

# **Az aberráns szomatikus hipermutáció és az aktiváció-indukált citidin deamináz szerepe a mediastinális nagy B-sejtes lymphoma patogenezisében**

Doktori tézisek

**Bödör Csaba**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Matolcsy András, egyetemi tanár, MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Sármay Gabriella, egyetemi tanár, MTA doktora  
Dr. Kovács Gábor, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Demeter Judit, egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kulka Janina, egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Réz Gábor, egyetemi docens, Ph.D.

**Budapest, 2007.**

## I. BEVEZETÉS

A mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (MNBL) a diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLBL) különálló altípusa. Önálló entitásként való besorolását sajátos klinikopatológiai megjelenése indokolja. Az elülső mediastinumra lokalizálódik, ugyanakkor gyakori a mellkasi szerveknek már a diagnóziskor fenálló infiltrációja is. Morfológiáját tekintve a daganat nagy, éretlen, a DLBL-hoz hasonló tumorsejtekből épül fel, melyek gyakran széles, világos citoplazmával rendelkeznek. A tumorsejtek B-sejt specifikus sejtfelszíni antigéneket hordoznak (CD19, CD20, CD22, CD79 $\alpha$ ). A sikeres immunglobulin (*Ig*) génátrendeződés ellenére sejtfelszíni *Ig* expresszió az esetek többségében nem mutatható ki.

Az MNBL több szempontból is különleges, mondhatni egyedi lymphoma típus. Bár a DLBL esetében leírt genetikai abnormalitások egy része, mint a 12q és Xq kromoszóma eltérések vagy a *p53* gén mutációi kimutathatóak ebben a betegségben is, az MNBL patogenezisére specifikus genetikai rendellenességek még nem teljesen ismertek. Továbbá a tumor számos olyan genetikai sajátossággal rendelkezik, amelyek a DLBL-ra egyébként nem jellemzők: az MHC molekulák expressziója kapcsán különböző defektusok figyelhetők meg, az *Ig* expresszió hiányának ellenére a sejtfelszíni *Ig* asszociált molekula, a CD79 $\alpha$  konstitutív kifejeződése észlelhető, illetve az egyébként T-sejt specifikus markerként leírt *MAL* gén overexpressziója is jellemző a betegségre.

Az MNBL sejteredetével kapcsolatos eredmények ellentmondásosak. Valószínű, hogy a thymusban található normál B-sejtekből származik, melyek a thymus medullájában, a Hassal testek közelében találhatóak és ún. asteroid morfológiával rendelkeznek. A plasmasejt-asszociált antigének (PC-1, PCA-1)

expressziója, a sejtfelszíni *Ig* expresszió hiánya és a CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD21<sup>-</sup> fenotípusnak köszönhetően eleinte úgy gondolták, hogy az MNBL thymus eredetű tumorsejtjei a B-sejt fejlődés terminális szakaszának megfelelő sejtek. Későbbi megfigyelések azonban a tumorsejtek BCL-6 és CD10 expressziója alapján CG (centrum germinativum) eredetre utaltak, mivel e két fehérje expressziója a másodlagos nyirokszervekben a CG sejteire korlátozott. Az *Ig* nehézlánc gén variábilis régióiban (*IgV<sub>H</sub>*) és a *BCL-6* gén 5' nem kódoló régióiban detektált szomatikus mutációk szintén a CG eredetet támasztják alá, mivel az említett géneket érintő szomatikus hipermutáció (SHM) folyamata a CG fejlődési stádiumot elért B-sejtekben megy végbe. Ugyanakkor az MNBL esetében intraklonális divergencia nem tapasztalható, azaz a kontinuos mutációs aktivitás nem jellemzője a betegségnek. Ezek alapján az MNBL aktivált, szomatikus hipermutáción átesett post-CG sejtekből származhat, amelyekben a mutációs aktivitás a malignus transzformáció bejeződése előtt kikapcsolt.

A genom instabilitás központi szerepet tölt be a humán daganatok kialakulása és progressziója során. A nukleotid szinten megnyilvánuló genom instabilitás egy újonnan leírt formája az aberráns szomatikus hipermutáció, ami normál B-sejt érés során lezajló szomatikus hipermutáció (SHM) meghibásodásának tekinthető. Az ASHM során a hipermutációs aktivitás áttérjed más, a fiziológiás célgéneken kívüli lokuszokra is, melyek között proto-onkogének szerepelnek. A *c-MYC*, *PAX-5*, *RhoH* és *PIM-1* géneket érintő mutációs mechanizmust a malignus transzformáció folyamatában részt vevő fontos tényezőnek tartják. Az ASHM-t a DLBL-ák mintegy 50%-ában mutatták ki, ugyanakkor az MNBL esetében jelenlétéről a szakirodalomban nincs adat.

