

УДК 616.155.19/.291-036.1

А.М. САВРИЛОВА¹, А.В. КОСТЕРИНА², А.Р. АХМАДЕЕВ¹¹Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138²Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Выявление мутации Jak2 V617F при хронических Ph-негативных заболеваниях

Саврилова Алсу Мухарямовна — врач-гематолог поликлиники, тел. +7-905-312-63-09, e-mail: alsu-mindubaeva@yandex.ru¹

Костерина Анна Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии, тел. +7-917-273-77-68, e-mail: avakost@mail.ru²

Ахмадеев Арыслан Радикович — заведующий отделением гематологии, тел. +7-927-240-55-90, e-mail: ahmadeev_ar@mail.ru¹

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — это клональные заболевания, характеризующиеся избыточной пролиферацией (выработкой клеток) одного или нескольких ростков кроветворения. К частым миелопролиферативным заболеваниям относятся истинная полицитемия, (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Были выявлены специфические молекулярные аномалии, характерные для этих заболеваний. Наиболее часто встречаемая — мутация гена Янус-киназы 2 (Jak2 V617F).

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, мутация Jak2 V617F.

A.M. SAVRILOVA¹, A.V. KOSTERINA², A.R. AKHMADEYEV¹¹Republic Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064²Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Revealing of Jak2 V617F mutation in chronic Ph-negative diseases

Savrilova A.M. — hematologist of the Polyclinic, tel. +7-905-312-63-09, e-mail: alsu-mindubaeva@yandex.ru¹

Kosterina A.V. — Assistant Lecturer of Hospital Therapy Department, tel. +7-917-273-77-68, e-mail: avakost@mail.ru²

Akhmadeyev A.R. — Head of Hematology Department, tel. +7-927-240-55-90, e-mail: ahmadeev_ar@mail.ru¹

Chronic myeloproliferative diseases (CMPD) are clonal disorders with excess proliferation (cell production) of one or more lineages of hematopoiesis. The most common CMPDs are polycythemia vera, essential thrombocytosis and idiopathic primary myelofibrosis. Specific molecular abnormalities were found that are characteristic for these disorders. The most common of them is mutation of gene Janus kinase 2 (Jak2 V617F).

Key words: chronic myeloproliferative diseases, polycythemia vera, essential thrombocytosis, idiopathic primary myelofibrosis, mutation Jak2 V617F.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — это заболевания, характеризующиеся избыточной пролиферацией (выработкой клеток) одного или нескольких ростков кроветворения, включающие несколько клональных Ph-негативных гематологических болезней. К частым миелопролиферативным заболеваниям относятся истинная полицитемия, (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1]. Их происхождение связано с транс-

формацией гемопоэтической стволовой клетки, результатом чего служит чрезмерная продукция зрелых клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с относительно продолжительным течением заболевания.

Последние 5 лет ознаменовались фундаментальными успехами в понимании патогенеза этих болезней. Была выявлена специфическая для этих заболеваний молекулярная аномалия — приобретенная точечная мутация гена Янус-киназы 2 (Jak2 V617F),



обнаруживаемая при ИП, ЭТ и ПМФ [2]. Данная мутация была открыта у большинства пациентов с ИП и у 50-60 % пациентов с ЭТ и ПМФ (табл. 1).

Все члены семейства Янус-киназ (Jak1, Jak2, Jak3) и тирозинкиназа 2 (Тук2) имеют активный киназный домен JH1 и сходный по строению домен JH2, осуществляющий функцию подавления активности киназы. Наличие двух сходных по строению, но противоположных по функции доменов в одной тирозинкиназе напоминает римского бога двуликого Януса, который смотрел одновременно в двух направлениях. Это послужило поводом для обозначения этих тирозинкиназ как Янус-киназ. Функция белков Jak заключается в том, что они служат промежуточным звеном между рецепторами на мембране клетки и сигнальными молекула-

ми. Когда определенные цитокины или факторы роста (эритропоэтин (ЭПО), тромбопоэтин (ТПО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерферон-γ (ИФН-γ) и др.) связываются с рецепторами Jak-киназ на поверхности клетки, Jak-киназы активируются (фосфорилируются). Далее происходит последовательное фосфорилирование (активирование) белков семейства STAT (передатчик сигнала и активатор транскрипции). Активация путей Jak2 также приводит к активации сигнальных путей с участием митоген-активированного протеина (MAP-киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы АКТ (PI3K-АКТ), которые передают сигналы для выживания, пролиферации и дифференцировки эритробластных предшественников.

