélést a többi változótól függetlenül, kedvezőtlenül befolyásolta (HR: 1,9, 95% CI: 1,35-2,62). A TA-TMA-s betegcsoporton belül a HLA-DRB1*11 hordozás a jobb túlélés független előrejelzője volt (HR: 0,46, 95% CI: 0,27-0,81, $p=0,007$).

4.2. JAK2 46/1 HAPLOTÍPUS VIZSGÁLAT

4.2.1. Kimenetel a betegek JAK2 46/1 haplotípusának függvényében

A vizsgálatba bevont 124 transzplantációban részesült beteg (CR-ben transzplantált AML) közül 64 (51,6%) hordozta a TT, nem haplotípusnak megfelelő genotípust, míg a heterozigóta és homozigóta 46/1 haplotípus hordozók száma 49 (39,5%) and 11 (8,9%) volt. 46/1 haplotípus hordozókban (R1) számottevően több II-IV. súlyossági fokú aGvHD-t észleltünk a nem hordozókhöz (R0) viszonyítva. II-IV. fokozatú aGvHD a 100. transzplantációt követő napig a hordozók 41,7%-ában került diagnózisra szemben a nem hordozók 18,8%-ával ($p=0,008$, **2. ábra**).



2. ábra: II-IV. fokozatú aGvHD incidencia a 100. napon 41,7% haplotípus hordozókban (R1) ellentétben 18,8%-al nem hordozókban (R0, $p=0,008$).

Haplotípus hordozókban lényegesen alacsonyabb (5,0%) volt a relapszus kumulatív incidenciája 2 évvel a transzplantáció után a nem hordozókkal összehasonlítva (23,5%, $p=0,008$). A halálok és a relapszus arány eltérése ellenére a haplotípus szerint a teljes túlélés megegyezett 46/1 haplotípus hordozókban és nem hordozókban (2 éves túlélés $69,2\pm 6,1\%$ és $60,7\pm 6,7\%$ hordozókban valamint nem hordozókban, $p=0,732$).

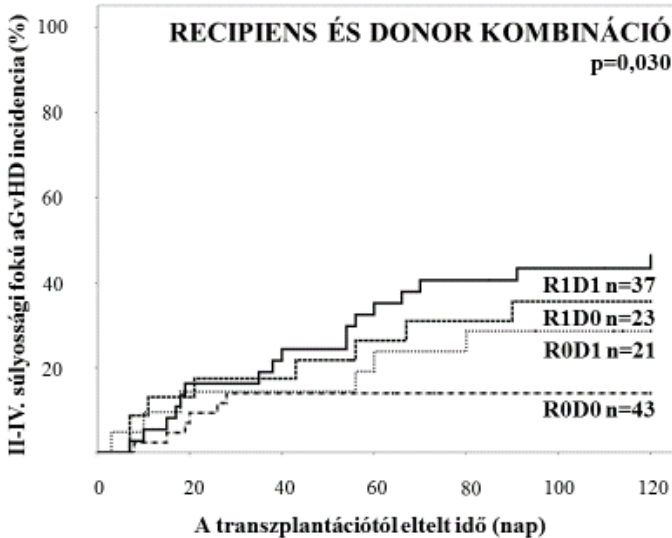
4.2.1. Kimenetel a donorok JAK2 46/1 haplotípusának függvényében

Hasonlóan a recipiens haplotípushoz, közepesen súlyos és súlyos aGvHD a 100. napra gyakoribb volt azon betegek között, akik haplotípus hordozó donortól részesültek transzplantációban összehasonlítva azokkal, akiknek donora nem volt haplotípus hordozó (39,7% vs. 21,2%, $p=0,038$). A relapszus arány megegyezett a hordozó és nem hordozó donortól transzplantáltak körében (13,8% vs. 15,2%, $p=1$). A túlélés nem tért el szignifikánsan a donor haplotípus függvényében, de kedvezőbb túlélési tendencia volt megfigyelhető a nem haplotípus hordozó donorral transzplantáltak között szemben a hordozó donorral transzplantáltakkal: 2 éves teljes túlélés $73,9\pm 5,7$ vs. $56,0\pm 6,9\%$ ($p=0,056$).

