

Mutación JAK2V617F en las neoplasias mieloproliferativas clásicas

Philadelfia negativas

JAK2V617F mutation in classic myeloproliferative neoplasms Philadelphia negative

Claudia Cabrera Morales¹ <https://orcid.org/0000-0002-9558-0276>

Heidys Garrote Santana¹ <https://orcid.org/0000-0002-8449-1278>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son trastornos clonales de la hematopoyesis que se caracterizan por la proliferación en la médula ósea de una o más líneas mieloides. El descubrimiento de la mutación somática recurrente en el gen JAK2, abrió un nuevo camino en la investigación científica y se incluyó como criterio diagnóstico al reconocer su impacto en estas enfermedades.

Objetivo: Analizar el impacto de la mutación JAK2V617F en las neoplasias mieloproliferativas clásicas Philadelphia negativas.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, y se utilizaron como referencias los artículos actualizados publicados principalmente en los últimos 5 años en idioma inglés y español.

Análisis y síntesis de la información: Se desconocen las causas que pueden originar las NMP, pero la presencia de la mutación somática adquirida JAK2V617F se describe entre los factores de mayor peso. Desde hace varios años se considera que el estímulo oncogénico desencadenante de las NMP se vincula a mutaciones conductoras como la que afecta al exón 14 del gen JAK2.

Conclusiones: La detección de la mutación JAK2V61F permite confirmar el diagnóstico, estimar el pronóstico y administrar un tratamiento personalizado en las NMP crónicas. El conocimiento de la patogenia molecular en este grupo de enfermedades constituye un factor fundamental para la optimización de la atención integral de los pacientes que padecen de estas enfermedades.

Palabras clave: mutación JAK2 V617F; neoplasias mieloproliferativas; Philadelphia negativa.

ABSTRACT

Introduction: Myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal disorders of hematopoiesis that are characterized by the proliferation in the bone marrow of one or more myeloid lines. The discovery of the recurrent somatic mutation in the JAK2 gene opened a new path in scientific research and was included as a diagnostic criterion when recognizing its impact on these entities.

Objective: To analyze the impact of the JAK2 V617F mutation on classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms.

Methods: A search was carried out in the main databases of the Virtual Health Library of Cuba, and updated articles published mainly in the last 5 years in English and Spanish were used as references.

Analysis and synthesis of information: The causes that may cause MPN are unknown, but the presence of the acquired somatic mutation JAK2V617F is described as one of the most important factors. For several years it has been considered that the oncogenic stimulus that triggers MPNs is linked to driver mutations such as the one affecting exon 14 of the JAK2 gene.

Conclusions: Detection of the JAK2V61F mutation allows us to confirm the diagnosis, estimate the prognosis and administer personalized treatment in chronic MPN. Knowledge of the molecular pathogenesis in this group of diseases constitutes a fundamental factor for optimizing the comprehensive care of patients suffering from these diseases.

Keywords: JAK2V617F mutation, myeloproliferative neoplasms; Phi-negative

Recibido: 21/05/2024

Aceptado: 05/09/2024

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son trastornos clonales de la hematopoyesis que se originan por afectación de la célula madre multipotencial. Se caracterizan por la proliferación en la médula ósea de una o más líneas mieloides.^(1,2)

Se denominan de acuerdo con la línea predominante en la proliferación neoplásica. Clásicamente son alteraciones que afectan a los precursores sanguíneos en fases avanzadas de diferenciación. El grado de expansión es variable a nivel de la médula ósea (MO), la sangre periférica y los tejidos.⁽³⁾

Aunque las NMP se consideran enfermedades raras en comparación con los tumores sólidos, son un problema de salud cada vez más frecuente a escala global y se incrementa el reporte de aspectos epidemiológicos en naciones asiáticas, europeas y en Norteamérica.⁽⁴⁾ A lo largo del tiempo se evidencia que a medida que se perfeccionan los criterios diagnósticos y aumenta la comprensión de la fisiopatogenia, también lo hacen la estimación de su incidencia y prevalencia.⁽⁵⁾

El descubrimiento de la mutación somática recurrente en el gen JAK2, abrió un nuevo camino en la investigación científica. El marcador molecular se incluyó como criterio diagnóstico por la OMS desde el 2008, al reconocer su impacto en el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades.⁽⁶⁾

El objetivo de este trabajo fue analizar el impacto de la mutación JAK2V617F en las neoplasias mieloproliferativas clásicas Philadelphia negativas.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba. Se utilizaron como referencias los artículos publicados en los últimos 5 años en idioma inglés y español. Se utilizaron como términos de búsqueda las palabras: mutación JAK2 V617F, neoplasias mieloproliferativas.

