



УДК 616.419-036.1

А.М. САВРИЛОВА, А.Р. АХМАДЕЕВ, А.С. ХАЙРУЛЛОВ, С.Н. ТЕРЕХОВА

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Аномалии кариотипа при хронических миелопролиферативных неоплазиях

Саврилова Алсу Мухарямовна — врач-гематолог консультативной поликлиники, тел. +7-905-312-63-09,

e-mail: alsu-mindubaeva@yandex.ru

Ахмадеев Арыслан Радикович — заведующий отделением гематологии, тел. +7-927-240-55-90, e-mail: ahmadeev_ar@mail.ru**Хайруллов Айрат Сайфуллович** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, тел. (843) 231-20-45, e-mail: Ayrat.Hayrullof@tatar.ru**Терехова Светлана Николаевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гравитационной хирургии крови, тел. +7-927-401-16-24, e-mail: sntdoc@rambler.ru

С целью дифференциальной диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) с другими заболеваниями системы крови проведено исследование мутации JAK2V617F и цитогенетическое исследование. Мутация JAK2V617F выявлялась у 79 больных из 128, что составляет 61,7%. При цитогенетическом исследовании у 2 (10%) из 20 больных были обнаружены клональные прогностически неблагоприятные хромосомные aberrации.

Ключевые слова: хроническое миелопролиферативное заболевание, JAK2V617F мутация, хромосомные aberrации.**A.M. SAVRILOVA, A.R. AKHMADEEV, A.S. KHAYRULLOV, S.N. TEREKHOVA**

Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

Abnormalities of the karyotype in chronic myeloproliferative neoplasias

Savrilova A.M. — haematologist of consultative polyclinic, tel. +7-905-312-63-09, e-mail: alsu-mindubaeva@yandex.ru**Akhmadeev A.R.** — Head of Hematology Department, tel. +7-927-240-55-90, e-mail: ahmadeev_ar@mail.ru**Khayrullof A.S.** — Cand. Med. Sc., deputy chief physician of polyclinic section work, tel. (843) 231-20-45, e-mail: Ayrat.Hayrullof@tatar.ru**Terekhova S.N.** — Cand. Med. Sc., Head of the Department of gravitational blood surgery, tel. +7-927-401-16-24, e-mail: sntdoc@rambler.ru

Frequency of occurrence of the JAK2V617F mutation for patients with different variants of chronic myeloproliferative disorders (CMPD) is observed. Assessment in order to get differential diagnostics of CMPD with nonproliferative diseases of the blood was evaluated in 79 cases of 128 (that is 61.7%). The cytogenetical research showed that 2 patients of 20 (10%) have clonal chromosome aberrations with poor prognosis.

Key words: chronic myeloproliferative disorders, JAK2V617F mutation, chromosome aberrations.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — это группа заболеваний, для которых характерна аномальная пролиферация, по крайней мере, одной линии гемопоэтических клеток или соединительнотканых структур костного мозга [1]. Понятие «хронические миелопролиферативные заболевания» впервые было предложено W. Dameshek в 1951 году [2]. Обобщив характерные клинические признаки и данные гистологического исследования костного мозга, в группу ХМПЗ были включены: хроническая миелоидная лейкемия, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз и эритролейкемия. Открытие мутации V617F в гене JAK2 — главное достижение в понимании молекулярных механизмов патогенеза ХМПЗ. В 2005 г. четыре исследовательских центра обнаружили V617F соматическую мутацию в тирозинкиназе JAK2, ко-

торая приводит к синтезу аминокислоты фенилаланин вместо валина в положении 617 JAK2-киназы. Данная мутация была выявлена у пациентов с истинной полицитемией, эссенциальным тромбоцитозом и идиопатическим миелофиброзом [3-6]. В настоящее время JAK2V617F мутация описана у больных с миелодиспластическим синдромом и острыми миелоидными лейкозами, однако она никогда не определялась у пациентов с опухолями лимфатической ткани, эпителиальными опухолями и саркомы [7].

Название JAK происходит от латинского слова «Janus» — двуликий Янус, так как Janus-киназы имеют два гомологичных домена с киназной активностью, работающих совместно [8]. Этот ген кодирует цитоплазматические тирозин киназы, которые являются частью внутриклеточного сигнального пути JAK-STAT (signal transducers and activators of

Таблица. Частота JAK2V617F мутации при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Показатели	истинная полицитемия	эссенциальная тромбоцитемия	хронический идиопатический миелофиброз
Количество пациентов	73 из 128	21 из 128	34 из 128
Встречаемость	84.3%	42.9%	46.5%

transcription). JAK-STAT путь играет центральную роль в передаче сигналов от рецепторов гемopoэтических факторов роста и цитокинов. Мутация, которая происходит в гомологе 2 регуляторного домена JAK2 гена, увеличивает активность JAK2-киназы и вызывает рост цитокин-независимых клеточных линий [9].

JAK2V617F мутации у больных с различными вариантами ХМПЗ определяются с помощью таких чувствительных методов как аллель-специфическая и количественная ПЦР. Согласно данным различных авторов частота встречаемости JAK2V617F мутации варьирует как в пределах одной нозологии, так и между различными вариантами ХМПЗ [10].

Так как наличие JAK2V617F не ассоциируется с индивидуальными прогностическими особенностями или сроками выживаемости, ряд ученых попытались объяснить клональный гемопоэз при ХМПЗ, проанализировав результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга [9]. При ХМПЗ выявлялись характерные для миелоидных заболеваний абберрации, в частности: del(5q), del(13q), del(20q), количественные нарушения хромосом 1, 8, 9 [9]. Доказано также, что присутствие неблагоприятных хромосомных абберраций (все нарушения, кроме 13q- и 20q-) может рассматриваться как наиболее неблагоприятный фактор низкой выживаемости у этой популяции больных [11].

Цель исследования — использование метода детекции мутации V617F в гене JAK2 и определение частоты встречаемости данной мутации у больных различными вариантами ХМПЗ, а также выявление прогностически неблагоприятных хромосомных абберраций при помощи цитогенетического метода исследования.

ПЦР-анализ на JAK2V617F мутацию был проведен у 128 пациентов поликлиники РКБ МЗ РТ. Полученные результаты исследований представлены в таблице.

Кроме детекции мутации JAK2V617F, 20 больным (15.6%) был выполнен цитогенетический анализ клеток костного мозга. У 18 из 20 (90%) пациентов определен нормальный кариотип. У 2 из 20 (10%) больных выявлялись клональные хромосомные абберрации: у 1 — делеция q плеча 5 хромосомы и у другого пациента обнаружена транслокация с X-хромосомы на 7-ю хромосому. Обнаруженные

хромосомные перестройки являлись высокоспецифичными для миелопролиферативных заболеваний и позволяют отнести данных больных в группу риска.

Вывод

Таким образом, частота встречаемости мутации V617F в гене JAK2 у больных с различными вариантами ХМПЗ по данным поликлиники РКБ МЗ РТ согласуется с данными различных авторов других географических регионов, а определение этой мутации может служить дополнительным диагностическим маркером у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Параллельное кариотипирование клеток костного мозга позволяет обнаружить неблагоприятные хромосомные абберрации, что является важным фактором в определении прогностических особенностей течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. // Справочник «Клиническая гематология». — 2006. — С. 170-196.
2. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes // Blood. — 1951. — Vol. 6. — P. 372-375.
3. James C., Ugo V., Le Couedic J.P. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera // Nature. — 2005. — Vol. 434. — P. 1144-1188.
4. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1054-1061.
5. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1779-1790.
6. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis // Cancer Cell. — 2005. — Vol. 7. — P. 387-397.
7. Linda M. Scott, Wei Tong, Ross L. Levine et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 357. — P. 459-468.
8. Rane S. G., Reddy E. P. Janus kinases: components of multiple signaling pathways // Oncogene. — 2000. — Vol. 19. — P. 5662-5679.
9. Kralovics R. The role of somatic and hereditary genetic factors in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms // Education program for the 14 congress of the European Hematology Association. — 2009. — P. 188-191.
10. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Значение JAK2 V617F мутации в патогенезе, диагностике и прогнозе миелопролиферативных заболеваний // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. — 2007. — №2. — С. 5-10.
11. Mascarenhas J., Hoffman R. Risk adapted approach to the treatment of primary myelofibrosis // Education program for the 14 congress of the European Hematology Association. — 2009. — P. 192-199.