Az aktiváció-indukált citidin deamináz (AID) esszenciális szerepet tölt be az SHM és az izotípusváltás (CSR) folyamatában. Működése során a deoxycitidin (dC) deaminálása történik deoxy-uridinné (dU), ami a DNS molekulában

egy guanin-uracil (G-U) bázispárosodási hibát (mismatch) eredményez. E mismatchek feloldására több mechanizmus is életbe lép, és ezek jellegétől függően különböző típusú szomatikus mutációk vagy DNS törések létrejötte lehet az AID működésének eredménye. Az AID expressziója a normál B-sejt fejlődés során alapvető immunológiai folyamatokban (SHM és CSR) tölt be központi szerepet, azonban konstitutív expressziója daganatok kialakulásához vezet. Az AID expressziója mutációk, illegitim DNS rekombinációk kialakulásán keresztül okoz genetikai instabilitást a genomban, és vezet ezáltal lymphomák kialakulásához. Nagy valószínűséggel az AID expresszió tehető felelőssé a már említett ASHM kialakulásáért is, aminek során mutációk jelennek meg különböző proto-onkogénekben.

Az AID konstitutív expresszióját leírták különböző CG-típusú B-sejtes non-Hodgkin lymphomákban (NHL). Újabb eredmények szerint az AID expressziója mRNS és fehérje szinten is kimutatható a CG-típusú DLBL-ák nagy részében, illetve néhány aktivált B-sejt típusú DLBL-ban is. Arról, hogy az MNBL-re jellemző-e az AID expressziója, az irodalomban nem található adat.

## II. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során a mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (MNBL) kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezők vizsgálatát tűztük ki célul.

Főbb kérdéseink a következők voltak:

1. A *c-MYC*, *PAX-5* és *RhoH* gének mutációs státuszának feltárásával arra kerestük a választ, vajon szerepet játszhat-e az aberráns szomatikus hipermutáció (ASHM) az MNBL patogenezisében.
2. Az aktiváció-indukált citidin deamináz (AID) fehérjének az MNBL kialakulásában betöltött szerepére génexpressziós, illetve fehérje szintű vizsgálatokkal kívántunk választ kapni.
3. A szekvencia analízis és a génexpressziós vizsgálatok eredményeinek összevetésével az ASHM és az AID expresszió lehetséges kapcsolatát elemeztük.

### III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### III. 1. Szövetminták

Vizsgálatainkhoz hat, a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben mediastinalis nagy B-sejtes lymphomával (MNBL) diagnosztizált beteg biopsziás mintáit használtuk. A diagnózis a WHO (World Health Organization) lymphoid szövetek tumoros megbetegedéseinek osztályozására vonatkozó kritériumainak megfelelően, hisztopatológiai és immunfenotípus vizsgálatok alapján történt.

Tanulmányunk során kontrollként szerepelt négy follicularis lymphomával (FL), öt diffúz nagy B-sejtes lymphomával (DLBL) és egy anaplasias nagysejtes lymphomával (ALCL) diagnosztizált beteg biopsziás mintája, továbbá két, reaktív elváltozást mutató nyirokcsomó. A diagnózis ezekben az esetekben is a WHO kritériumainak megfelelően lett felállítva.

#### III. 2. Sejtvonalak

Az MNBL modellrendszereként a MedB-1 sejtvonalat alkalmaztuk, amely fenó- illetve genotípusát tekintve is megegyezik az MNBL-nél leírtakkal. Kontrollként használtuk továbbá a Ramos, BL-41, HT58, CEM, Jurkat és a K562 sejtvonalakat. A különböző sejtvonalak tenyésztése a standard szövettenyésztési protokolloknak megfelelően történt.