Таблица 1.

Молекулярные аномалии, связанные с «классическими» миелопролиферативными заболеваниями

Генетическая аномалия	Нозология	Частота, %
Jak2 V617F	Истинная полицитемия Эссенциальная тромбоцитемия Первичный миелофиброз	>95 50-70 40-50

Таблица 2.

Диагностические критерии ВОЗ для ХМПЗ (2008)

Критерии	ИП	ЭТ	ПМФ
Основные	1. Hb >185 г/л (муж.) или >165 г/л (жен.) или Hb или Ht >99% референтного значения по возрасту, полу или высоте проживания или Hb >170 г/л (муж.) или >150 г/л (жен.) при одновременном повышении уровня Hb на ≥20 г/л от исходного уровня без терапевтической коррекции дефицита железа или Повышенная масса эритроцитов ≥25% среднего нормального значения. 2. Присутствие мутации Jak2 V617F или других для ХМПЗ	1. Постоянное число тромбоцитов ≥450* 109/л. 2. В КМ пролиферация в основном мегакариоцитарной линии с повышенным числом увеличенных зрелых мегакариоцитов. Нет значительного повышения или сдвига влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза. 3. Не отвечает критериям ВОЗ для ИП, ПМФ, ХМЛ или МДС и других миелоидных неоплазм. 4. Присутствие Jak2 V617F или других клональных маркеров либо отсутствие данных о реактивном тромбоцитозе	1. Пролiferация мегакариоцитов и атипия* вместе с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. При отсутствии ретикулинового фиброза изменения мегакариоцитов должны сопровождаться повышением клеточности КМ, пролиферацией гранулоцитов и часто угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза болезни). 2. Не отвечает критериям ВОЗ для ХМЛ, ИП, МДС и других миелоидных неоплазм. 3. Присутствие Jak2 V617F или другого клонального маркера либо отсутствие данных о реактивном фиброзе КМ
Малые	1. КМ с гиперклеточностью по возрасту и трехлинейный рост (панмиелоз). 2. Субнормальный уровень сывороточного ЭПО. 3. Рост ЭЭК	—	1. Лейкоэритро-бластоз. 2. Повышение активности сывороточной ЛДГ. 3. Анемия. 4. Спленомегалия (пальпируемая)
Диагностические сочетания	Основные критерии + 1 малый критерий или первый основной критерий + 2 малых критерия	Все 4 критерия должны присутствовать	Все 3 основных критерия + 2 малых критерия

При появлении мутации Jak2 (V617F или в экзоне 12) эти сигналы активируются автономно, независимо от связывания цитокина со своим рецептором [3, 4].

Открытие мутации Jak2 V617F значительно улучшает наше понимание патогенеза ИП, ЭТ и ПМФ, но этиология ЭТ и ПМФ без мутации Jak2 V617F остается неясной. Известно, что большинство пациентов с ЭТ и ПМФ без мутации Jak2 V617F имеют: тем не менее клональный гранулоцитопоз [5].

Среди «классических» ХМПЗ ИП и ЭТ — относительно безобидные болезни, которые приводят к небольшому сокращению продолжительности жизни по сравнению с контрольной популяцией. Однако у большинства пациентов в течение болезни возникает связанное с ней то или иное тяжелое и опасное осложнение. И, наоборот, ПМФ в большинстве случаев имеет тяжелое течение со значительно укороченным сроком выживания. У трех рассматриваемых клинических единиц есть несколько общих свойств, например: происхождение из мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, относительно нормальное созревание клеток и значительное сходство клинических проявлений. ПМФ может иметь собственные особые проявления, а для ИП и ЭТ характерна эволюция в постполицитемический и посттромбоцитомический миелофиброз (или реже один в другой) и способность заканчиваться острым миелобластным лейкозом [6].