Análisis y síntesis de la información

Las NMP son enfermedades de comienzo insidioso y curso crónico con tendencia a la evolución hacia un fallo medular o con mayor frecuencia a leucemia aguda. La identificación de la sobreproducción simple o multilineal de los elementos eritroides, mieloides y megacariocíticos no solo es imprescindible para establecer el diagnóstico, sino que explica la sintomatología. ⁽⁷⁾

El descubrimiento de la mutación del gen JAK2 y su implementación en el diagnóstico favorece el ascenso en el número de casos confirmados en algunos países, pero representa un obstáculo para otros que no cuentan con la infraestructura necesaria.

Algunos autores manifiestan que la presencia de la alteración molecular se asocia a edad avanzada, sexo masculino y disminución de la supervivencia. La mayor cantidad de diagnósticos comprenden a la policitemia Vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE), con mayor frecuencia entre las féminas en esta última entidad clínica. ⁽⁸⁾

Se desconocen las causas que pueden originar las NMP, pero la presencia de la mutación somática adquirida JAK2 V617F se describe entre los factores de mayor peso. La exposición a niveles elevados de radiaciones ionizantes y tóxicos como el benceno, también incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad. ⁽⁹⁾

Entre las características comunes que se observan, se encuentra el incremento del factor de necrosis tumoral alfa que participa en la regulación positiva del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y facilita la expansión clonal en las células de la mutación V617F del gen JAK2. El NF- κ B también se asocia con una mayor producción de factor de crecimiento transformante β y factor de crecimiento endotelial vascular, estas citocinas altamente inmunosupresoras se expresan de modo significativo en la médula ósea e

inducen alteraciones cualitativas y cuantitativas en las células inmunes, lo que afecta su funcionalidad y, en consecuencia, la vigilancia inmunitaria tumoral, cuyo resultado final es la expansión del clon maligno.⁽¹⁰⁾

En general se diagnostican de forma esporádica, pero se pueden observar casos de NMP en conglomerados familiares, lo que evidencia una posible herencia en base a polimorfismos genéticos, el más importante es el haplotipo 46/1 del gen JAK2, que se asocia a un riesgo entre tres y cinco veces superior de desarrollarlas.^(6,9)

Desarrollo de las NMP a través de la teoría de las panmielopatías

La teoría patogénica más aceptada en la actualidad considera a las NMP como panmielopatías clonales secundarias a un estímulo oncogénico que produce la transformación maligna y posterior expansión clonal de una célula troncal hematopoyética pluripotente CD 34+. Este daño en los inicios de la hematopoyesis genera anomalías en su regulación, interrumpe la homeostasis y conduce a la acumulación de las formas intermedias o maduras en la médula ósea, la sangre y los órganos linfoides periféricos como se observa en estas neoplasias malignas.^(2,4)

Este complejo fenómeno altera la función normal de una red de citoquinas hematopoyéticas que al unirse a su receptor dictan el destino de diversos progenitores hematopoyéticos: proliferación, diferenciación o apoptosis con notable vinculación con las proteínas de la familia de las JAKs. De este modo se modifica la respuesta normal que intenta mantener niveles celulares estables en la periferia o induce la amplificación de tipos de células específicas en respuesta a estímulos particulares para atender necesidades fisiológicas.^(1,6)

Desde hace varios años se considera que el estímulo oncogénico desencadenante de las NMP se vincula a mutaciones conductoras como la que afecta al exón 14 del gen JAK2.⁽⁸⁾