#### III. 3. DNS szintű vizsgálatok

Az aberráns szomatikus hipermutáció (ASHM) vizsgálata során hat MNBL, egy ALCL esetből, továbbá a MedB-1 és HT58 sejtvonalakból végeztünk DNS izolálást a *c-MYC*, *PAX-5* és *RhoH* gének mutációs

mintázatának feltárása céljából. A felsorolt gének polimeráz lánc-reakcióval (PCR) történő amplifikációját követte azok szekvenálása kapilláris elektroforézissel. Az általunk nyert szekvenciákat az NCBI (National Center for Biotechnology Information) GenBank adatbázisban található, egészséges donoroktól származó referencia szekvenciákhoz illesztettük.

#### III. 4. RNS szintű vizsgálatok

Az aktiváció-indukált citidin deamináz (AID) mRNS expresszió meghatározásának céljából teljes RNS izolálást végeztünk hat MNBL, négy FL, öt DLBL, öt normál perifériás vér (PV) mintán, valamint a MedB-1, Ramos, BL-41, HT58, CEM, Jurkat és a K562 sejtvonalakon. Ugyancsak a génexpressziós vizsgálatok tárgyát képezték a két reaktív folyamatot mutató nyirokcsomóból lézer mikrodisszekcióval szeparált csíráközpont (centrum germinativum) sejtek. Valamennyi minta esetében a reverz transzkripciót követő valós-idejű kvantitatív PCR (Q-RT-PCR) analízissel, a  $\Delta\Delta C_T$  módszert alkalmazva végeztük el az AID mRNS mennyiségi meghatározását.

#### III. 5. Fehérje szintű vizsgálatok

A DNS és RNS szinten vizsgált hat MNBL mintából négy esetben állt rendelkezésünkre fehérje szintű vizsgálódásokhoz is elegendő anyag. Eredményeink fehérje szinten történő megerősítése céljából immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk a négy MNBL eset archivált szövetmintáiból, valamint a MedB-1 sejtvonalból. Kontrollként szerepelt egy reaktív folyamatot mutató nyirokcsomó és a Jurkat sejtvonal. Az immunreakciókhoz biotinmentes konjugált polimer rendszert használtunk. A preparátumokról digitális mikroszkóp segítségével készítettünk felvételeket.

## IV. EREDMÉNYEK

### IV. 1. A *c-MYC*, *PAX-5* és *RhoH* gének szekvencia analízise

Hat MNBL esetben és a MedB-1 sejtvonal esetében végeztük el a *c-MYC*, *PAX-5* és *RhoH* gének meghatározott régióinak szekvencia analízisét. A három vizsgált génben összesen 28 pontmutációt találtunk, melyből 26 egyszerű nukleotid szubsztitúció, 2 pedig inszerció volt. Delécióit egyik esetben sem mutattunk ki. Valamennyi MNBL esetben legalább egy gén hordozott szomatikus mutációkat. Három esetről (2., 4. és 5. eset) egy génben találtunk mutációkat, míg ugyancsak három esetről (1., 3. és 6. eset) a három analizált génből kettőben detektáltunk szekvencia variánsokat. A MedB-1 mediastinalis lymphoma sejtvonalban két gén esetében mutattunk ki mutációkat. A *c-MYC* exon 1 esetében detektált 1, és *RhoH* gén esetében kimutatott 2 mutáció szubsztitúció volt.

A mutációk funkcionális hatását tekintve, a *PAX-5* és *RhoH* génekben talált mutációk mindegyike szabályozó régiókra lokalizálódott. Ugyanakkor a *c-MYC* gén kódoló régióiban detektált szekvencia variánsok közül több, ún. „missense” (aminosav cserét okozó) mutációnak bizonyult. A mutációs mintázat részletesebb analízise a tranzíciók és transzverziók azonos számát, az A+T és G+C párokat érintő mutációk közel azonos arányát, valamint a mutációs forrópontként definiált RGYW szekvencia motívumnak a vártnál alacsonyabb érintettségét eredményezte.

### IV. 2. Az AID mRNS expressziós szintjének meghatározása

A hat vizsgált MNBL eset mindegyikében megfigyelhető volt az AID mRNS expresszió. A kontroll értékekhez képest 50-365 -szörös expressziós

szinteket detektáltunk ezekben az esetekben. Ez nagyságrendileg összeegyeztethető a DLBL (10x – 567x) és FL (102x – 629x) mintákban tapasztaltakkal. A MedB-1 sejtvonal AID mRNS szintje is ebbe a tartományba esett, a kontrollhoz képest 122-szeres expressziót észleltünk. A többi sejtvonallal való összehasonlítás során a MedB-1 AID expressziós szintje bizonyult a legmagasabbnak.

A pozitív kontrollként használt centrum germinativum sejtekben magas AID mRNS expressziót mutattunk ki (1200x, 1000x), míg a negatív kontrollként szereplő PV mintákban, a vártnak megfelelően, alig volt detektálható a szintje (0,28x-1,71x).

A mutáció analízis és az AID mRNS expressziós szintek meghatározásának eredményei alapján a mutációk száma és az AID expresszió mértéke között összefüggést nem találtunk. Az általunk detektált mutációk esetenkénti száma (2 - 6) és az egyes esetekben detektált AID expressziós szintek tartománya (50x - 365x) nem is engedi meg az ilyen irányú mélyebb következtetések levonását.

### IV. 3. Az AID kimutatása fehérje szinten

Az elvégzett immunhisztokémiai reakciók eredményeként mind a 4 vizsgált MNBL minta esetében sikerült kimutatni az AID fehérje expresszióját. A tumorsejtek többsége jelentős AID expresszióval rendelkezett, ami döntően citoplazmatikus lokalizációjú volt. A MedB-1 sejtvonal esetében is kimutatható volt az AID fehérje, a sejtek a masszív citoplazmatikus pozitivitás mellett pontszerű sejtmagi jelölődést is mutattak. A kontrollként használt reaktív nyirokcsomó esetében elsősorban a csíráközpontok mutattak erős pozitivitást, míg a negatív kontrollként használt Jurkat sejtvonal esetében, a vártnak megfelelően nem detektáltunk AID expressziót.

## V. MEGBESZÉLÉS

Jelen tanulmányban a *c-MYC*, *PAX-5* és *RhoH* gének mutációs státuszát, valamint az AID mRNS és fehérje szintű expresszióját vizsgáltuk MNBL esetében. A proto-onkogénekben talált mutációk, illetve az AID expressziója alapján eredményeink arra utalnak, hogy az ASHM, illetve a konstitutív AID expresszió szerepet játszhatnak az MNBL patogenezisében.

Eredményeink szerint az ASHM mintázata MNBL-ben több vonatkozásban is egyezik a DLBL-ákban leírtakkal. A mutációk gyakorisága megfelel a DLBL-ákban tapasztaltaknak, döntő többségük (26/28) szubsztitúció, ezen kívül néhány inszerciót találtunk, továbbá kódoló és nem kódoló, szabályozó régiók egyaránt érintettek bizonyultak. Ellentétben az eddig leírtakkal, esetünkben a G+C és A+T párokat érintő mutációk aránya közel azonos volt, ahogy a tranzíciók és transzverziók aránya is. Az RGYW mutációs motívum, melyet mutációs forrópontként definiáltak, a munkánk során talált mutációk által csak ritkán érintett (7/28). Az alacsony esetszám miatt ezeknek az eltéréseknek valószínűleg nagy statisztikai szignifikancia nem tulajdonítható.

Az AID expressziója fiziológiás körülmények között a CG-ok B-sejtjeire korlátozott, míg konstitutív expressziója különböző CG-eredetű B-NHL-ákban jellemző. Annak céljából, hogy az MNBL-ben általunk mért AID mRNS expressziós szinteket más B-NHL-ákra jellemző értékekkel is összehasonlíthassuk, DLBL és FL esetek analizését is elvégeztük. Az MNBL-ben mért értékek nagyságrendileg megegyeznek a DLBL- és FL-minták esetében tapasztaltakkal, és ebbe a tartományba esett a mediastinalis lymphoma sejtvonal, a MedB-1 expressziója is. Ugyanakkor ezek az értékek alacsonyabbak a CG-ok sejtjeiben mérteknél. Bár az általunk vizsgált hat eset mindegyikében egyaránt sikerült az AID expressziót és szomatikus mutációkat

is kimutatni, az AID kifejeződés mértéke és a mutációk száma közötti szembetűnő korreláció esetünkben sem mutatkozik. Ezen jelenségekre az alacsony esetszámon kívül technikai jellegű problémák is magyarázatul szolgálhatnak.

Bár az irodalmi adatok szerint az AID esetében az mRNS és a fehérje szint között viszonylag szoros korreláció áll fenn, fontosnak tartottuk az AID-nek in situ, fehérjeszinten történő kimutatását is a vizsgált szövetszövetminták és sejtvonal esetében is. Valamennyi rendelkezésre álló esetben a tumorsejtek jelentős részének határozott AID expresszióját detektáltuk, ami alátámasztotta az mRNS szinten tett megfigyeléseinket. Ami az AID citoplazmatikus illetve nukleáris lokalizációját illeti, az eddigi tanulmányok döntően citoplazmatikus pozitívításról számoltak be. Az AID sejtmagi funkcióját figyelembe véve ez a megfigyelés arra utal, hogy az AID a citoplazmában raktározódik, és egy szigorúan szabályozott folyamat eredményeként kerül a sejtmagba, ahol képes ellátni funkcióját.

Fiziológiás körülmények között az AID expresszióhoz IL-4 és CD40L kostimuláció szükséges, a sikeres jelátvitel szempontjából a STAT6 és NFκB effektorok töltenek be kiemelt szerepet. A különböző lymphomákban leírt konstitutív AID expresszió okai még nem teljesen tisztázottak. Az MNBL esetében elképzelhető, hogy az AID expresszió erre az entitásra jellemző sajátos jelátviteli útvonalhoz köthető. Több IL-4/IL-13 dependens gén (*CD23*, *NF-IL3*, *FIG1/IL-4I1*), illetve az IL-4 jelátviteli út néhány effektor komponensének magas expresszióját írták le több tanulmányban.

Az MNBL AID expressziója a tumorsejtek CG-eredetére utalhat, mint ahogy előzőleg arra utalt a CD10, BCL-6 és MUM/IRF4 fehérjék expressziója, illetve az *IgH* és *BCL-6* gének szomatikus mutációinak megléte is. Több szerző az MNBL thymicus B-sejt eredetéről számolt be, miszerint az MNBL

tumorsejtjeinek normál megfelelői a thymus medullájában található ún. asteroid morfológiával rendelkező B-lymhocyták. Az MNBL thymicus eredetéről, illetve centrum germinativum eredetéről szóló elképzeléseket egy új, a thymus velőállományában AID-et mRNS és fehérje szinten is expresszáló asteroid B-sejteket leíró tanulmány eredményei hozzák összhangba. Ezen eredményeknek megfelelően a thymicus asteroid B-sejtekben is lezajlik egyfajta CG jellegű reakció, és ezek a sejtek valóban a malignusan transzformált sejtek normál megfelelői lehetnek.

Bár az ASHM még minden részletét tekintve nem ismert, tudjuk, hogy akárcsak a konstitutív AID expresszió, az ASHM is hozzájárul a lymphomák kialakulásához, különböző proto-onkogének, tumorszupresszor génekben kialakuló mutációk által. E két jelenség malignus transzformációban betöltött szerepe mára a lymphomák szélesebb körében is megerősítést nyert. Sőt, két újabb tanulmány az AID-nek az immunrendszeren kívüli esetleges mutagén szerepét is felvetette, hepatocarcinogenesis, illetve a normál spermatogenesis során, azonban ezen eredmények pontos értelmezése még várat magára.

Összefoglalva, az általunk MNBL-ben tapasztalt AID expresszió és az ASHM megléte közötti korreláció arra enged következtetni, hogy az AID indukált mutagén hatás szerepet játszhat ezen betegség kialakulásában. Továbbá az MNBL-re specifikus, visszatérő kromoszóma-transzlokációk hiánya, illetve a betegségre jellemző genetikai abnormalitások heterogenitása is arra utal, hogy ez a hipermutáció asszociált genetikai instabilitás részt vesz az MNBL patogenezisében.

## VI. KÖVETKEZTETÉSEK

### A dolgozat fő megállapításai a következők:

- Az aberráns szomatikus hipermutáció (ASHM) aktív a mediastinalis nagy B-sejtes lymphomában (MNBL), valamennyi minta esetében a vizsgált gének közül legalább egy hordoz szomatikus mutációkat.
- Az MNBL-re jellemző az aktiváció-indukált citidin deamináz (AID) mRNS magas expressziója, az AID kifejeződése fehérjeszinten is kimutatható.
- Az ASHM és AID különböző genetikai abnormalitások mediálásán keresztül feltehetően szerepet játszanak az MNBL patogenezisében.