4.2.1. Kimenetel a recipiens/donor JAK2 46/1 haplotípus kombináció függvényében

Mivel mind a recipiens, mind a donor haplotípus összefüggést mutatott az aGvHD-val, megvizsgáltuk, hogy kombinációjuk hogyan befolyásolja a rizikót. Az elemzés szignifikánsan magasabb aGvHD kockázatot mutatott azokban, akik maguk és donoruk is (R1D1) haplotípus hordozók voltak összehasonlítva a nem hordozó recipiens - donor (R0D0) kombinációval

(OR=5,242, 95%-os CI=1,784-15,404, p=0,003). A rizikó közepes volt azokban, akik vagy saját maguk (R1D0) vagy akiknek a donora (R0D1) hordozó volt (3. ábra).



3. ábra: II-IV. fokozatú aGvHD incidencia recipiens - donor haplotípus párok szerint. Az incidencia 13,9% volt az R0D0, 28,6% az R0D1, 34,8% az R1D0, és 45,9% az R1D1 csoportban (p=0,030).

A 2 éves teljes túlélés nem tért el statisztikailag szignifikáns mértékben a fenti négy recipiens - donor csoportban [69,0±7,6% (R0D0), 82,1±8,1% (R1D0), 42,1±13,3% (R0D1) and 61,1±8,2% (R1D1), p=0,211].

A II-IV. fokozatú aGvHD kialakulása szignifikáns összefüggést mutatott az idegen donor alkalmazásával (p=0,031), mieloablatív kondicionálással (p=0,036), a beteg életkorával (p=0,046), a recipiens (p=0,006) és a donor

JAK2 46/1 haplotípusával ($p=0,031$) univariáns analízis során. A többváltozós elemzés azt igazolta, hogy a recipiens JAK2 46/1 haplotípus független korrelációt mutatott aGvHD-val (0,012), ugyanakkor a donor haplotípus nem, bár tendencia megfigyelhető volt ($p=0,08$).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Munkánk során két új kockázati tényezőt írtunk le a transzplantáció két súlyos szövödményével, a transzplantációhoz társuló thrombotikus microangiopathiával és az akut graft-versus-host betegséggel összefüggésben az ugyanazon centrumban allogén hemopoietikus őssejt átültetésen átesett, felnőtt, magyar betegek körében.
2. TA-TMA csaknem a betegek ötödében (18,8%) került diagnosztizálásra, dominánsan a korai transzplantációt követő időszakban (medián 40 nap, 81,3%-ban a transzplantációt követő első 100 napon belül). Szervkárosodás jelét a TA-TMA-ban szenvedő betegek 51,3%-ban (41/80) találtunk. Idegen donor jelenléte, II-IV. súlyossági fokú akut GvHD, mieloablatív kondicionálás, tacrolimus-alapú immunszuppresszív kezelés, CMV reaktiváció/betegség és mint új megfigyelés a HLA-DRB1*11 hordozás mutatott összefüggést TA-TMA kialakulásával.
3. A TA-TMA független, kedvezőtlen tényezőnek mutatkozott a túlélés szempontjából. A TA-TMA-ban szenvedő betegek között a

szervkárosodás jelenléte hátrányosan érintette a túlélést, míg a túlélés kedvezőbb volt HLA-DRB1*11 hordozókban.

4. Az AML-es alcsoporton új eredményként közöltük, hogy mind a recipiens, mind a donor JAK2 46/1 haplotípus összefüggést mutat a II-IV. súlyossági fokú aGvHD kialakulásával. A recipiens és donor genetikai variáns hatása összeadódónak tűnt, mivel a legmagasabb incidencia azokban volt megfigyelhető, akik maguk és donoruk is haplotípus hordozók voltak. A recipiens JAK2 46/1 haplotípus a többi változótól független összefüggést mutatott aGvHD-val multivariáns analízis során, ugyanakkor a donor JAK2 46/1 haplotípus nem.
5. A recipiens JAK2 46/1 haplotípus kedvezően korrelált a relapszus aránnyal, de a donor JAK2 46/1 haplotípusnak nem volt hatása a relapszus kialakulására. A recipiens és donor JAK2 46/1 haplotípus nem befolyásolta szignifikánsan a transzplantációt követő teljes túlélést.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

