

## A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders

Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al., *N Engl J Med* 352, 2005, 1779-1790.

**Úvod:** Polycytemia vera (PV), esenciální trombocytémie (ET) a idiopatická myelofibróza (IMF) jsou zahrnovány do skupiny klonálních myeloproliferativních nemocí, které vycházejí z multipotentní kmenové krvetvorné buňky. U mnoha myeloproliferací lze zjistit ztrátu heterozygotního stavu (*loss of heterozygosity*, LOH) na krátkém raménku chromozomu 9 (9pLOH). Tento nálezn podporuje domněnku, že krátké raménko chromozomu 9 nese mutaci, která se podílí na klonální expanzi hematopoetické buňky u myeloproliferativních nemocí.

**Metodika:** Autoři práce provedli mapování a DNA sekvenování oblasti 9pLOH u 244 pacientů s myeloproliferacemi (128 s PV, 93 s ET a 23 s IMF). Kontrolně bylo vyšetřeno 71 zdravých jedinců, 9 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) a 11 pacientů se sekundární erytrocytózou.

**Zásadní výsledky:** Na základě provedené analýzy byla u 48 % pacientů s myeloproliferacemi prokázána mutace JAK2 V617F (65 % pacientů s PV, 57 % pacientů s IMF a 23 % pacientů s ET). Viz dále. U 66 pacientů se jednalo o heterozygotní formu mutace. Mutace nebyla zachycena u 127 nemocných. Homozygotní forma mutace V617F byla nejméně zastoupena u pacientů s ET. Mutace JAK2 V617F nebyla zachycena u žádné z kontrol. Blíže viz tabulka 1 a tabulka 2.

Tabulka 1.

	n	Frekvence záchytu mutace JAK2 V617F		
		G/G -wild type	JAK2 genotyp G/T -heterozygot	T/T-homozygot
Myeloproliferace celkem	244	127 (52 %)	74 (30 %)	43 (18 %)
9pLOH +	51	0	8 (16 %)	43 (84 %)
9pLOH -	193	127 (66 %)	66 (34 %)	0
PV	128	45 (35 %)	48 (38 %)	35 (27 %)
9pLOH +	43	0	8 (19 %)	35 (81 %)
9pLOH -	85	45 (53 %)	40 (47 %)	0
ET	93	72 (77 %)	18 (19 %)	3 (3 %)
9pLOH +	3	0	0	3 (100 %)
9pLOH -	90	72 (80 %)	18 (20 %)	0
IMF	23	10 (43 %)	8 (35 %)	5 (22 %)
9pLOH +	5	0	0	5 (100 %)
9pLOH -	18	10 (56 %)	8 (44 %)	0
CML	9	9 (100 %)	0	0
Sekundární erytrocytóza	11	11 (100 %)	0	0
Zdraví	71	71 (100 %)	0	0

Tabulka 2.

Klinická charakteristika souboru (údaje v procentech)				
		JAK2 V617F		p
		negativní	pozitivní	
Diagnóza				0,001
	PV	35	65	
	ET	77	23	
	IMF	44	56	
Věk (roky)	medián	52	60	0,001
Pohlaví				
	muž	48	56	0,19
	žena	52	44	
Komplikace:				0,005
	ano	21	38	
	ne	79	62	
	sekundární fibróza	3	13	0,004
	krvácení	1	7	0,02
	trombóza	15	26	0,03
Cytoredukční terapie				0,003
	ano	38	57	
	ne	62	43	

Po provedení korelace s klinickými daty bylo zjištěno, že medián trvání nemoci byl signifikantně delší u pacientů s homozygotní formou mutace JAK2 V617F ve srovnání s heterozygoty (48 vs. 28 měsíců).

Dále v tomto souboru pacientů byla prokázána korelace mezi přítomností JAK2 V617F mutace a výskytem komplikací (více trombóz, krvácení i sekundární myelofibrózy mezi pacienty s mutací). Také čtyři z pěti pacientů se sekundární akutní leukemií měli prokázanou mutaci.

**Interpretace a závěry:** Za možnou příčinu klonální expanze u myeloproliferací lze považovat přítomnost somatické mutace v oblasti genů Janusovy Kinázy 2 (JAK2) na krátkém raménku 9 chromozomu (záměna G→T), jejímž následkem je změna aminokyselin fenylalaninu za valin v pozici 617 (JAK2 V617F). Vznik 9pLOH je pak pravděpodobně výsledkem mitotické rekombinace.

Přesný vztah mezi patogenezi myeloliferativních chorob a přítomností JAK2 mutace ale není zcela jasný. Autoři uvádí dva možné mechanismy patogeneze myeloproliferací. První možnost: Primárně vzniká JAK2 mutace buď samostatně nebo v kombinaci s nějakou další mutací jiného genu. Tato (tyto) mutace pak iniciují začátek myeloproliferativního onemocnění. Druhá možnost: JAK2 mutace vzniká až sekundárně, po rozvoji onemocnění v důsledku primární neznámé mutace jiného genu.

Objev mutace JAK2 V617F výrazně přispívá k objasnění možné příčiny klonální expanze u myeloproliferativních chorob, umožňuje jejich molekulární klasifikaci a v budoucnu bude mít jistě odraz v používání cílené terapie.