

## **Mutación V617F del gen JAK2 en pacientes con policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria**

Casanueva-Calero K, González-García N, García-Menéndez G, Chang- Monteagudo A, Hernández-Cruz C

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba.

Email: kcasanv@infomed.sld.cu

### **RESUMEN**

El síndrome mieloproliferativo crónico (SMC) es una alteración clonal de la célula madre hematopoyética donde se ven afectadas una o varias líneas celulares y en el cual están incluidas la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MP). La mutación V617F en el gen JAK2 se ha observado en cerca del 90 % de los casos con PV y en aproximadamente el 50 % de los casos con TE y MP. Es objetivo de este trabajo es evaluar la frecuencia de la mutación V617F en el gen JAK2 en pacientes con PV, TE y MP. Para ello se realizó un estudio transversal, descriptivo, que incluyó 76 pacientes con dichas patologías atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. El estudio molecular se realizó mediante la técnica de PCR alelo-específico en el Laboratorio de Genética Molecular de dicha institución. Del total de casos analizados, el 54 % (n=41) de los pacientes resultaron positivos a la mutación. Al analizar la frecuencia de aparición de la mutación en cada una de las patologías por separado, se encontró que el mayor porcentaje correspondió a la PV (n=26, 74,3 %), seguido de la TE, (n=14; 36,8 %) y la MP (n=1; 33,3 %). Los resultados obtenidos apoyan la utilidad de la metodología de Biología Molecular para la detección de la mutación del gen JAK2 en el diagnóstico más preciso de las patologías analizadas, e indican la correspondencia de las frecuencias encontradas de cada una de ellas con las reportadas en estudios similares.

**Palabras clave:** mutación V617F en el gen JAK2, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MP), reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

## INTRODUCCIÓN

Los desórdenes mieloproliferativos son enfermedades hematológicas malignas entre las que están incluidas la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MP), caracterizados por una proliferación clonal de uno o más linajes celulares.<sup>1</sup> Entre el 65 y el 97 % de los pacientes con PV se ha identificado la mutación adquirida V617F en el gen que codifica a la proteína cinasa Jano 2 (JAK 2, del inglés *Janus Kinase 2*), que también aparece entre el 23 y el 57 % de las TE y entre el 35 y el 57 % de las MP.<sup>2</sup>

En dicha mutación se produce un cambio de guanina por timina en la posición 1 849 en el exón 14 del gen JAK2 del cromosoma 9, lo que implica la sustitución del aminoácido valina por fenilalanina en la posición 617. Este cambio aminoacídico elimina la inhibición que ejerce dicho dominio sobre el JH1 con actividad tirosina cinasa, aumentando la transducción de las señales de los factores de crecimiento, principalmente de la eritropoyetina, con el resultado final de una excesiva proliferación hematopoyética.<sup>2,3</sup>

A diferencia de la PV donde la presencia de la mutación JAK2V617F brinda un diagnóstico más certero, la ausencia de la misma en la TE y la MP no excluye el diagnóstico. Además, la presencia de esta mutación no permite discriminar entre las distintas neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMC), ni tampoco entre éstos y otras neoplasias mieloides, las cuales con menor frecuencia pueden presentar esta alteración molecular. Es por ello que se hace necesario utilizar otros criterios diagnósticos clínicos, histológicos y moleculares para su adecuada clasificación.<sup>3,4</sup>

La principal aplicación clínica de la detección de la mutación JAK2V617F radica en el diagnóstico de las NMC. De esta manera constituye un marcador clonal que permite diferenciar desórdenes neoplásicos de aquellos reactivos, formando parte de uno de los criterios diagnósticos para la PV, TE y MP que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4, 5), por lo que en los últimos años se han desarrollado diferentes métodos moleculares para la detección de la citada mutación, siendo el método de PCR alelo específico cualitativo uno de los más usados.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

Evaluar la frecuencia de la mutación V617F en el gen JAK2 en pacientes con PV, TE y MP.

