

# Génpolimorfizmusok szerepének vizsgálata gyógyszermellékhatások kialakulásában akut limfoblasztos leukémiában

Doktori tézisek

**Borszékiné dr. Kutszegi Nóra Zsófia**

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Szalai Csaba, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Rónai Zsolt, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Bácsi Attila, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szökő Éva, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Sasvári Mária, az MTA doktora, nyugalmazott egyetemi tanár

Dr. Budai Barna Lajos, Ph.D., vegyészmérnök

Budapest  
2017

## **Bevezetés**

Napjainkban a molekuláris genetika folyamatosan bővülő eszköztára egyre szélesebb körben válik elérhetővé. Mind a laboratóriumi módszerek, mind az online elérhető adatbázisok és szoftverek hozzájárulnak ahhoz, hogy minél több betegség vagy állapot háttérében azonosíthatóvá váljanak az azokra hajlamosító genetikai tényezők, amely végső soron a személyre szabott orvoslás lehetőségét teremti meg.

A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia (ALL) terápiájának meghatározó komponense az aszparagin keringésből való elbontásáért felelős aszparagináz. Jelentős kihívást jelentenek azonban a bakteriális eredetű enzim ellen kialakuló immunológiai reakciók. Ezek akár szisztémás anafilaxia formájában is jelentkezhetnek, ami közvetlen életveszélyt jelent a beteg számára, de a kialakuló aszparagináz ellenes antitestek a gyógyszer inaktivációját is előidézhetik, ami a leukémiás sejtek gyógyszer-expozíciójának csökkentésén keresztül szuboptimális terápiás választ is előidézhet. Egyelőre nem áll rendelkezésünkre olyan eszköz, amelynek segítségével előre meg lehetne jósolni, hogy kinél alakul ki hiperszenzitivitási reakció.

PhD munkám során a gyermekkori ALL-es betegek körében a jelen kezelési protokoll szerint első vonalban adott natív *Escherichia coli* eredetű aszparagináz által kiváltott hiperszenzitivitás genetikai hátterét vizsgáltam. Célom a túlérzékenységre fokozott kockázattal rendelkező betegek azonosítása volt. Az ő esetükben megfontolandó lehet más immunogenitással vagy más antigenitással rendelkező aszparagináz készítmény alkalmazása első vonalbeli gyógyszerként. Eredményeim továbbá hozzájárulhatnak más nagymolekulás gyógyszerek által kiváltott hiperszenzitivitási reakciók mechanizmusának pontosabb megértéséhez is.

### **A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia és kezelése**

A leukémia a vérképzőszervek rosszindulatú megbetegedése, melynek során a fehérvérsejtek kórosan elszaporodnak és visszaszorítják a csontvelő normális vérképzését. A csontvelőből kijutó tumorsejtek különböző szerveket szűrhetnek be (idegrendszert, szemet stb.). Az észlelt tünetek a normális vérképzés visszaszorulásával, a tumoros sejtproliferáció okozta térfoglalással és a daganat okozta általános toxikus tünetekkel függenek össze. A betegség kialakulásához genetikai és környezeti faktorok egyaránt hozzájárulhatnak.

Hazánkban évi 60-70 gyermeknél diagnosztizálnak leukémiát, amelynek leggyakoribb típusa az akut limfoblasztos leukémia (ALL). A mai nemzetközi protokollokon alapuló, folyamatos fejlesztés alatt álló kezelési módszereknek köszönhetően a betegek több mint 85%-a tartós túlélő.

A 2-3 éves kezelés célja az elváltozott sejtek teljes eradikációja, amely elvileg és gyakorlatilag egyaránt lehetséges. Azonban mind az alapbetegség, mind a kezelés a normál csontvelőműködés elnyomását idézi elő, ezért a betegek szoros megfigyelést igényelnek az esetlegesen kialakuló infekciók és komplikációk azonnali ellátása érdekében.