Proteína Janus Kinasas 2 (JAK2), su relación con la vía STAT y la oncogénesis

El gen JAK2 se localiza en el brazo corto del cromosoma nueve (9p24), está formado por 25 exones. Este gen codifica para una proteína intracelular de 1132 aminoácidos de igual nombre con actividad tirosina quinasa (PTK).⁽¹¹⁾ Esta proteína es un regulador clave en los procesos hematopoyéticos por su obligada participación en la señalización de múltiples procesos celulares⁽¹²⁾ y tiene entre sus funciones la fosforilación, mediante la transferencia de un grupo fosfato de la adenosina (ATP) a los grupos hidroxilo de los residuos específicos de tirosina en las proteínas de transducción de señales. Su superfamilia está integrada por otras tres proteínas: JAK1, JAK3 y TYK2 (*tyrosine kinase 2*).⁽¹³⁾

Todas las proteínas JAKs son similares en cuanto a su estructura. Se dividen en siete dominios con homología Janus (JH) que se distribuyen de forma adyacente: en el extremo amino terminal se localiza el dominio FERM (Banda 4,1-ezrin-radixina-moesina) que agrupa los dominios JH5-JH7 e interviene en la unión de la proteína con la membrana celular; le sigue el dominio SH2 constituido por JH3 y JH4 que se une a los péptidos que contienen fosfotirosina mediante puentes de hidrógeno para fosforilar a STAT, además de funcionar como espaciador y estabilizador del FERM, su denominación se debe a la homología dos con Src; en el extremo carboxiterminal se distingue el dominio pseudoquinasa (JH2) en apariencia inactivo, pero que funciona como regulador negativo de la actividad quinasa del dominio quinasa (JH1) con actividad catalítica.⁽¹⁴⁾

Por otro lado, las STAT son también, proteínas intracelulares que se localizan en el citosol en estado latente e intervienen en la transcripción génica, a nivel del núcleo, luego de ser fosforiladas por JAK. Son fundamentales en la señalización de citocinas. La familia está constituida por siete miembros que se localizan en diferentes genes, pero las STAT3 y STAT5 son las que tienen implicación directa con las NMP al vincularse con la iniciación tumoral y su progresión mediante la regulación de la señalización oncogénica, incluida la supervivencia y la progresión del ciclo celular en el clon neoplásico.⁽¹⁵⁾

Los principales ligandos hematopoyéticos son la eritropoyetina (Epo), el factor estimulante de colonias granulocíticas (FECG) y la trombopoyetina (Tpo). Se encuentran

muy vinculados con estructuras receptoras que carecen de actividad catalítica, localizadas en las membranas celulares y que están constituidas por un dominio extracelular, que favorece la interacción; así como uno transmembranal y otro intracelular, que conducen las señales hasta el citoplasma. La unión de las citoquinas a su receptor específico, genera cambios conformacionales e inicia la cascada de acontecimientos moleculares necesarios para promover la proliferación celular.⁽¹⁶⁾

La estructura precisa del complejo receptor/JAK todavía no se conoce. Su formación activa y propaga la señal a través de las membranas celulares e influye el acercamiento, efecto secundario a la dimerización, de las moléculas de JAK2 que se encuentran asociadas a cada uno de los dominios intracelulares del receptor; de este modo se produce su fosforilación cruzada, así como la del receptor con un notable aumento de la actividad enzimática. La unión no covalente de las JAKs a colas de los receptores de citoquinas es específica, depende del dominio FERM y en la porción yuxtamembrana del receptor de que contiene un bolsón rico en prolina y otro con residuos hidrofóbicos cargados negativamente, así como secuencias que se extienden de uno a otro asociado a los receptores homodiméricos.⁽¹⁷⁾

La activación de las proteínas JAK2 conduce a la fosforilación de otro de sus sustratos: las STAT3 y la STAT5. A continuación se produce una interacción recíproca entre las tirosinas fosforiladas de cada proteína STAT con el dominio SH2 de la proteína vecina que favorece la unión en torno a moléculas iguales, con la liberación de las moléculas que permanecen unidas al receptor para formar homodímeros o heterodímeros. La dimerización induce el paso del citoplasma al núcleo. Una vez en el núcleo, los dímeros STAT se unen directamente a secuencias específicas del ADN (ácido desoxirribonucleico) denominadas GAS (*Gamma-interferón Activated Sequences*) e ISRE (*Interferon-Stimulated Response Element*), desde donde activan la transcripción de los genes.⁽¹⁸⁾