Опубликовано предложение пересмотреть диагностические критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ХМПЗ [7]. Присутствие мутации Jak2 V617F или других мутаций Jak2, включая мутации в экзоне 12, теперь рассматриваются как главные критерии для диагноза

ХМПЗ. Сейчас молекулярное исследование входит в диагностические критерии ВОЗ 2008 г. [1], а тесты на наличие мутаций Jak2 стали стандартным методом диагностики ХМПЗ [8, 9]. Показано, что выявление одной из этих мутаций, несомненно, устанавливает наличие клонального ХМПЗ и включает возможность реактивного эритроцитоза, тромбоцитоза или миелофиброза. К сожалению, они не помогают дифференцировать разные формы ХМПЗ (табл. 2).

Наиболее часто встречаемые осложнения ХМПЗ — это тромбозы, спленомегалия, гипоклеточность костного мозга и трансформация в острый лейкоз [10]. Тромбозы могут наблюдаться как за несколько лет до постановки диагноза, так и после него. Сорок процентов пациентов с портальными венозными тромбозами являются носителями мутации Jak2 V617F, поэтому этот диагностический тест необходим для этих состояний [11, 12].

За период с ноября 2013 по апрель 2014 г. в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ нами было проведено 46 исследований на Jak2 мутацию пациентов с подозрением на ХМПЗ. Средний возраст больных — 52±25 лет. Мужчины — 17 человек, женщины — 29 человек. В 37 случаях Jak2 мутация была обнаружена.

Диагноз истинной полицитемии был установлен у 29 человек, первичного миелофиброза — у 3 человек, эссенциальная тромбоцитемия — у 5 человек.

Из всех пациентов троим была проведена спленэктомия за несколько лет до установки диагноза вследствие развития тромбоза селезеночной вены.

В настоящее время исследование на наличие мутации Jak2 V617F — необходимое условие для установления правильного диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and of myeloproliferative neoplasms: Tye 2008 World Health Organization criteria and point-of care diagnostic algorithms // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 14-22.
2. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of Jak2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2007. — 20. — P. 5-12.
3. Saharinen P., Silvennoinen O. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction // *J. Biol. Chem.* — 2002. — 277. — P. 47954-63.
4. Feener E.P., Rosario F., Dunn S.L., Stancheva Z., Myers M.G. Jr. Tyrosine phosphorylation of Jak2 in the JH2 domain inhibits cytokine signaling // *Mol. Cell Biol.* — 2004. — 24. — P. 4968-78.
5. Pietra D., Li S., Brisci A. et al. Somatic mutations of Jak2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders // *Blood*. — 2007. — 111. — P. 1686-9.
6. Tefferi A., Gangat N., Wolanskyj A.P. et al. 20 yr without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or

polycythemia vera: predictors at diagnosis // *Eur. J. Haematol.* — 2008. — 80. — P. 386-90.

7. Spivak J.L., Silver R.T. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal // *Blood*. — 2008. — 112. — P. 231-9.

8. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn // Lyon: IARC-press, 2008.

9. Tefferi A., Vardiman J.W. The diagnostic interface between histology and molecular tests in myeloproliferative disorders // *Curr. Opin. Hematol.* — 2007. — 14. — P. 115-22.

10. Harrison C.N., Green A.R. Essential thrombocythemia // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2006. — 19. — P. 439-53.

11. Kiladjian J.J., Cervantes F., Leebeek F.W. et al. The impact of Jak2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases // *Blood*. — 2008. — 111. — P. 4922-9.

12. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G. et al. Role of the Jak2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis // *Hepatology*. — 2006. — 44. — P. 1528-34.