Világszerte számos különböző, de alapfelépítésében hasonló kezelési protokoll használata terjedt el. Hazánkban jelenleg egy klinikai tanulmány, az ALL IC-BFM 2009 nemzetközi study keretében kezelik a gyermekeket. Ez a kezelési protokoll az alábbi részekre osztható fel: indukció, korai intenzifikáció, konszolidáció, reindukció, késői reintenzifikáció és fenntartó kezelés. Aszparaginázt az indukció és reindukció során kapnak a betegek. A magas kockázatú betegek ezen kívül a konszolidációs kezelésük során is kapnak aszparaginázt.

### **Az aszparagináz hiperszenzitivitás**

Az aszparagináz 130 kDa tömegű enzim, amely a vérben keringő aszparagin hidrolízisével a sejtek fehérjeszintézisének csökkenését váltja ki, és végül a limfoblasztok apoptózisához vezet. Míg a normál sejtek szintézis útján képesek pótolni a hiányzó aszparagint, addig a limfoblasztok és egyes tumorsejtek elveszítik ezt a képességüket, és túlélésük függővé válik az exogén aszparagin-forrástól.

Az aszparagináz szubklinikai és klinikai hiperszenzitivitást egyaránt okozhat. A klinikai hiperszenzitivitás leggyakrabban urticaria formájában jelenik meg, de a tünetek súlyossága az infúzió körüli lokális fájdalmas kipirosodástól és ödémától a súlyos szisztémás reakciókig – úgy mint gégeödéma, bronchospasmus, hypotensio és esetenként súlyos anafilaxiás sokk – változhat.

A korábbi BFM protokollok és a jelenlegi IC-BFM protokoll első vonalbeli szerként az *E. coli* aszparaginázt ajánlják. Az erre a szerre kialakuló klinikai hiperszenzitivitás előfordulási aránya a gyermekkori ALL-es betegek körében akár 45% is lehet. Túlérzékenységi tünetek esetén az *E. coli* aszparaginázzal való kezelést fel kell

függeszteni, és a későbbiekben egy másik, pegilált *E. coli* vagy *Erwinia* aszparagináz készítményre váltani. A kezelés felfüggesztésének oka leggyakrabban a hiperszenzitivitás.

Az aszparagináz túlérzékenység számos rizikófaktorát leírták már, köztük a különböző készítmények használatát, a dozírozást, a beadás módját, a szünet utáni újraadását, illetve az egy időben alkalmazott kemoterápiát. Azonban a hiperszenzitivitás máig megijósolhatatlan, és nagy egyéni különbségeket mutat.

A klinikai túlérzékenység az aszparaginázt inaktiváló, ún. neutralizáló antitestek kialakulásával mutat összefüggést. Jelenlétük nem feltétlenül jár együtt tünetek kialakulásával, ilyen esetekben csendes inaktivációról beszélünk. Ez az állapot az aszparagináz beadását követő nagyon alacsony vagy hiányzó aszparagináz aktivitással jellemezhető. A szubklinikai túlérzékenység, ha nem fedezik fel, és nem foglalkoznak vele időben, erősen asszociál a rossz klinikai kimenetellel.

#### **Az aszparagináz hiperszenzitivitás genetikai háttere**

2010-ben teljesgenom-asszociációs vizsgálatot (GWAS) végeztek az egyesült államokbeli gyermekkori ALL-es betegek körében az aszparagináz hiperszenzitivitásban szerepet játszó genetikai variánsok azonosítására. A vizsgálatban a *GRIAI* (Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1; ionotróp AMPA glutamát-receptor alegység-1) gén polimorfizmusaival találtak összefüggéseket. Ezt az összefüggést később más vizsgálatok is megerősítették.

