

¿EXISTEN MÁS MUTACIONES EN JAK2 EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS BCR-ABL NEGATIVOS?

Ormazábal C, Hurtado C, Aranaz 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-ABL* negativos son un grupo de neoplasias hematológicas con proliferación clonal excesiva de uno o más linajes mieloides y sin transcrito de fusión *BCR-ABL*. Se ha descrito una elevada frecuencia de la mutación somática V617F de *JAK2* en la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MFI) y algo inferior en los SMPCs atípicos. Ésta 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.

Objetivo: En este estudio hemos realizado un cribado mutacional sistemático de *JAK2* mediante dHPLC en muestras de pacientes con SMPCs *BCR-ABL* 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=19, TE=7, MFI=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: En el análisis realizado se han identificado dos delecciones en fase de 6 nucleótidos cada una (84785delGAAGAT y 84786del AAGATT) en el exón 12 (el mismo donde se encuentra la mutación V617F) en dos pacientes con PV. La delección 84785delGAAGAT provoca la pérdida de dos aminoácidos (E543-D544del), mientras que la delección 84786del AAGATT tiene como consecuencia la pérdida de dos aminoácidos (D544-L545del) y la sustitución de otro (E543C).

Conclusión: La prevalencia de las nuevas mutaciones encontradas es muy baja (2/39), pero ambas han sido identificadas en pacientes con PV. Estas delecciones 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 autoinhibitorio de *JAK2*. En el resto de los pacientes estudiados no se han encontrado alteraciones en este gen que justifiquen la enfermedad, por lo que ésta será debida a otras causas.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS PI040037), de los Proyectos PIUNA de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación CajaNavarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)