La vía JAK/STAT es la más importante implicada en la transmisión de señales de receptores de citoquinas. Participa en una amplia variedad de procesos celulares, incluida la proliferación, la diferenciación celular, así como en el funcionamiento normal del tejido hematopoyético. Además, ejerce control sobre la supervivencia celular y la

apoptosis, mediante la degradación proteolítica de JAK2 a través de la unión con una familia de supresores de la señalización de citoquinas como la SOCS (*Suppressors of cytokine signalling*), las PIAS (*Protein inhibitor of activated STAT*) y las SHP 1 y 2 (Tirosinas-fosfatasas tipo 1 y 2), que bloquean la unión de las proteínas STAT al ADN.⁽¹⁹⁾ Su activación constitutiva se asocia a transformación celular y oncogénesis en neoplasias hematológicas como las NMP. Las JAKs son indispensables en el funcionamiento de la vía, al ser quinasas estructuralmente únicas y que suplen la incapacidad de los receptores de las citocinas de iniciar directamente esta cadena de fosforilaciones.⁽¹⁸⁾

Mutación somática JAK2 V617F y su impacto en la desregulación de la hematopoyesis

La mutación JAK2 V617F se encuentra en la mayoría de pacientes con NMP Filadelfia negativas.⁽⁹⁾ Es resultado del cambio de una guanina por una timina en el nucleótido 1849 del ADN, en el exón 14 del gen, que implica el cambio de una valina por una fenilalanina en la posición 617 (JAK2V617F). Este cambio afecta a un aminoácido situado en el dominio JH2. Como consecuencia de la mutación no se produce la inhibición del dominio quinasa JH1, lo que produce una activación constitutiva de la proteína JAK2 en ausencia de la unión del ligando al receptor.⁽⁷⁾

Se trata por tanto de una mutación que provoca una ganancia funcional, responsable del fenotipo mieloproliferativo y que genera una ventaja selectiva en una célula con capacidad de autorregularse, lo que lleva a la formación de un clon de células mutadas.⁽¹⁴⁾

Estudios recientes han identificado varias mutaciones, que se adicionan a las conductoras, que han demostrado tener un impacto pronóstico en pacientes con NMP independiente de conocidos factores de riesgo convencionales. Estas no se encuentran restringidas a las NMP y pueden ser detectadas en otros tumores malignos mieloides.⁽¹¹⁾

Tratamiento de las NMP

El estudio sistemático de las NMP evidencia líneas comunes en su tratamiento, que se encaminan a la prevención de complicaciones hemorrágicas o trombóticas, el control de los síntomas asociados, el manejo adecuado de situaciones especiales como el embarazo y la cirugía; evitar la exposición a fármacos con potencial leucemogénico y minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda o a mielofibrosis (MFP) cuando el diagnóstico inicial es la PV o la TE.⁽⁵⁾

En el caso particular de la MFP, reconocida por la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, asociada a un desenlace más precario y en ausencia de un tratamiento estándar; a los objetivos anteriores se suman otros criterios para seleccionar la modalidad terapéutica más adecuada: la variabilidad clínica, las limitaciones relacionadas con la edad para cumplir tratamientos intensivos y la escasa disponibilidad de esquemas que escapen a los cuidados paliativos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos.⁽⁹⁾

En todos los casos se dispone de escalas pronósticas validadas internacionalmente que permiten la estadificación del riesgo y facilitan la decisión que debe tomar el médico tratante.

El conocimiento creciente de las vías patogénicas moleculares ha favorecido el desarrollo de numerosas investigaciones y ensayos clínicos encaminados a lograr inhibidores farmacológicos con adecuados perfiles de seguridad. El Ruxolitinib fue el primero en recibir la aprobación por la Administración de Medicamentos y Alimentos (*Food and Drug Administration, FDA*) con indicaciones precisas para pacientes intolerantes o resistentes a la hidroxiurea (HU) con diagnóstico de PV y tratamiento de la esplenomegalia o síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP o secundaria a otras NMP.⁽¹⁶⁾