2014-ben Fernandez és mtsai 1870 európai ősókkal rendelkező ALL-es gyermek vizsgálata alapján a *HLA-DRB1\*07:01* allél aszparagináz hiperszenzitivitással való asszociációjáról számoltak be. Ugyanez a csoport egy későbbi, kevert etnikumú betegekkel végzett GWAS vizsgálattal megerősítette ezt az összefüggést. E későbbi tanulmány egy másik gén, az *NFATC2* (nuclear factor of activated T-cells 2) rs6021191 polimorfizmusának szerepére is fényt derített. Az rs6021191 ritka alléljának gyakorisága 0,001 alatt van az európai származásúak körében, így ez az eredmény a nem kaukázusi betegekre nézve bírhat klinikai jelentőséggel.

## **A *CYP3A4* polimorfizmusok szerepe a gyermekkori akut limfoblasztos leukémiás betegek túlélésében**

A *CYP3A4* a P450-es citokróm enzim-rendszernek a májban és bélben legnagyobb mennyiségben előforduló tagja. Az emberben a legjelentősebb gyógyszermetabolizáló enzimnek tekinthető. Az ALL terápiájában használt számos gyógyszer – mint például a vinkrisztin, ciklofoszfamid, dexametazon vagy a doxorubicin – metabolizmusában részt vesz. Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett tanulmányban 90%-ra becsülték a *CYP3A4* enzim aktivitásában megfigyelhető nagy egyéni különbségek örökölhetőségét, ami felveti a *CYP3A4* gén, illetve annak kifejeződését szabályozó genomi régiók polimorfizmusainak meghatározó szerepét. Gyakorlatilag nem születtek ez idáig közlemények a *CYP3A4* polimorfizmusok az ALL farmakogenetikájában betöltött szerepéről. Ennek egyik valószínűsíthető oka a funkcionális polimorfizmusok viszonylag alacsony gyakorisága (megközelítőleg 4-5%), ami túl alacsony ahhoz, hogy esetleges hatásuk az általában kis betegszámú vizsgálatokban szignifikánsan kimutatható legyen.

Munkacsoportunk korábban a *CYP3A4* gén polimorfizmusainak hatását vizsgálta a gyermekkori ALL-es betegek túlélési mutatóira. A gyakori (a kaukázusi populációkban 10% feletti ritka allél gyakorisággal előforduló) polimorfizmusok mellett a *CYP3A4* és az átfedő szubsztrát-specificitással rendelkező *CYP3A5* egyes gyógyszerek farmakokinetikai paramétereit befolyásoló, ritkább polimorfizmusait is vizsgáltuk. Ebben a tanulmányban azt találtuk, hogy a *CYP3A4* gén gyakori rs2246709 polimorfizmusa szignifikánsan befolyásolja az ALL-es betegek túlélését. Ez a hatás a két nem esetében jelentősen eltérő volt.

## Célkitűzések

Célkitűzéseim a következők voltak:

1. Egy korábbi aszparagináz hiperszenzitivitást vizsgáló GWAS alapján kiválasztott *GRIAI* és a *GALNT10* gének meghatározott polimorfizmusainak vizsgálata magyarországi gyermekkori ALL-es populáción kompetitív allélspecifikus PCR segítségével.
2. A *HLA-DRB1* és *HLA-DQB1* allélok nagyfelbontású szekvencia alapú tipizálása; az allélok és haplotípusok szerepének vizsgálata az aszparagináz hiperszenzitivitás kialakulásában.
3. Az aszparagináz hiperszenzitivitás hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL-es betegek túlélési mutatóira.
4. Ugyanezen a populáción a *CYP3A4* rs2246709 polimorfizmus ALL-es betegek túlélésére gyakorolt hatásának vizsgálata hosszabb követési idővel.

## **Módszerek**

### **Betegek**

A jelöltgén-asszociációs vizsgálatokhoz 576 gyermekkori akut limfoblasztos leukémiás betegről gyűjtöttünk mintát és klinikai adatot. Ezeket a betegeket 1990 és 2012 között kezelték a kutatásba bevont 9 magyarországi gyermekhematológiai központ valamelyikében.