## VII. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### VII. I. Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Bödör Cs**, Bognár Á, Reiniger L, Szepesi Á, Tóth E, Kopper L, Matolcsy, A. (2005) Aberrant somatic hypermutation and expression of activation induced cytidine deaminase mRNA in mediastinal large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 129: 373-376. **IF: 4,080**
2. Reiniger L, **Bödör Cs**, Bognár Á, Balogh Zs, Csomor J, Szepesi Á, Matolcsy A. (2006) Richter's and prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia are associated with high mRNA expression of activation-induced cytidine deaminase and aberrant somatic hypermutation. *Leukemia*, 20: 1089-1095. **IF: 6,146**

### VII. II. Egyéb témában megjelent közlemények

1. Bognár Á, Csernus B, **Bödör Cs**, Reiniger L, Szepesi Á, Tóth E, Kopper L, Matolcsy A. (2005) Clonal selection in the bone marrow involvement of follicular lymphoma. *Leukemia*, 19: 1656-62. **IF: 6,612**
2. Rajnai H, **Bödör Cs**, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi Á, Csomor J, Matolcsy A. (2006) Új lehetőség a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnosztikájában – a JAK2 mutáció kimutatása. *Orvosi Hetilap*, 45: 2175-2179.
3. **Bödör Cs**, Matolcsy A, Bernáth M. (2007) Elevated expression of Cu, Zn-SOD and Mn-SOD mRNA in inflamed dental pulp. *International Endodontic Journal*, 40: 128-132. **IF: 1,429**
4. Balogh Zs, Reiniger L, Deák L, **Bödör Cs**, Csomor J, Szepesi Á, Gagy É, Kopper L, Matolcsy A. (2007) IgVH gene mutation status and genomic imbalances in chronic lymphocytic leukemia with increased prolymphocytes (CLL/PL). *Hematological Oncology*, 25: 90-5 **IF: 1,875**

5. Gagy É, Horváth E, **Bödör Cs**, Timár B, Matolcsy A, Pávai Z. (2007) Prognostic significance and detection of the Internal Tandem Duplication of the FLT3 gene in acute myeloid leukemia. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 47: 331-337.
6. **Bödör Cs**, Schmidt O, Csernus B, Rajnai H, Szende B. (2007) DNA and RNA isolated from tissues processed by microwave accelerated apparatus MFX-800-3 are suitable for subsequent PCR and Q-RT-PCR amplification. *Pathology and Oncology Research*, 13: 149-52. **IF: 1,241**
7. **Bödör Cs**, Rajnai H, Timár B, Csomor J, Matolcsy A. (2007) BCR-ABL mRNS expressziós szintek valós-idejű kvantitatív PCR-rel történő követése krónikus myeloid leukaemiás betegek esetében. *Hematológia Transzfuziológia*, 40: 7-14.
8. Dezső K, Jelnes P, László V, Baghy K, **Bödör Cs**, Paku S, Tygstrup N, Bisgaard HC, Nagy P. (2007) Thy-1 is expressed in hepatic myofibroblasts and not oval cells in stem cell-mediated liver regeneration. *American Journal of Pathology*, DOI: 10.2353/ajpath.2007.070273 **IF: 5,917**

### VII. III. Idézhető absztraktok

1. **Bödör Cs**, Bognár Á, Szepesi Á, Matolcsy A. (2004) Genetic instability caused by somatic hypermutation in primary mediastinal lymphoma. *Tissue Antigens*, 64: 390. **IF: 1,990**
2. **Bödör Cs**, Bognár Á, Reiniger L, Szepesi Á, Matolcsy A. (2005) Aberrant somatic hypermutation and expression of activation-induced cytidine deaminase in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Annals Oncology*, suppl 2: v144. **IF: 4,335**
3. Bognár Á, Csernus B, **Bödör Cs**, Szepesi Á, Matolcsy A. (2004) Clonal selection in the bone marrow involvement of follicular lymphoma. *Tissue Antigens*, 64: 390. **IF: 1,990**
4. Bognár Á, Csernus B, **Bödör Cs**, Szepesi Á, Matolcsy A. (2005) Clonal selection in the bone marrow involvement of follicular lymphoma. *Annals Oncology*, suppl 2: v149. **IF: 4,335**



## VII. IV. Válogatott előadások és posztterek

1. **Bödör Csaba**, Bognár Ágnes, Szepesi Ágota, Matolcsy András. Szomatikus hipermutáció okozta genetikai instabilitás mediastinális nagy B-sejtes lymphomában. (előadás) – I. díj, 63. Pathologus Kongresszus, Siófok, 2004. szeptember 23-25.
2. **Bödör Csaba**, Bognár Ágnes, Szepesi Ágota, Matolcsy András. Genetic instability caused by somatic hypermutation in primary mediastinal lymphoma. (poszter), 1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics, Budapest, 2004 október 3-7 .
3. **Bödör Csaba**, Bognár Ágnes, Reiniger Lilla, Szepesi Ágota, Matolcsy András. Aberrant somatic hypermutation and expression of activation-induced cytidine deaminase in primary mediastinal B-cell lymphoma. (absztrakt), 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2005. június 8-11.
4. **Bödör Csaba**, Bognár Ágnes, Reiniger Lilla, Szepesi Ágota, Matolcsy András. Aberrans szomatikus hipermutáció és aktiváció-indukált citidin deamináz mRNS expresszió mediastinális nagy B-sejtes limfómában.- „legjobb előadás” díj. 64. Pathológus Kongresszus, Pécs, 2005. szeptember 22-24.
5. **Bödör Csaba**, Csernus Balázs, Matolcsy András. A primer mediastinális lymphoma sejteredete és kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezők. Onkohematológia, mint a molekuláris medicina prototípusa – A Magyar Tudomány Napjához kapcsolódó tudományos ülés, Magyar Tudományos Akadémia, 2005. november 21.
6. **Bödör Csaba**, Reiniger Lilla, Bognár Ágnes, Matolcsy András. The role of aberrant somatic hypermutation and AID mRNA expression in lymphoma transformation. 16th European Congress of Immunology, Paris, 2006. szeptember 6-9.
7. **Bödör Csaba**. Akut leukémiák követése real-time PCR-rel (plenáris előadás), 65. Patológus Kongresszus, Hajdúszoboszló, 2006. október 5-7.

## VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretném hálámat kifejezni szüleimnek és családomnak, akik szerető gondoskodása végigkísért eddigi pályám során.

Köszönettel tartozom Prof. Kopper Lászlónak, hogy az általa vezetett intézetben folytathattam PhD tanulmányaimat.

Köszönöm témavezetőmnek Prof. Matolcsy Andrásnak, hogy befogadott munkacsoportjába, és tudományos ténykedéseimet messzemenően támogatta.

Köszönöm Prof. Nagy Péternek az értekezésem elkészítése során tett számos hasznos szakmai tanácsot és a sok baráti beszélgetést egyaránt.

Dr. Csomor Juditot köszönet illeti a patológiai konzultációkért és az együtt töltött délutánok során kapott számtalan támogató, biztató szóért.

Köszönöm Prof. Kovalszky Ilonának, hogy valamennyi laboratóriumi eszközét rendelkezésemre bocsátotta, és hasznos szakmai tanácsokkal látott el. Dr. Sebestyén Annának és Dr. Krenács Tibornak szintén köszönöm, hogy laboratóriumukban dolgozhattam, és bármikor fordulhattam Hozzájuk kérdéseimmel. A „Biokémia” laboratórium munkatársainak is köszönöm a szakmai segítséget és a baráti beszélgetéseket. Többek között köszönettel tartozom Dr. Füle Tibornak, Szarvas Tibornak, Baghy Kornéliának és László Viktóriának.

Kollégáimnak és barátaimnak, a hematopatológiai laboratórium minden dolgozójának szeretném megköszönni az önzetlen szakmai segítséget és azt, hogy munkánk mindig kellemes, baráti légkörben zajlott. Név szerint: Dr. Timár Botond, Dr. Csernus Balázs, Dr. Fülöp Zsolt, Dr. Bognár Ágnes, Dr. Reiniger Lilla, Rajnai Hajnalka, Balogh Zsófia, Dr. Szepesi Ágota, Dr. Angster Christine, Dr. Gagyai Éva, Dr. Barna Gábor.

Bárányné Pallag Adriennek, Deák Lindának és Lengyel Anikónak köszönöm a laboratóriumi munka során nyújtott segítséget. Csorba Gézáné Maricának köszönöm a sejtvonalak kapcsán nyújtott segítségét.

Szilágyi Ilonának és Laczik Ceciliának köszönöm, hogy bármikor fordulhattam Hozzájuk ügyes-bajos dolgaimmal.