## MATERIAL Y MÉTODOS

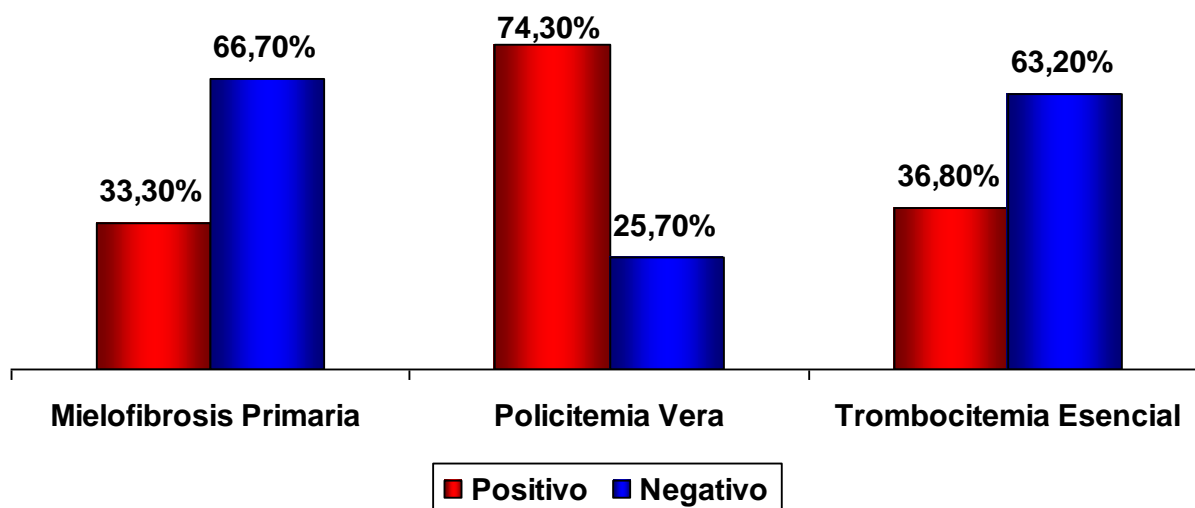
Se realizó un estudio transversal, descriptivo que incluyó 76 muestras de pacientes entre 23 y 89 años, con un promedio de 59 años; con desórdenes mieloproliferativos diagnosticados en el servicio de hematología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (PV, 35; TE, 38; MP, 3). De ellos, 40 correspondieron al sexo femenino y 36 al masculino; y 55 fueron blancos, 13 mestizos y 8 negros.

El aislamiento de ADN se realizó a partir 200µL de sangre total mediante el estuche *High Pure PCR Template Preparation Kit* (Roche); y el análisis molecular se realizó empleando el método de PCR alelo específico cualitativo descrito por Baxter EJ y col <sup>1</sup>, modificado con un incremento en el número de ciclos de amplificación a 40 y con igual concentración final para los tres oligonucleótidos cebadores. La identificación de los productos de la amplificación se realizó mediante electroforesis en geles de agarosa al 2 % a voltaje constante (3 V/cm) en solución tampón TBE 0,5 X y visualizados mediante tinción con bromuro de etidio y exposición a luz ultravioleta.

## RESULTADOS

De las 76 muestras analizadas, 41(54 %) resultaron positivas a la mutación y 35(46 %) negativas. La mayor frecuencia se determinó en los pacientes con PV (n=26, 74.3 %), seguida de la TE, (n=14; 36.8 %) y la MP (n=1; 33,3 %). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de la mutación en los pacientes según la patología (p=0,002), siendo estas más evidentes entre aquellos con PV y TE (p=0.002; OR: 0.21 [IC: 0.07; 0.56]) (figura).

Aunque no se detectaron diferencias significativas asociadas al género y al color de la piel, el mayor porcentaje de pacientes con la mutación correspondió a la población masculina (n=22, 61,1 %), y al color de la piel blanco (n=30, 54,5 %).



## CONCLUSIONES

- La frecuencia de la mutación JAK2V617F en pacientes cubanos con PV, TE y MP está en correspondencia con las reportadas en estudios similares.
- La detección de la mutación JAK2V617F mediante técnicas de biología molecular es una herramienta de utilidad en el diagnóstico de la PV, TE y MP.

## RECOMENDACIONES

Realizar estudios adicionales en la población cubana donde se incluyan otras neoplasias mieloproliferativas crónicas en las que también se ha descrito la presencia de esta mutación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
2. Alshemmari SH, Rajaan R, Ameen R, Al-Drees MA, Almosailleakh MR. JAK2V617F allele burden in patients with myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol*. 2014;93(5):791-6.
3. Lev PR, Heller PG. Estudio molecular en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas: mutación JAK2V617F. *Hematología*. 2013;17(136):176-8.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
5. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015;5:e337.