Kezelésüket a nemzetközi BFM munkacsoport egymásra épülő protokolljai (ALL-BFM 90, 95, ALL IC-BFM 2002 és 2009) szerint kapták. Magyarországon ebben az időszakban az *Escherichia coli* baktériumból származó Kidrolase<sup>TM</sup> (Jazz Pharmaceuticals, Inc.), illetve Asparaginase medac<sup>TM</sup> (Kyowa-Hakko) márkanevű L-aszparagináz készítményeket használták első vonalbeli kezelésként.

Az adatgyűjtést retrospektív módon, a betegek egészségügyi dokumentációjának felhasználásával végeztük.

A *GRIA1* és *GALNT10* polimorfizmusok vizsgálatát 505 fős betegpopuláción végeztük el. A *HLA* régió szekvenálásához szükséges minőségi kritériumoknak megfelelő DNS minta 359 beteg esetében állt rendelkezésünkre. A *CYP3A4* rs2246709 polimorfizmusra vonatkozó adat 476 betegről volt elérhető.

Az aszparagináz hiperszenzitivitás kategorizálását a nem kívánt eseményekre vonatkozó általános toxicitási kritériumrendszer, a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) alapján végeztük el.

### **Genotipizálás**

*GRIA1* és *GALNT10* gének összesen 20 polimorfizmusát KASPar-on-Demand (LGC Genomics) kompetitív allélspecifikus PCR genotipizálási módszerrel, 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) készülék segítségével határoztuk meg.

A *HLA-DRB1* és *HLA-DQB1* lokuszok nagyfelbontású (4 számjegyű) tipizálására a Pekingi Genomikai Intézet (Beijing Genomics Institute; BGI) hongkongi laboratóriumában került sor. A tipizálást a BGI által korábban közölt laboratóriumi és bioinformatikai folyamatnak megfelelően, Illumina MiSeq platformon végezték el. Ennek során a *HLA-DRB1* gén 2-es exonját, a *HLA-DQB1* gén 2-es és 3-as exonját szekvenálták meg.

Az *CYP3A4* rs2246709 polimorfizmusra vonatkozó adatok kétféle genotipizálási módszer eredményéből álltak rendelkezésemre (Sequenom iPLEX Gold MassARRAY és TaqMan® OpenArray®). Azokat a mintákat, amelyeknél eltérő eredmények születtek (n=18; 4.9%), kizártam, és végül 476 fős populáción végeztem el az elemzéseket.



## **Internetes adatbázisok és eszközök**

A *HLA-DRB1–HLA-DQA1–HLA-DQB1* haplotípusok rekonstruálásához az Allele Frequency Net adatbázist, azon belül pedig a HLA Haplotype Frequency Search alkalmazást használtuk. Ehhez a *HLA-DRB1* és *HLA-DQB1* lókuszok genotípusadatai álltak rendelkezésünkre.

A *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* és *HLA-DQB1* gének 2-es exonja által kódolt aminosavak szerepét is vizsgáltuk az aszparagináz hiperszenzitivitás kialakulásában. A Database of Major Histocompatibility Complex (dbMHC) adatbázis Alignment Viewer alkalmazása segítségével határoztuk meg a polimorf aminosav pozíciókat, és vontuk be a vizsgált betegeinkben azonosított allélok által meghatározott aminosavakat az elemzéseinkbe.

## **Statisztika**

### **A *GRIA1* és *GALNT10* polimorfizmusok vizsgálata**

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltam az *E.coli* aszparagináz hiperszenzitivitás lehetséges prediktorait IBM SPSS v20.0 statisztikai szoftver segítségével. Az elemzéseket a teljes betegpopuláción, valamint a nemek, az ALL immunfenotípus (T-sejtes/pre-B-sejtes), a dignóziskori életkor ( $\geq 10$  év/ $< 10$  év) és a rizikócsoport (alacsony/közepes/magas) szerinti alcsoportokon is elvégeztem. A többszörös tesztelés miatt az elsőfajú hiba elkövetésének a valószínűsége megnő, ezért a hamis felfedezési hibaarányt (false discovery rate, FDR) a Benjamini-Hochberg-féle eljárással kontrolláltam. R programban diszkrét idejű túlélés-analízissel vizsgáltuk az egyes genotípuscsoportokban a betegek kockázatának arányát az aszparagináz hiperszenzitivitás kialakulására a dózisszám függvényében.

### **A HLA allélok és haplotípusok vizsgálata**

Többváltozós logisztikus regresszióval teszteltük a *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* és *HLA-DQB1* gének, a *HLA-DRB1–HLA-DQA1–HLA-DQB1* haplotípusok és ezek polimorf aminosav pozícióinak összefüggéseit az *E. coli* aszparagináz hiperszenzitivitással. A genetikai asszociációs vizsgálataink kiterjesztéseként Bayes-háló alapú relevanciaelemzést is alkalmaztunk az erős relevancia *a posteriori* valószínűségének becslésére.

### **Túléléselemzés**

A betegek eseménymentes és össztúlélési függvényét Kaplan-Meier eljárással becsültem. Az aszparagináz hiperszenzitivitás és *CYP3A4* rs2246709 genotípusok szerinti túlélési görbéket Mantel-Cox teszttel hasonlítottam össze. Cox-regressziós modellel az aszparagináz hiperszenzitivitás, a *CYP3A4* rs2246709 polimorfizmus, a nem, az immunfenotípus, az életkor és a rizikócsoporthoz relatív kockázatát becsültem. Az elemzéseket az IBM SPSS Statistics v20 program segítségével végeztem el.

## Eredmények

A *GRIA1* és *GALNT10* gén összesen 20 egy pontos polimorfizmusának összefüggéseit az aszparagináz hiperszenzitivitással 505 betegen tudtuk vizsgálni.

A T-ALL-es betegcsoportban a *GRIA1* rs4958351 AA/AG genotípusú betegeknek szignifikánsan alacsonyabb kockázatuk volt az aszparagináz hiperszenzitivitás kialakulására összehasonlítva a GG genotípusú betegekkel (OR=0,05 (0,01–0,26);  $p=4,70 \times 10^{-4}$ ). A pre-B sejtes alcsoporton nem találtunk ilyen összefüggést.

A közepes rizikócsoportba tartozó betegek körében a *GRIA1* rs2055083 és rs707176 polimorfizmusai mutattak szignifikáns összefüggést (OR=0,21 (0,09–0,53);  $p=8,5 \times 10^{-4}$  és OR=3,02 (1,36–6,73);  $p=6,76 \times 10^{-3}$ ) az aszparagináz hiperszenzitivitás előfordulásával. Az rs707176 polimorfizmus esetében ez a hatás azonban csak a lányokban jelent meg.

Az MHC II. régió *HLA-DRB1* és *HLADQB1* alléljainak és haplotípusainak aszparagináz túlérzékenységében betöltött szerepét 359 gyermekkori ALL-es beteg bevonásával tudtuk vizsgálni.

Egy együttműködés keretében a nagyfelbontású HLA tipizálást új-generációs szekvenálással a Pekingi Genomikai Intézetben végezték el. A *HLA-DRB1* és *HLADQB1* gének négy számjegyű alléljainak felhasználásával haplotípus-rekonstrukciót végeztünk. A HLA-DQ komplex szerepének vizsgálatára kaukázusi populációkra vonatkozó haplotípus adatok felhasználásával a *HLA-DQA1* allélokra is következtettünk. Az aszparagináz hiperszenzitivitás genetikai rizikófaktorainak vizsgálatához többváltozós logisztikus regressziót és Bayes-háló alapú relevanciaelemzést is használtunk.

A *HLA-DRB1\*07:01* és *HLA-DQB1\*02:02* allélt hordozó betegeknek szignifikánsan nagyobb volt a kockázatuk az aszparagináz túlérzékenység kialakulására ( $p=4,56 \times 10^{-5}$ ; OR=2,86 (1,73–4,75) és  $p=1,85 \times 10^{-4}$ ; OR=2,99 (1,68–5,31);  $n=359$ ). Haplotípus-rekonstrukciót követően a *HLA-DRB1\*07:01–HLA-DQB1\*02:02* haplotípus asszociált az aszparagináz hiperszenzitivitás fokozott kockázatával. A *HLA-DQA1* allélok bevonásával a kibővített *HLA-DRB1\*07:01–HLA-DQA1\*02:01–HLA-DQB1\*02:02* haplotípus szerepét azonosítottuk ( $p=1,22 \times 10^{-5}$ ; OR=5,00 (2,43–10,29);  $n=257$ ).

A T-ALL-es betegek szignifikánsan kisebb hányada hordozta a *DQBI*\*02:02 allélt és az ahhoz kapcsolódó haplotípust összehasonlítva pre-B ALL-es betegekkel (6.5%; és 19.2%;  $p=0.047$ ).

A 476 beteget vizsgáló tanulmányunkban az aszparagináz hiperszenzitivitás szignifikánsan befolyásolta a gyerekkori ALL-esek túlélési mutatóit ( $p=0,047$ ).

Ugyanezen a populáción a *CYP3A4* rs2246709 homozigóta GG genotípusú betegek szignifikánsan kedvezőtlenebb túlélését igazoltuk.

## Következtetések

Munkám során az alábbi következtetéseket vontuk le:

1. A vizsgált gyermekkori ALL-es betegek körében a *GRIA1* és *GALNT10* gének közül a *GRIA1* polimorfizmusai mutattak szignifikáns összefüggést az *E. coli* aszparagináz hiperszenzitivitással. A korábban azonosított rs4958351 polimorfizmus A alléljának ellentétes hatását mutattuk ki a T-ALL-es betegalcsoporthoz. Más alcsoportokon belül további két polimorfizmus, az rs2055083 és rs707176 asszociált az aszparagináz túlérzékenységgel. Az azonosított *GRIA1* polimorfizmusok befolyásolhatják az aszparagináz hiperszenzitivitás kialakulását, hatásuk azonban jelentősen eltérhet az egyes alcsoportokon belül.
2. A *HLA-DRB1\*07:01* és *HLA-DQB1\*02:02* allélt jelenléte a betegekben szignifikánsan asszociált az aszparagináz túlérzékenység kialakulásával. Haplotípus-rekonstrukciót és a *HLA-DQA1* alléladatok bevonását követően a *HLA-DRB1\*07:01–HLA-DQA1\*02:01–HLA-DQB1\*02:02* haplotípus hordozása szignifikánsan fokozta az aszparagináz hiperszenzitivitás előfordulásának kockázatát az ALL-es betegekben. A kiterjesztett haplotípust hordozó betegek esetében megfontolandó lehet más antigenitású aszparagináz készítmény alkalmazása első vonalbeli kezelésként.
3. Az aszparagináz hiperszenzitivitás szignifikánsan befolyásolta a BFM protokollokkal kezelt gyermekkori ALL-es betegek eseménymentes túlélését. Ez alátámasztja az aszparagináz kezelés kulcsfontosságát az ALL terápiájában, és felveti a az aszparagináz-szintek monitorozásának szükségességét az optimális terápiás hatás elérése érdekében.
4. A *CYP3A4* rs2246709 homozigóta GG genotípusú betegek ösztülélése szignifikánsan rosszabbnak bizonyult az AA genotípusú beteghez képest. Nemek szerinti bontásban ez az összefüggés a fiúk esetében volt szignifikáns. További vizsgálatok szükségesek a *CYP3A4* rs2246709 polimorfizmus funkciójának tisztázására.

## Saját publikációk jegyzéke

### Az értekezésben felhasznált közlemények:

**Nóra Kutszegi\***, Xiaoqin Yang\*, András Gézsi, Géza Schermann, Dániel J Erdélyi, Ágnes F Semsei, Krisztina M Gábor, Judit C Sági, Gábor T Kovács, András Falus, Hongyun Zhang, Csaba Szalai. (2017) *HLA-DRB1\*07:01-HLA-DQA1\*02:01-HLA-DQB1\*02:02* haplotype is associated with a high risk of asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Epub ahead of print]

IF:6,671

\*megosztott első szerzők

Gezsi A, Lautner-Csorba O, Erdelyi DJ, Hullam G, Antal P, Semsei AF, **Kutszegi N**, Hegyi M, Csordas K, Kovacs G, Szalai C. (2015) In interaction with gender a common CYP3A4 polymorphism may influence the survival rate of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*, 15:(3) pp. 241-247.

IF:3,784

**Kutszegi N**, Semsei AF, Gezsi A, Sagi JC, Nagy V, Csordas K, Jakab Z, Lautner-Csorba O, Gabor KM, Kovacs GT, Erdelyi DJ, Szalai C. (2015) Subgroups of Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia Might Differ Significantly in Genetic Predisposition to Asparaginase Hypersensitivity. *PLoS One*, 10:(10) Paper e0140136. 12 p.

IF:3,057

### Egyéb eredeti közlemények:

Hegyi M, Arany A, Semsei AF, Csordas K, Eipel O, Gezsi A, **Kutszegi N**, Csoka M, Muller J, Erdelyi DJ, Antal P, Szalai C, Kovacs GT. (2017) Pharmacogenetic analysis of high-dose methotrexate treatment in children with osteosarcoma. *Oncotarget*, 8:(6) pp. 9388-9398.

IF:5.008

Rzepiel Andrea, **Kutszegi Nóra**, Cs Sági Judit, Kelemen Andrea, Pálóczi Krisztina, F Semsei Ágnes, Buzás Edit, Erdélyi Dániel János. (2016) Extracelluláris vezikulák és hematológiai malignitásokban játszott szerepük. Orvosi Hetilap, 157:(35) pp. 1379-1384.

Sagi JC\*, **Kutszegi N\***, Kelemen A, Fodor LE, Gezsi A, Kovacs GT, Erdelyi DJ, Szalai C, Semsei AF. (2016) Pharmacogenetics of anthracyclines. Pharmacogenomics, 17:(9) pp. 1075-1087.

\*megosztott első szerzők

Lautner-Csorba O, Gezsi A, Erdelyi DJ, Hullam G, Antal P, Semsei AF, **Kutszegi N**, Kovacs G, Falus A, Szalai C. (2013) Roles of genetic polymorphisms in the folate pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia evaluated by bayesian relevance and effect size analysis. PLoS One, 8:(8) Paper e69843. 13 p.

IF: 3,534

Lautner-Csorba O, Gézsi A, Semsei Á, Antal P, Erdélyi DJ, Schermann G, **Kutszegi N**, Csordás K, Hegyi M, Kovács G, Falus A, Szalai C. (2012) Candidate gene association study in pediatric acute lymphoblastic leukemia evaluated by Bayesian network based Bayesian multilevel analysis of relevance. BMC Med Genomics, 5: Paper 42. 15 p.

IF: 3,466

Semsei Ágnes, Lautner-Csorba Orsolya, **Kutszegi Nóra**, Schermann Géza, Eipel Olivér, Falus András, Szalai Csaba, Kovács T Gábor, Erdélyi Dániel. (2012) A gyermekkori akut limfoid leukémia farmakogenetikája egy gyógyszer mellékhatás példáján. Magyar Tudomány, 173:(1 különszám) pp. 90-97.