

¿Existen más mutaciones en *JAK2* en pacientes con Síndromes Mieloproliferativos Crónicos *BCR-ABL1* negativos?

Ormazábal C, Hurtado C, Aranz P, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

Introducción

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) *BCR-ABL1* negativos son un grupo de neoplasias hematológicas con proliferación clonal excesiva de uno o más linajes mieloides y sin transcrito de fusión *BCR-ABL1*. En estas enfermedades se ha descrito una elevada frecuencia de la mutación somática V617F de *JAK2* en una elevada proporción de pacientes con policitemia vera (PV), y en proporciones medias de pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MFI) y en algunos casos con SMPCs atípicos. La V617F es una mutación con ganancia de función que provoca un aumento de la actividad quinasa de *JAK2*. Además de la V617F, se han descrito otras de menor prevalencia, que sitúan a *JAK2* como uno de principales genes candidatos en el estudio de la patogénesis de estas enfermedades.

En este estudio hemos realizado un cribado mutacional sistemático de *JAK2* mediante dHPLC en muestras de pacientes con SMPCs *BCR-ABL1* negativos que no presentan la mutación V617F, con objeto de determinar la presencia y prevalencia de otras mutaciones de este gen.

Material y métodos

Se ha analizado toda la región codificante de *JAK2* mediante dHPLC y posterior secuenciación de los perfiles de elución anormales en 39 muestras de pacientes diagnosticados de SMPC clásicos (PV n=19, TE n=7, MFI n=2) y atípicos (n=11). Ninguna de las muestras presentaba la mutación V617F, analizada por PCR específica de alelo (ARMS-PCR). Además, se incluyeron en el análisis otras 21 muestras control, con objeto de analizar las posibles diferencias en la frecuencia de los polimorfismos encontrados.

Resultados

Se han identificado dos mutaciones silenciosas en heterocigosis en los exones 19 y 25 (96506 C>T y 141607 C>T respectivamente) en dos pacientes con PV. Además, en otros dos pacientes con PV se han identificado dos deleciones en fase de 6 nucleótidos cada una (84785delGAAGAT y 84786delAAGATT, Figura 1) en el exón 12 (el mismo donde se encuentra la mutación V617F). La deleción 84785delGAAGAT provoca la pérdida de dos aminoácidos (E543-D544del), mientras que la deleción 84786delAAGATT tiene como consecuencia la pérdida de dos aminoácidos (D544-L545del) y la sustitución de otro (E543C) por cambio en el marco de lectura.

Conclusiones

La prevalencia de las nuevas mutaciones encontradas es muy baja (2/39), pero ambas han sido identificadas en pacientes con PV. Estas deleciones encontradas son similares a otras descritas recientemente, situadas en la misma región del exón 12, diferenciándose tres nucleótidos corriente abajo y ambas tienen como consecuencia la pérdida de dos aminoácidos situados en el dominio JH2 de *JAK2*. En el resto de los pacientes estudiados no se han encontrado alteraciones en este gen que justifiquen la enfermedad.

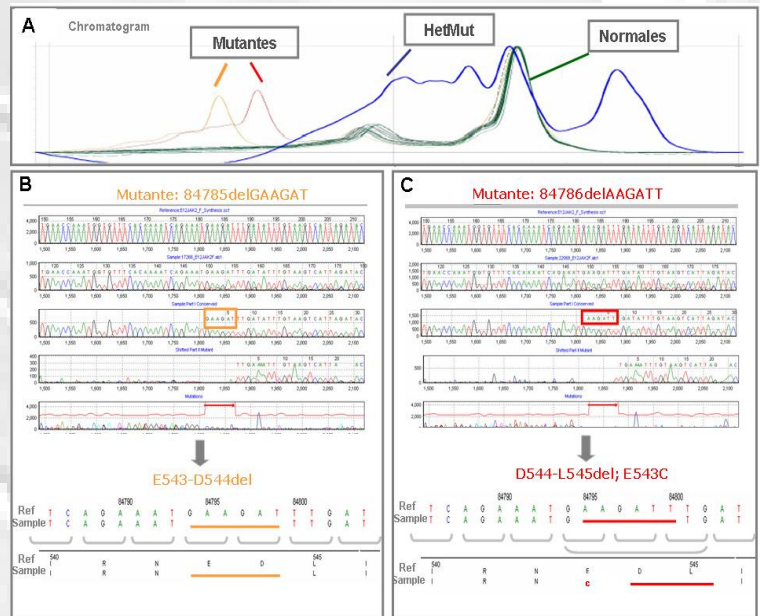


Figura 1. **Panel A.** Análisis mediante dHPLC del exón 12 de *JAK2* de 39 pacientes con SMPC. Se observan distintos perfiles de elución: el perfil verde corresponde a muestras que tras su secuenciación no mostraron ninguna mutación con respecto a la secuencia de referencia, el perfil azul corresponde al control heteroduplex mutante (creado artificialmente), los perfiles naranja y rojo pertenecen a muestras cuya secuenciación mostró la presencia de mutaciones. **Panel B.** Resultados de la secuenciación de la muestra perfil naranja. Comparación de la secuencia del paciente con la secuencia nucleotídica y aminoacídica de referencia, donde se observa deleción de seis nucleótidos en la secuencia de la muestra (GAAGAT) que provoca la pérdida de dos aminoácidos (E543-D544) sin modificación del marco de lectura. **Panel C.** Resultados de la secuenciación de la muestra con perfil rojo. Comparación de la secuencia del paciente con la secuencia nucleotídica y aminoacídica de referencia, donde se observa deleción de seis nucleótidos en la secuencia de la muestra (AAGATT) que provoca la pérdida de dos aminoácidos (D544-L545) y sustitución de otro (E543C) por cambio en el marco de lectura.

Referencias

- Colaizzo D, et al. A new *JAK2* gene mutation in patients with PV and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007 Oct 11;110(7):2768.
- Morgan KJ & Gilliland DG. A Role for *JAK2* Mutations in MPDs. *Annu Rev Med.* 2007 Oct 5; [Epub ahead of print]
- Pardanani A, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of *JAK2* exon 12 mutations in *JAK2*V617F-negative PV. *Leukemia* 2007 Sep;21(9):1960-1963.
- Scott LM, et al. Prevalence of *JAK2* V617F and exon 12 mutations in PV. *Br J Haematol* 2007 Nov;139(3):511-512.
- Toyama K, et al. *JAK2*-V617F mutation analysis of granulocytes and platelets from patients with CMPDs: advantage of studying platelets. *Br J Haematol* 2007 Oct;139(1):64-69.