- **Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények jegyzéke:**

1. **Balassa K**, Krahling T, Remenyi P, Batai A, Bors A, Kiss KP, Torbágyi E, Gopcsa L, Lengyel L, Barta A, Varga G, Tordai A, Masszi T, Andrikovics H. (2017) Recipient and donor JAK2 46/1 haplotypes are associated with acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 58: 391-398. **IF: 2.755*** (2016)

2. **Balassa K**, Andrikovics H, Remenyi P, Batai A, Bors A, Kiss KP, Szilvasi A, Rajczy K, Inotai D, Gopcsa L, Lengyel L, Barta A, Reti M, Tordai A, Masszi T. (2015) The potential role of HLA-DRB1*11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*, 50: 1321-1325. **IF: 3.636**

- **Az értekezés témájához nem kapcsolódó saját közlemények jegyzéke:**

1. Bártai Á, Reményi P, Réti M, Barta A, Gopcsa L, Lengyel L, Torbágyi É, Csukly Z, Karászi É, Tordai A, Andrikovics H, **Balassa K**, Tasnády S, Masszi T. (2017) Allogén vérképzőssejt-átültetés Magyarországon. *Orv Hetil*, 158: 291-297.

2. Krahling T, **Balassa K**, Kiss KP, Bors A, Batai A, Halm G, Egyed M, Fekete S, Remenyi P, Masszi T, Tordai A, Andrikovics H. (2016) Co-occurrence of myeloproliferative neoplasms and solid tumors is attributed to

a synergism between cytoreductive therapy and the common TERT polymorphism rs2736100. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25: 98-104.

3. Varga G, Mikala G, Andrikovics H, Koszarska M, **Balassa K**, Adam E, Kozma A, Tordai A, Masszi T. (2015) NFKB1-94ins/delATTG polymorphism is a novel prognostic marker in first line-treated multiple myeloma. *Br J Haematol*, 168: 679-688.

4. Krähling T, **Balassa K**, Meggyesi N, Bors A, Csomor J, Batai Á, Halm G, Egyed M, Fekete S, Reményi P, Masszi T, Tordai A, Andrikovics H. (2014) Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában. *Orv Hetil*, 155: 2074-2081.

5. Andrikovics H, Krahling T, **Balassa K**, Halm G, Bors A, Koszarska M, Batai A, Dolgos J, Csomor J, Egyed M, Sipos A, Remenyi P, Tordai A, Masszi T. (2014) Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*, 99: 1184-1190.

6. Eros N, Marschalko M, **Balassa K**, Hidvegi B, Szakonyi J, Illiczky S, Borka K, Kovacs A, Bottlik G, Harsing J, Csomor J, Szepesi A, Matolcsy A, Karpati S, Demeter J. (2010) Central nervous system involvement in CD4+/CD56+hematodermic neoplasm: a report of two cases. *J Neurooncol*, 97: 301-304.

7. Györi G, Magyar P, Kovács B, Bérczi V, **Balassa K**, Demeter J. (2010) Malignus hematológiai betegségekben előforduló tüdőelváltozások: a

képalkotó vizsgálatok szerepe a differenciáldiagnosztikában. Magyar Radiológia, 84: 150-158.

8. Demeter J, Fodor A, **Balassa K**, Eid H, Nagy Zs, Szathmári M. (2009) A familiáris myeloproliferatív betegségek a belgyógyász szemével. Magyar Belorvosi Archívum, 62: 163-169.

9. **Balassa K**, Csomor J, Kulka J, Bödör Cs, Barna G, Székely E, Matolcsy A, Demeter J. (2009) Az emlő myeloid sarcomája. Magyar Belorvosi Archívum, 62: 226-229.

10. Demeter J, **Balassa K**. A vérképzés időskorban, zavarai és betegségei. In: Semsei I (szerk.), Gerontológia. Debreceni Egyetemi Kiadó, Nyíregyháza 2008: 275-283.