En resumen, la detección de la mutación JAK2V61F permite confirmar el diagnóstico, estimar el pronóstico y administrar un tratamiento personalizado en las NMP crónicas. El conocimiento de la patogenia molecular en este grupo de enfermedades constituye un factor fundamental para la optimización de la atención integral de los pacientes que padecen de estas enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Wang Y, Ran F, Lin J, Zhang J, Ma D. Genetic and Clinical Characteristics of Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasm Carrying Concurrent Mutations in JAK2V617F, CALR, and MPL. *Technol Cancer Res Treat*. 2023; 22:15330338231154092. doi: <https://doi.org/10.1177/15330338231154092>.
2. Farina M, Russo D, Hoffman R. The possible role of mutated endothelial cells in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2021; 106(11):2813-23. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278499>.
3. Geyer HL, Kosiorek H, Dueck AC, Scherber R, Slot S, Zweegman S, et al. Associations between gender, disease features and symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasms: an analysis by the MPN QOL International Working Group. *Haematologica*. 2017;102(1):85-93. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.149559>.
4. Saleiro D, Wen JQ, Kosciuczuk EM, Eckerdt F, Beauchamp EM, Oku CV, et al. Discovery of a signaling feedback circuit that defines interferon responses in myeloproliferative neoplasms. *NatCommun*. 2022;13(1):1750. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29381-7>.
5. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia*. 2018; 32(5):1057-69. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1>.
6. Torres DG, Paes J, da Costa AG, Malheiro A, Silva GV, Mourão LPS, et al. JAK2 Variant Signaling: Genetic, Hematologic and Immune Implication in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Biomolecules*. 2022;12(2):291. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12020291>.
7. Yönal-Hindilerden İ, Şahin E, Hindilerden F, Dağlar-Aday A, Nağacı M. Clinical Impact of JAK2V617F Allele Burden in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Haematol*. 2023; 40(3):174-182. doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2023.2023.0169>.

8. Şahin E, Yönel-Hindilerden İ, Hindilerden F, Aday A, Nalçacı M. The impact of JAK2V617F mutation on Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Turk J Med Sci.* 2022; 52(1):150-65. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-2103-247>.
9. Guo J, Walter K, Quiros PM, Gu M, Baxter EJ, Danesh J, et al. Inherited polygenic effects on common hematological traits influence clonal selection on JAK2V617F and the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* 2024; 56(2):273-80. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01638-x>.
10. Dunbar AJ, Bowman RL, Park YC, O'Connor K, Izzo F, Myers RM, et al. Jak2V617F Reversible Activation Shows Its Essential Requirement in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Discov.* 2024; 14(5):737-51. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0952>.
11. Chia YC, Siti Asmaa MJ, Ramli M, Woon PY, Johan MF, Hassan R, et al. Molecular Genetics of Thrombotic Myeloproliferative Neoplasms: Implications in Precision Oncology. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(1):163. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010163>.
12. Chapeau EA, Mandon E, Gill J, Romanet V, Ebel N, Powajbo V, et al. A conditional inducible JAK2V617F transgenic mouse model reveals myeloproliferative disease that is reversible upon switching off transgene expression. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0221635. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221635>.
13. Hasselbalch HC, Silver RT. New Perspectives of Interferon-alpha2 and Inflammation in Treating Philadelphia-negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Hemasphere.* 2021; 5(12):e645. doi: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000645>.
14. Kjær L. Clonal Hematopoiesis and Mutations of Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8):2100. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12082100>.
15. Loscocco GG, Coltro G, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Integration of Molecular Information in Risk Assessment of Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Cells.* 2021; 10(8):1962. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081962>.

16. Bar-Natan M, Hoffman R. Developing strategies to reduce the duration of therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 2020; 13(11):125364. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831381>.
17. Zhou J, Wu H, Guo C, Li B, Zhou LL, Liang AB, et al. A comprehensive genome-wide analysis of long non-coding RNA and mRNA expression profiles of JAK2V617F-positive classical myeloproliferative neoplasms. *Bioengineered.* 2021; 12(2):10564-10586. doi: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000226>.
18. Castiglione M, Jiang YP, Mazzeo C, Lee S, Chen JS, Kaushansky K, et al. Endothelial JAK2V617F mutation leads to thrombosis, vasculopathy, and cardiomyopathy in a murine model of myeloproliferative neoplasm. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(12):3359-70. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15095>.
19. Guijarro-Hernández A, Vizmanos JL. A Broad Overview of Signaling in Ph-Negative Classic Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2021; 13(5):984. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13050984>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses