



Новый маркер тромбогенного риска: соматическая мутация в гене JAK-2 (янус киназы 2)

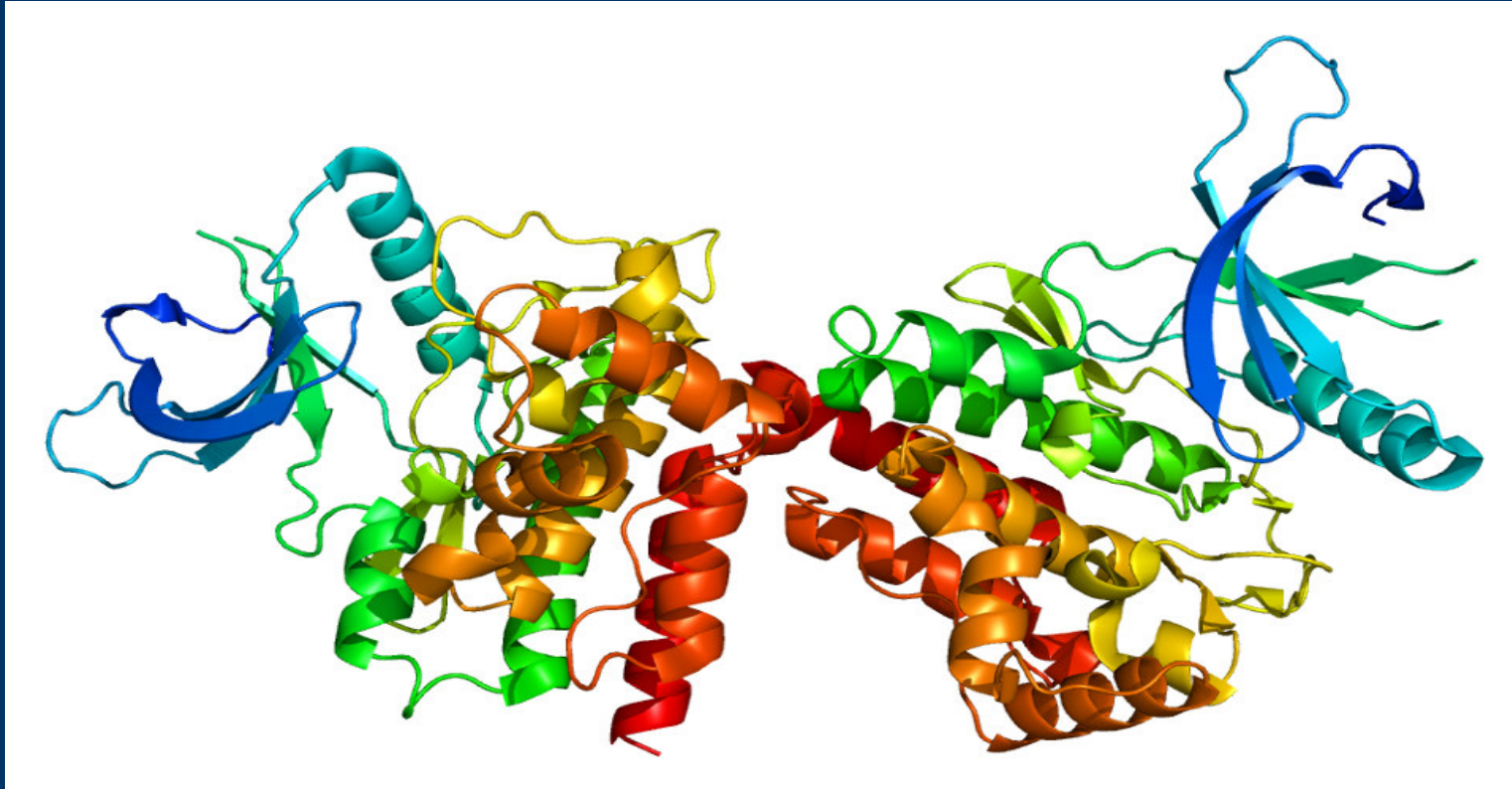


Ольховский Игорь Алексеевич

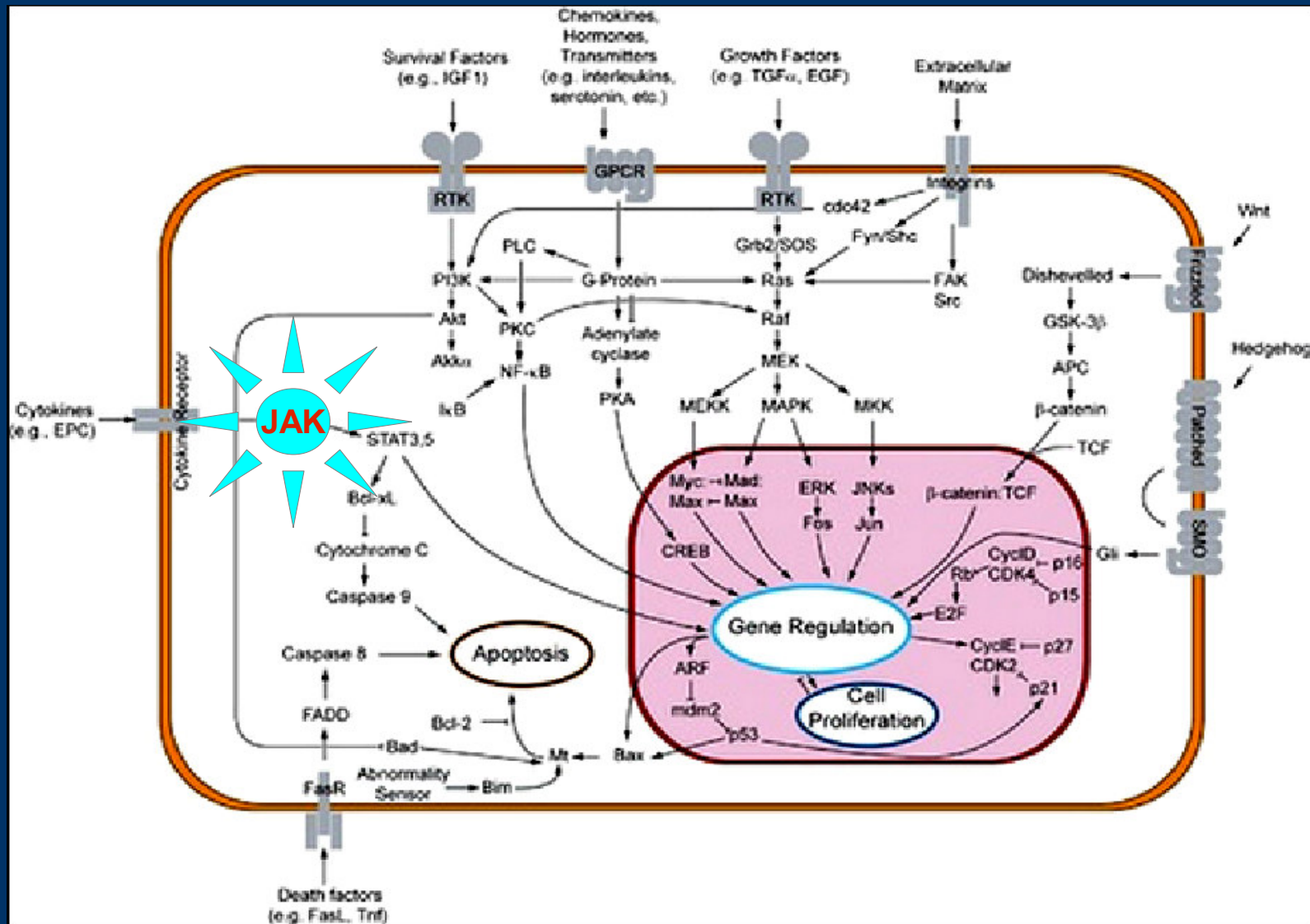
Директор Красноярского филиала
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
krashemcenter@mail.ru

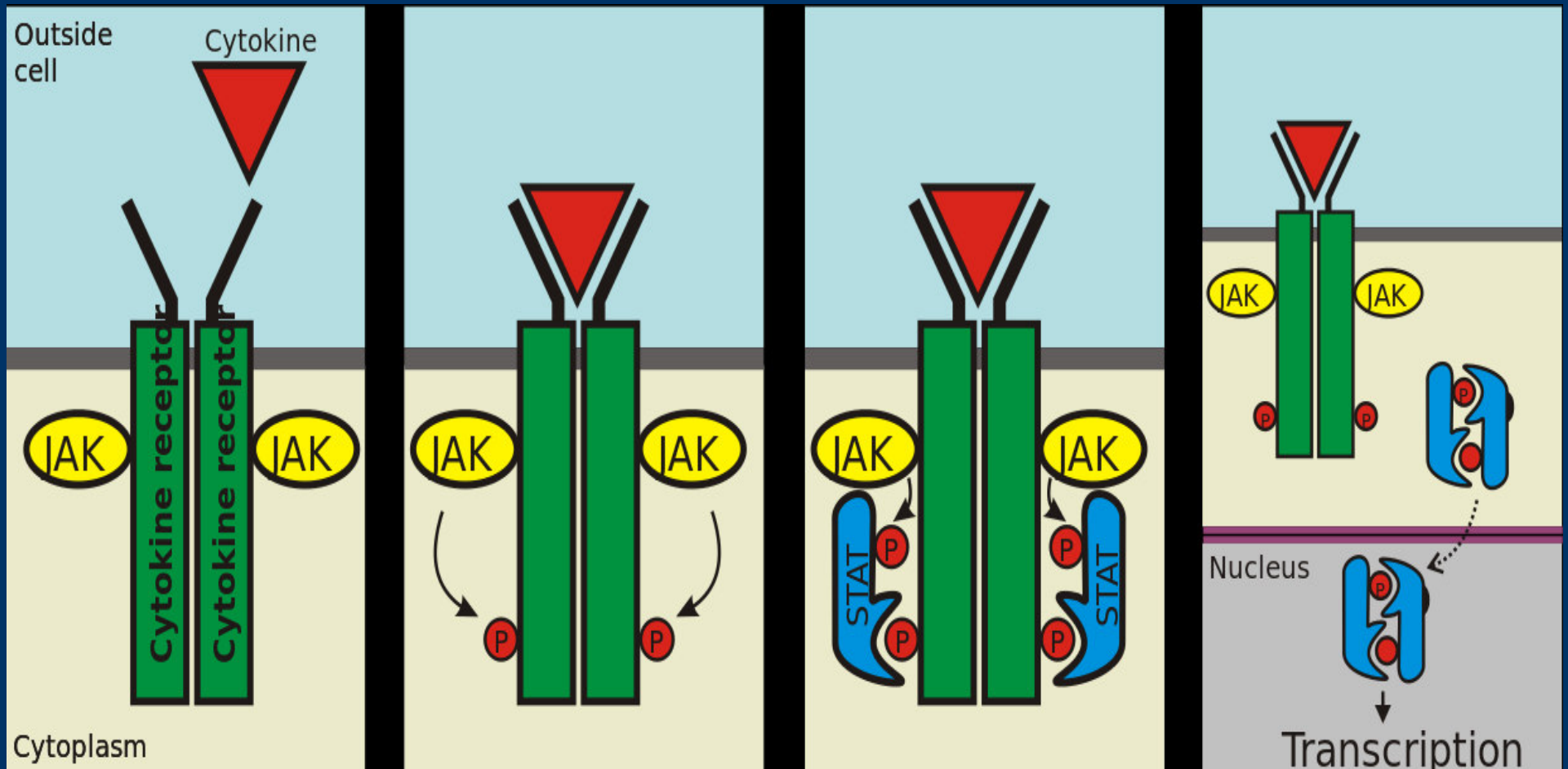
«just another kinase» (JAK)

Wilks (1989). "Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction". PNAS 86 (5): 1603–7



Как клетка принимает решения ?

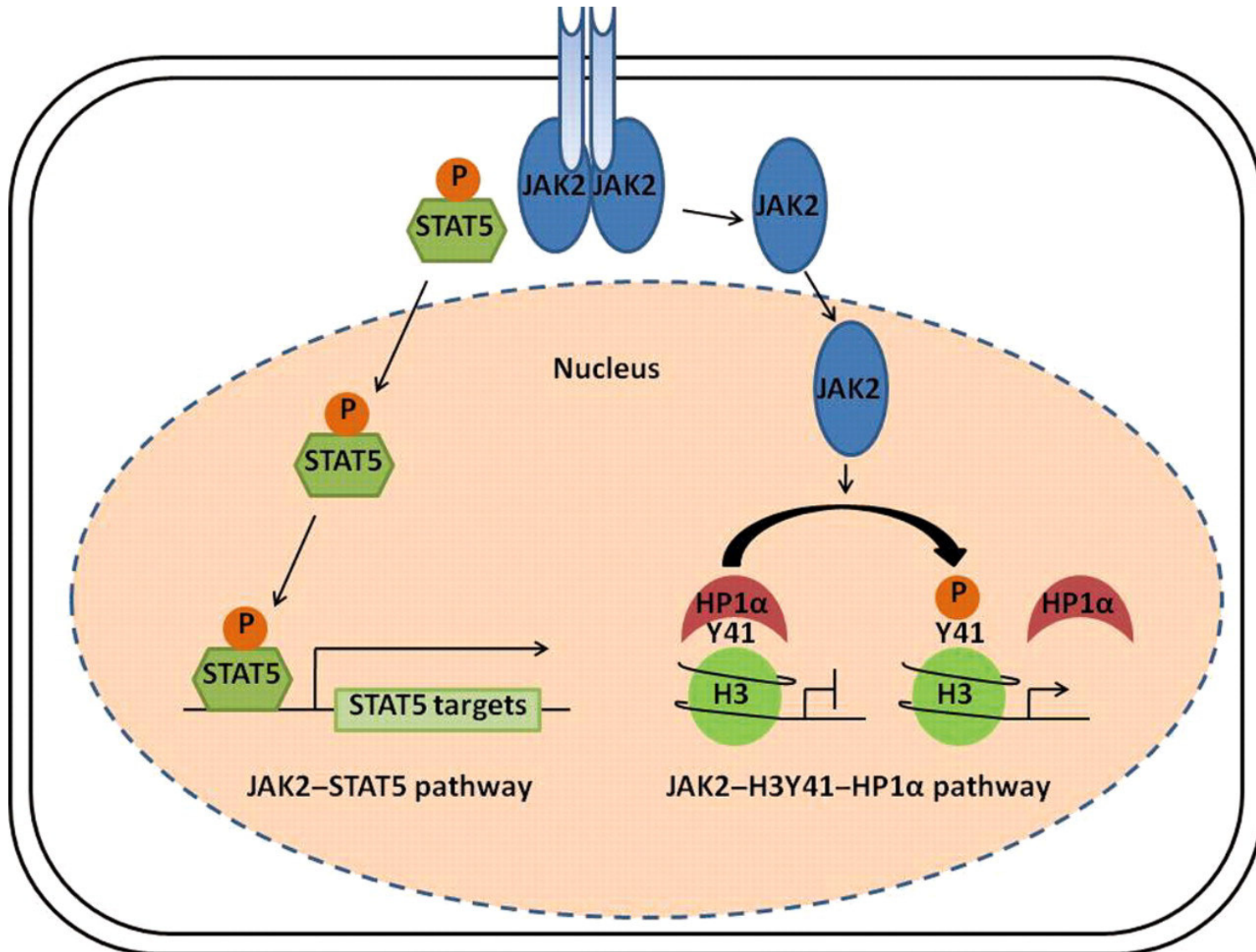




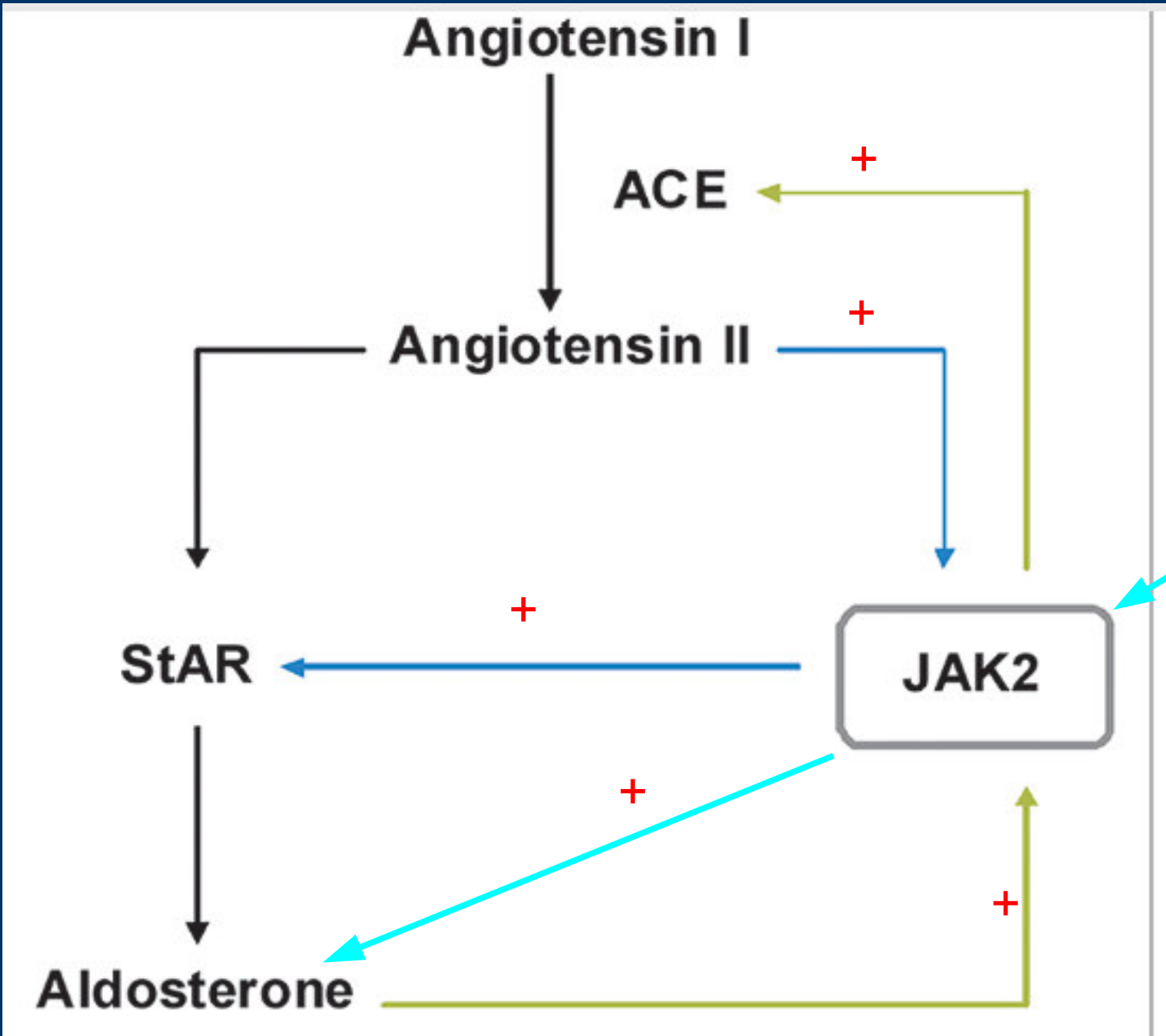
JAK-STAT система включает три основных компонента:

1. рецептор (ЭПО, ТРП. Цитокины, ГР, Пролактин, ИНФ и тд.)
2. Janus kinase (JAK) and
3. Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT).

JAK2-mediated transcriptional activation involves two separate pathways.

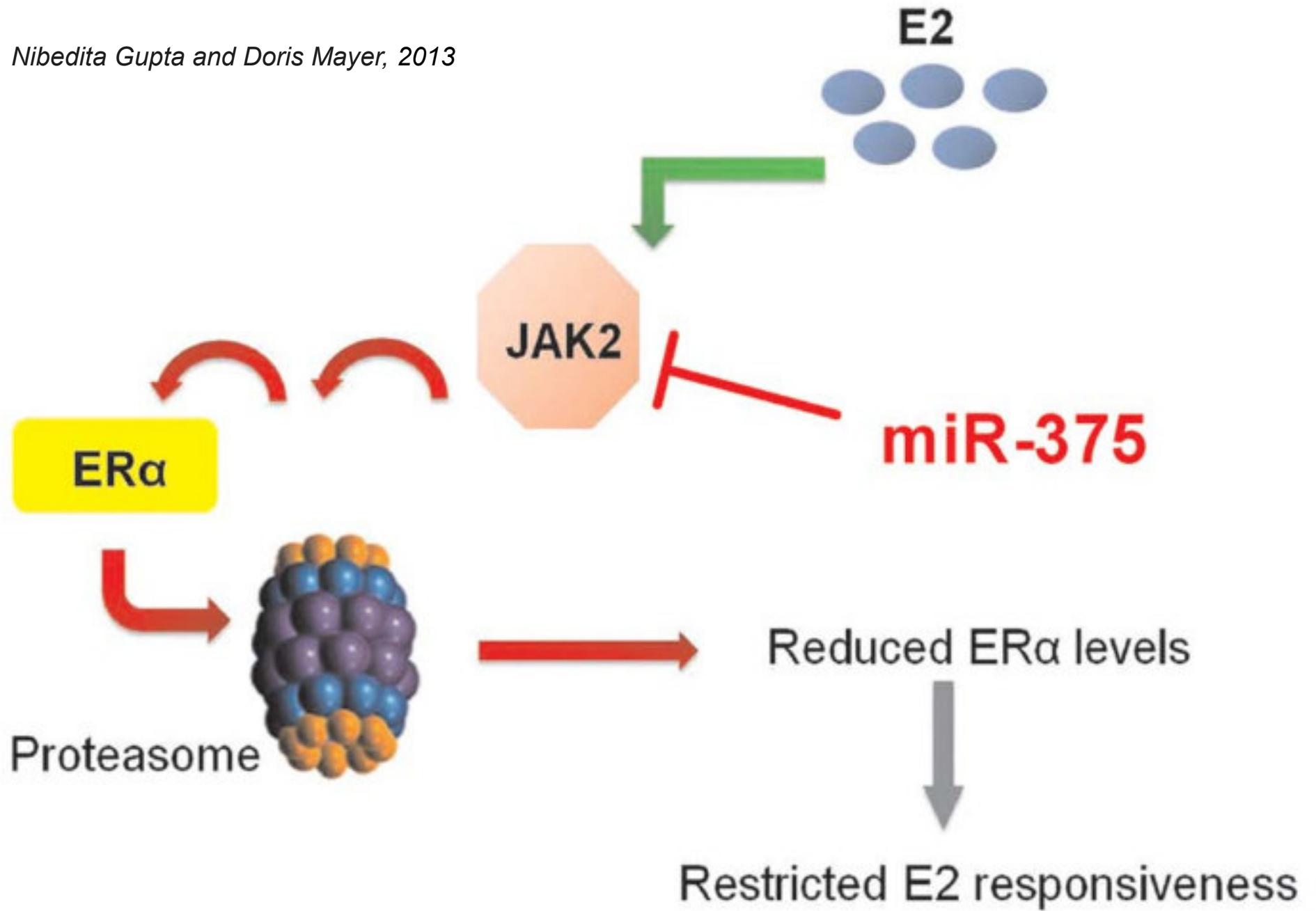


Jin He, and Yi Zhang *J Mol Cell Biol* 2010;jmcb.mjp054

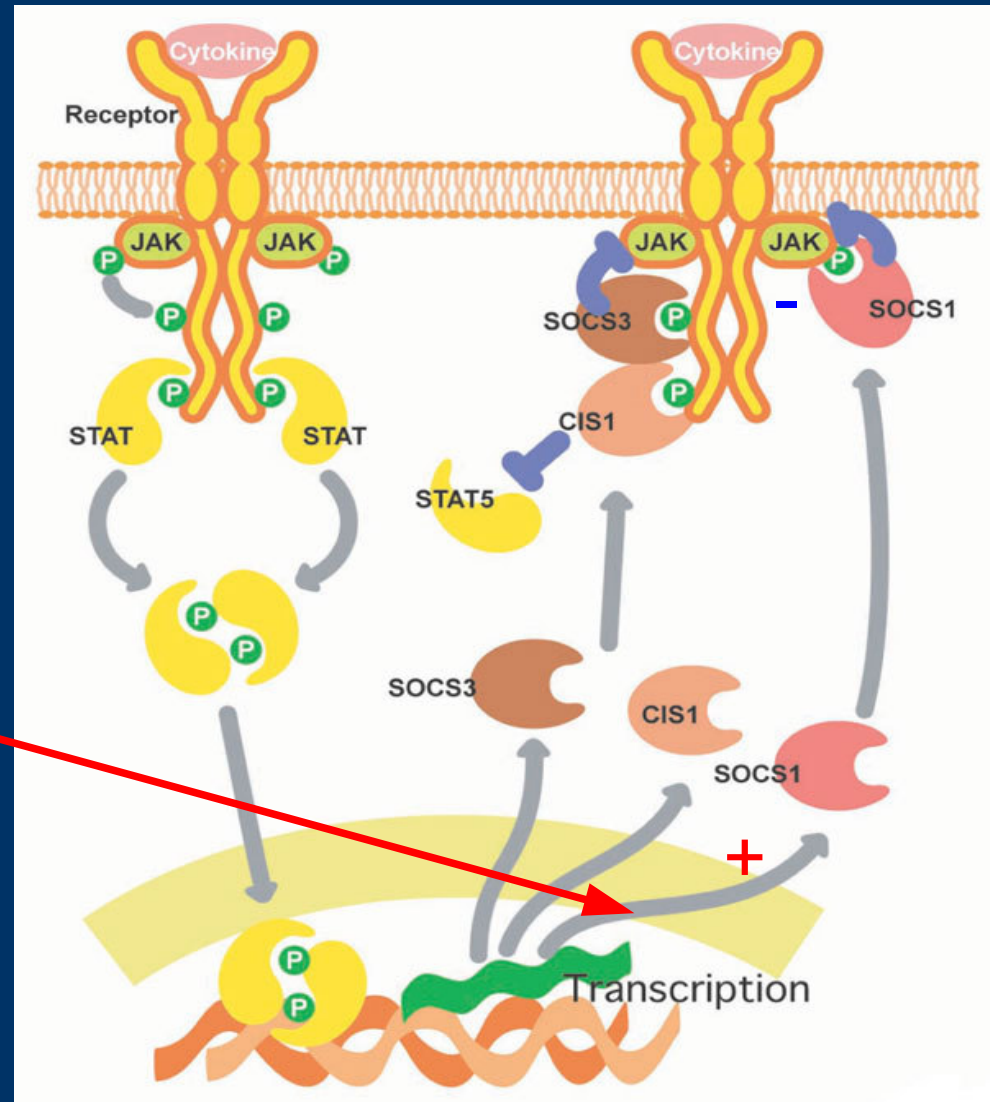


VLDL

Nibedita Gupta and Doris Mayer, 2013



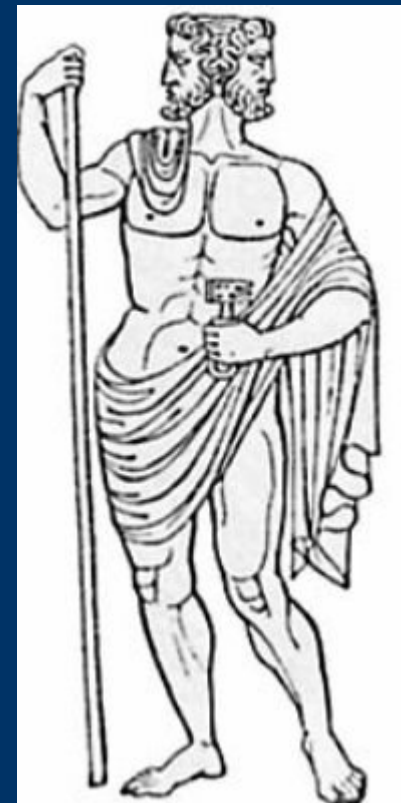
SOCS1 (suppressor of cytokine signaling-1) ингибитор JAK2



ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

ФУНКЦИИ ЯНУСКИНАЗЫ

- **Посредник реализации эффектов межклеточных медиаторов: цитокинов, факторов роста и т.д.**
- **Регуляция синтеза белка и функция клеток**
- **Регуляция клеточного цикла —
Пролиферация**
- **Регуляция процессов апоптоза**
- **Участие в процессах иммунного ответа и воспаления**



Генеративные и соматические мутации





Jaroslav Jelinek

Associate Professor at Temple U

2005 by The American Society of Hematology

Brief report

JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome–negative CML, and megakaryocytic leukemia

Jaroslav Jelinek, Yasuhiro Oki, Vazganush Gharibyan, Carlos Bueso-Ramos, Josef T. Prchal, Srdan Verstovsek, Miloslav Beran, Elihu Estey, Hagop M. Kantarjian, and Jean-Pierre J. Issa

An activating 1849G>T mutation of *JAK2* (Janus kinase 2) tyrosine kinase was recently described in chronic myeloproliferative disorders (MPDs). Its role in other hematologic neoplasms is unclear. We developed a quantitative pyrosequencing assay and analyzed 374 samples of hematologic neoplasms. The mutation was frequent in polycythemia vera (PV) (86%) and myelofibrosis (95%) but less prevalent in acute myeloid leukemia (AML) with

an antecedent PV or myelofibrosis (5 [36%] of 14 patients). *JAK2* mutation was also detected in 3 (19%) of 16 patients with Philadelphia-chromosome (Ph)[–]negative chronic myelogenous leukemia (CML), 2 (18%) of 11 patients with megakaryocytic AML, 7 (13%) of 52 patients with chronic myelomonocytic leukemia, and 1 (1%) of 68 patients with myelodysplastic syndromes. No mutation was found in Ph⁺CML (99 patients), AML M0-M6 (28 patients), or acute

lymphoblastic leukemia (20 patients). We conclude that the *JAK2* 1849G>T mutation is common in Ph[–] MPD but not critical for transformation to the acute phase of these diseases and that it is generally rare in aggressive leukemias. (*Blood*. 2005;106:3370-3373)

© 2005 by The American Society of Hematology

Introduction

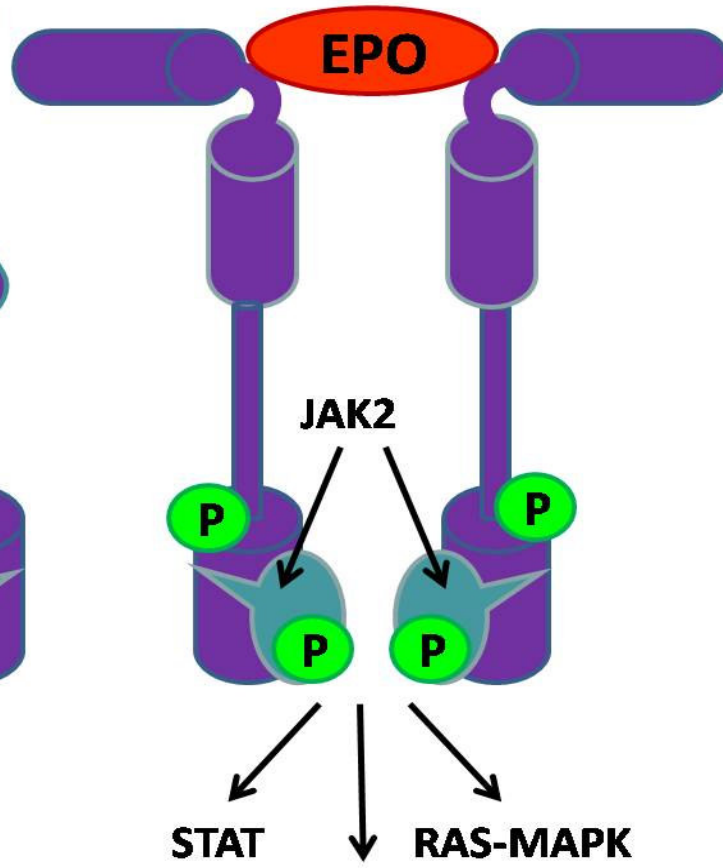
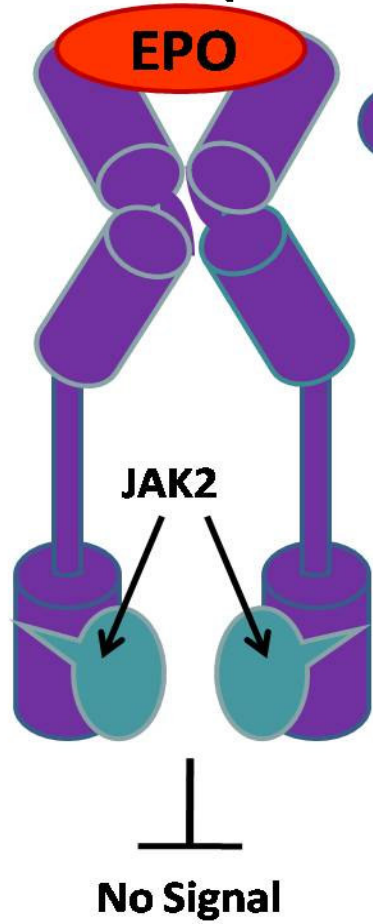
Janus kinase 2 (*JAK2*) is a tyrosine kinase involved in the transduction of cellular growth stimuli.^{1,2} Chromosomal translocations resulting in fusions deregulating *JAK2* activity are implicated in leukemias.³⁻⁵ A somatic activating mutation, 1849G>T (Val617Phe), in the *JAK2* gene was recently described in most patients with polycythemia vera (PV) and in approximately half those with essential thrombocythemia (ET) and myelofibrosis (MF).⁶⁻¹⁰ Mutation of both *JAK2* alleles has been reported in approximately 30% of the patients.⁶⁻¹⁰ It has been proposed that wild-type *JAK2* suppresses the transformation properties of mutant

Pyrosequencing is a rapid and quantitative technique suitable for detecting single nucleotide polymorphisms.¹⁵ We developed a pyrosequencing assay for the detection of the *JAK2* 1849G>T mutation in leukocyte genomic DNA and studied its prevalence in MPD and other hematologic malignancies.

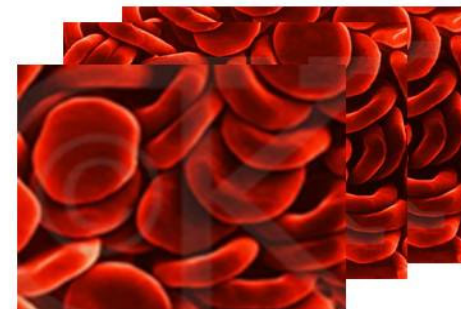
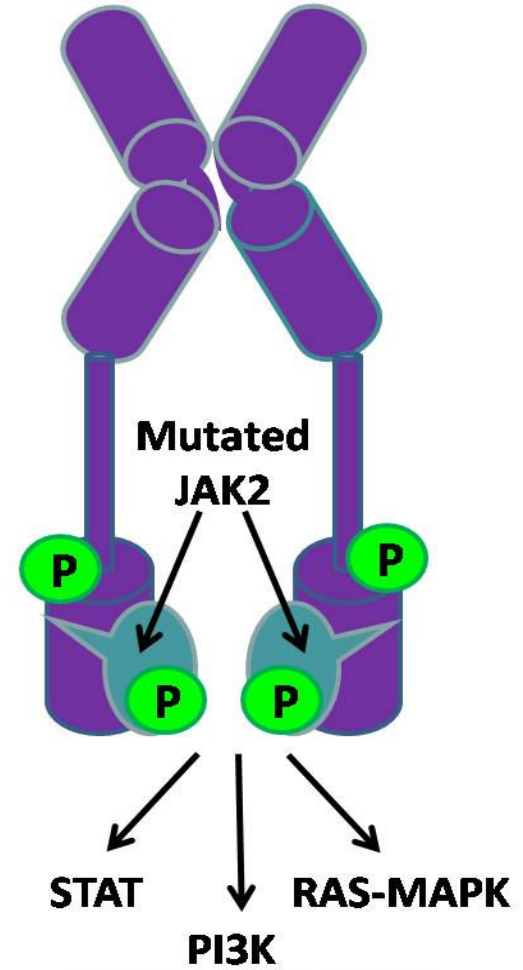
Study design

Patient samples

EPO Receptor



Polycythemia Vera

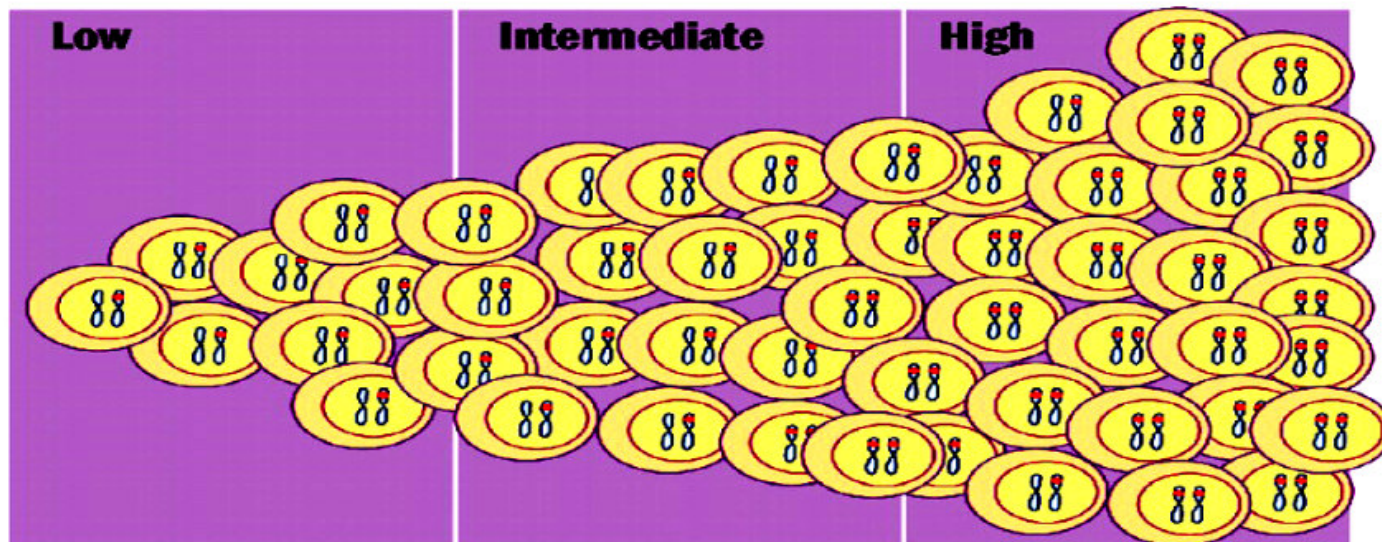


<http://www.angiologist.com>

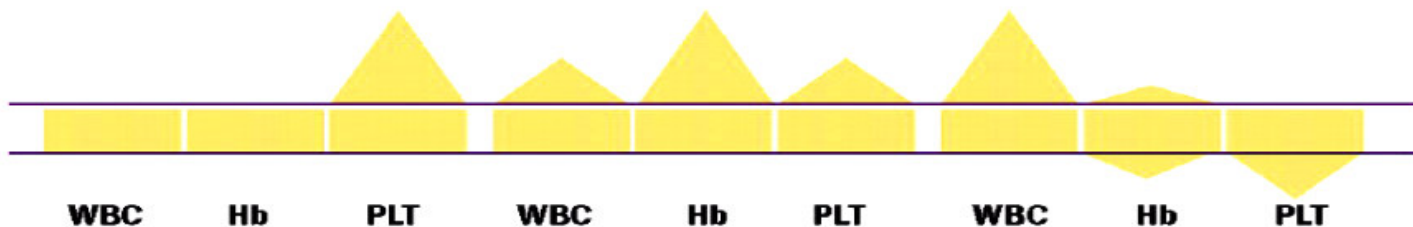
Disease-complications and evolution

Thrombosis (?)
Myelofibrosis
Leukemia (?)

Allele burden of JAK2 (V617F)



Clinical phenotype



Cells heterozygous for JAK2 (V617F)



Cells homozygous for JAK2 (V617F)



Normal range



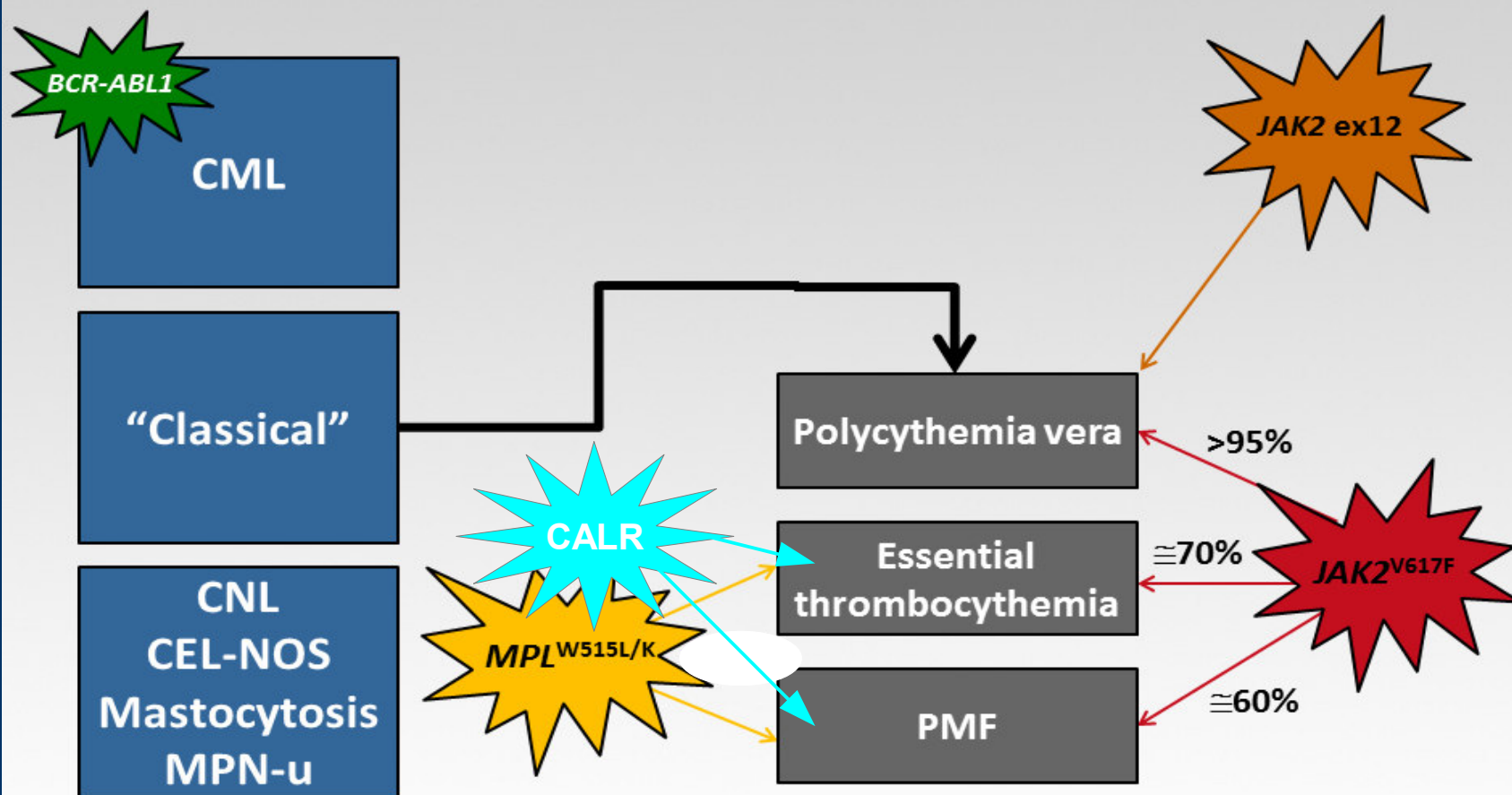
Above normal range



Below normal range

МУТАЦИЯ V617F JAK-2 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ НЕОПЛАЗИИ (MPN)

Classification of MPNs



CEL-NOS = chronic eosinophilic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia;

CNL = chronic neutrophilic leukemia; PMF = primary myelofibrosis; u = unclassifiable

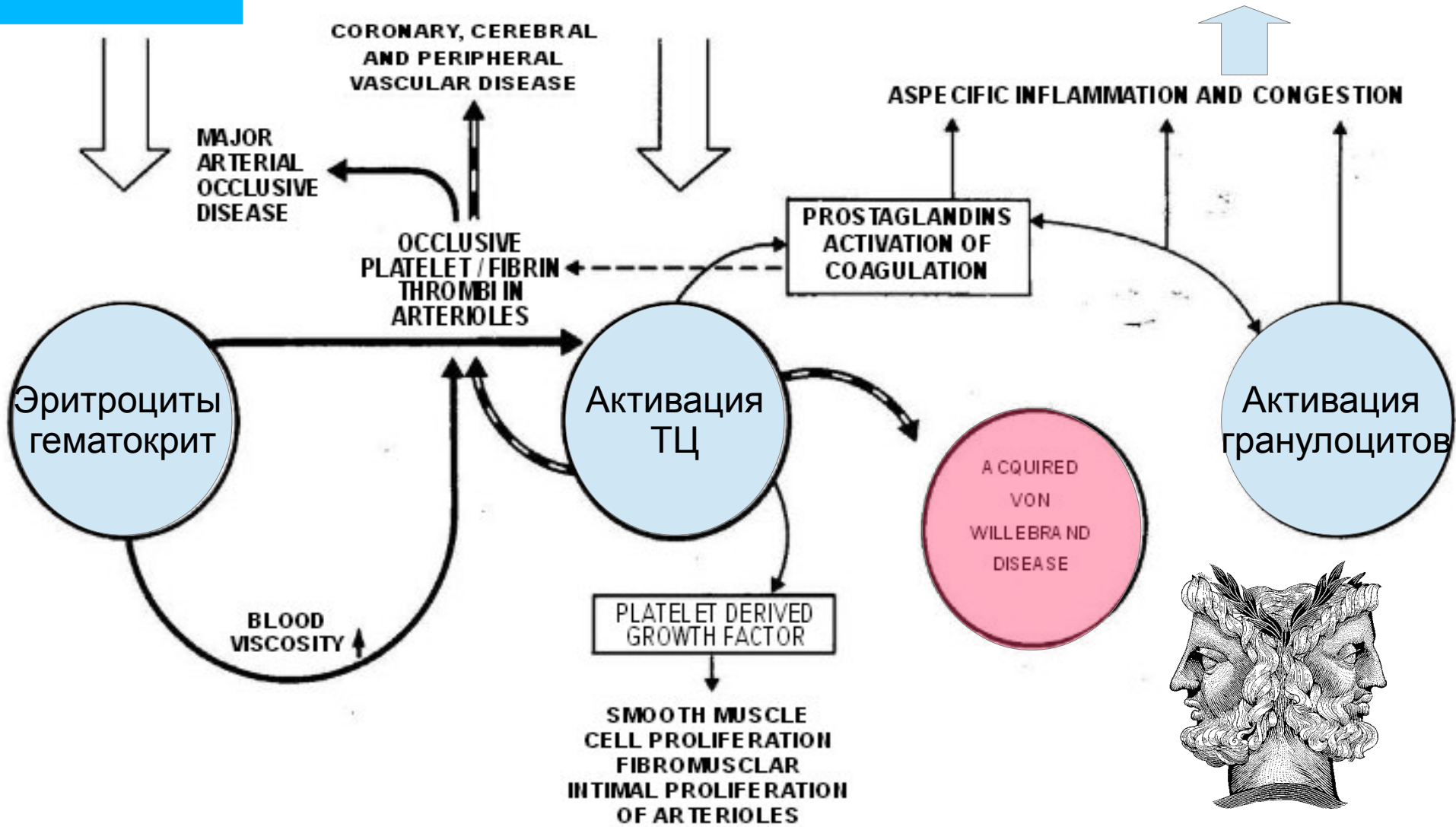
Vannucchi A, et al. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(3):171-191.

ПАТОГЕНЕЗ

ЭРИТРЕМИЯ

ТРОМБОЦИТЕМИЯ

МИЕЛОФИБРОЗ



Основные симптомы хронических миелоидных опухолей

Микроциркуляторные:

Мигрень, эритромелалгия, транзиторные нарушения кровообращения, зрения, кожный зуд

Тромбозы (артерий и вен)

Инсульт, острый коронарный синдром, периферические артериальные окклюзии, гангрены стоп, тромбозы глубоких вен, вен кишечника и портальной системы

Геморрагии при вторичном синдроме von Willebrand

Трансформация в миелофиброз или в острый лейкоз

Симптомы пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России 2014г)

- эритромелалгии 17,2%
- головные боли 27,4%
- головокружения 27,4%
- боли в суставах 22,3%
- слабость 34,4%
- спленомегалия 22,8%
- интоксикация 3,7%
- кожный зуд 6,5%

Тромбозы 31,2%

- артериальные 21,4%
- венозные 13,5%
- инфаркт миокарда 10,2%
- инсульт головного мозга 13,0%

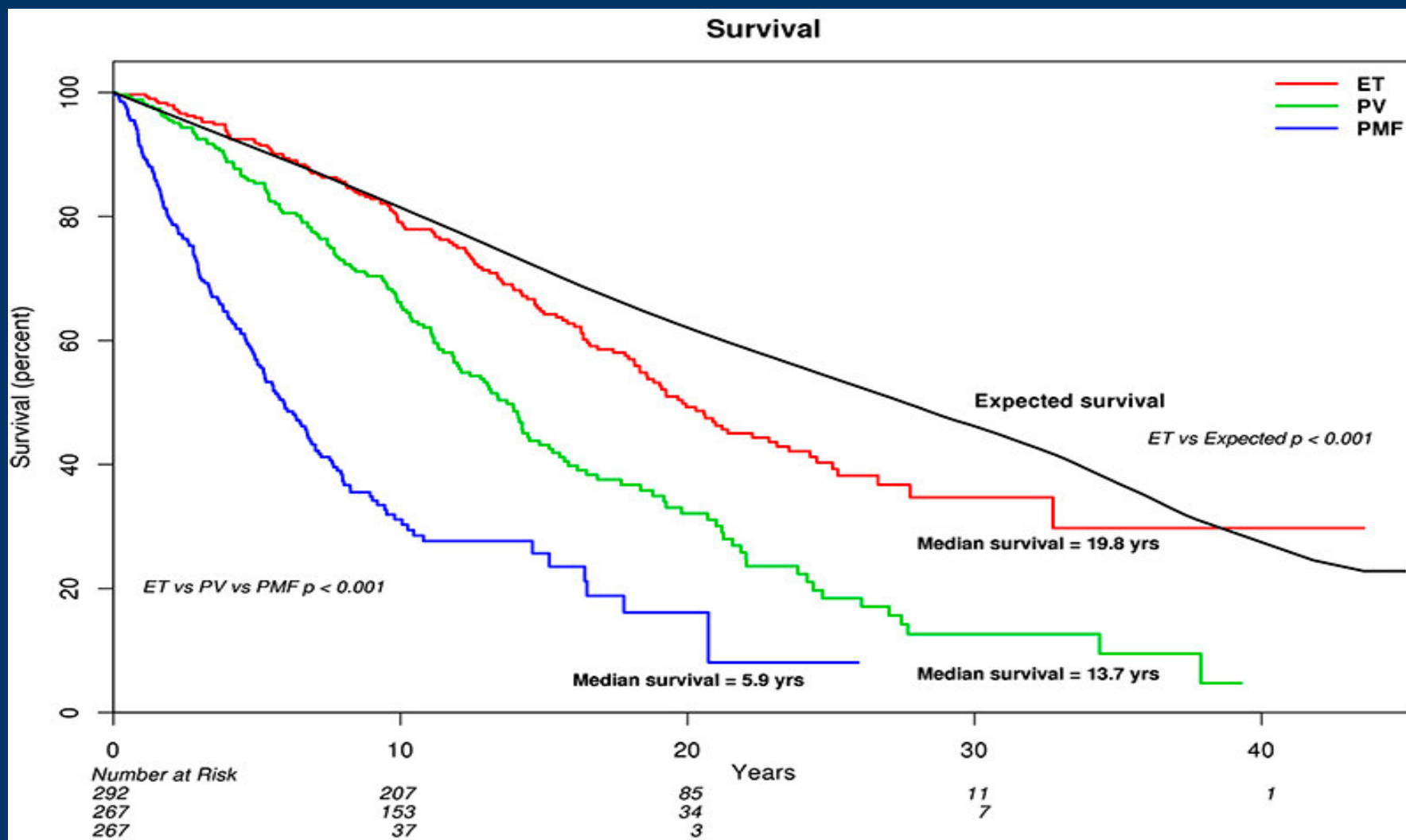
Кровотечения 11,6%



erythromelalgia



Выживаемость при хронических миелоидных опухолях



Распространенность мутации JAK2



- **Доноры крови в Китае (Xu e.a., Blood 109(1), 2008)**
 - **Из 3 935 доноров мутация выявлена у 37 (0,9%)**
 - Аналитическая чувствительность теста*
-0,25%
- **Население Пенсильвании (Orloff & Tierney, CDC Report, 2010)**
 - **Из 1165 добровольцев мутация выявлена у 19 чел из них у 14 (1,2%) впервые!**
 - *Аналитическая чувствительность теста*
-0,05%

Diagnostic value of *JAK2* V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population

✓ 8 *JAK2* V617F somatic mutation positive individuals
(0,14%)

Camilla Nielsen,^{1,2,3} Henrik S. Birgens,^{3,4} Børge G. Nordestgaard^{1,2,3} and Stig E. Bojesen^{1,2,3}

¹Department of Clinical Biochemistry, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, ²The Copenhagen General Study Population, Herlev

Summary

The *JAK2* V617F somatic mutation is present in the majority of patients with myeloproliferative cancer (polycythaemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis). However, the diagnostic value of the *JAK2* V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in the general popu-

В популяции мутация JAK-2 обнаруживается с частотой 1 случай на 728 человек;

Средний возраст выявления мутации - 56 л.

Table III. Prevalent morbidity in the general population according to *JAK2* V617F somatic mutation status.

Endpoints	<i>JAK2</i> V617F somatic mutation status		Odds ratio (95% CI)
	Negatives (<i>n</i> = 49 420) cases/controls	Positives (<i>n</i> = 68) cases/controls	
Any cancer	6969/42 451	23/45	2.7 (1.6–4.6)
Haematological cancer	139/49 281	10/58	44 (22–90)
Myeloproliferative cancer	32/49 388	10/58	221 (100–487)
Ischaemic heart disease	2689/46 731	11/57	2.2 (1.1–4.4)
Myocardial infarction	1091/48 329	6/62	2.6 (1.1–6.3)
Venous thromboembolism	989/48 431	5/63	3.1 (1.3–7.9)
Pulmonary embolism	344/49 076	0/68	–
Deep venous thrombosis	729/48 691	5/63	4.6 (1.7–10.9)

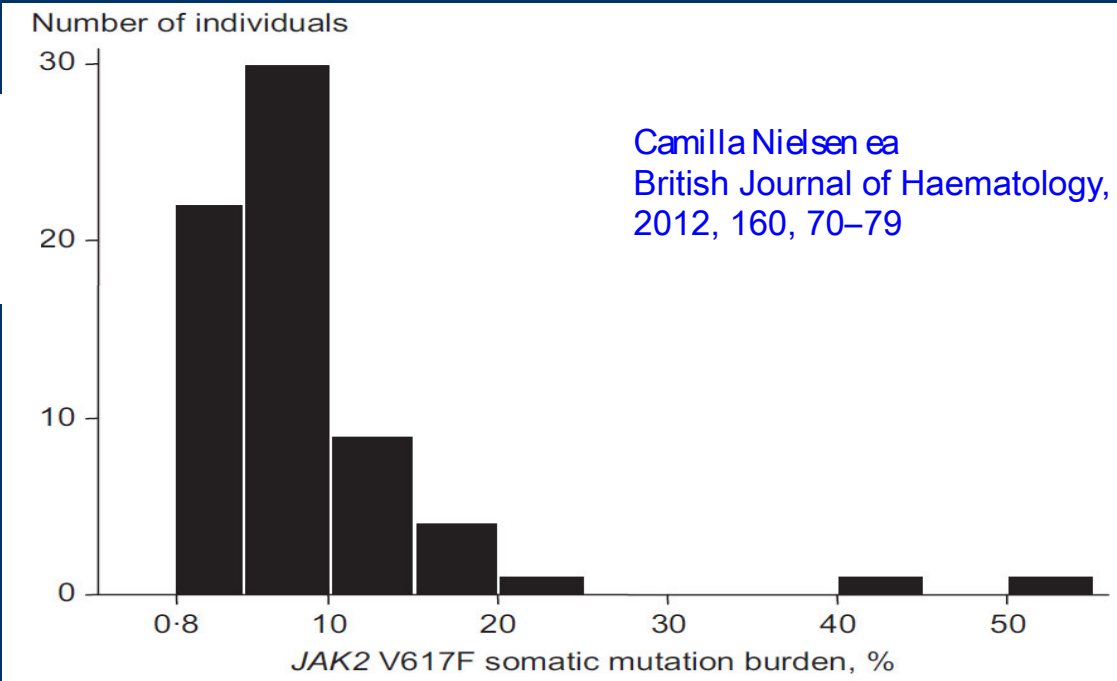
Наиболее часто мутация V617F в гене JAK2 ассоциирована с развитием ХМПЗ;

Смертность от всех причин резко увеличивается через 5 лет после первичного выявления мутации JAK-2;

Как часто встречаются мутации у пациентов в Красноярском крае ?

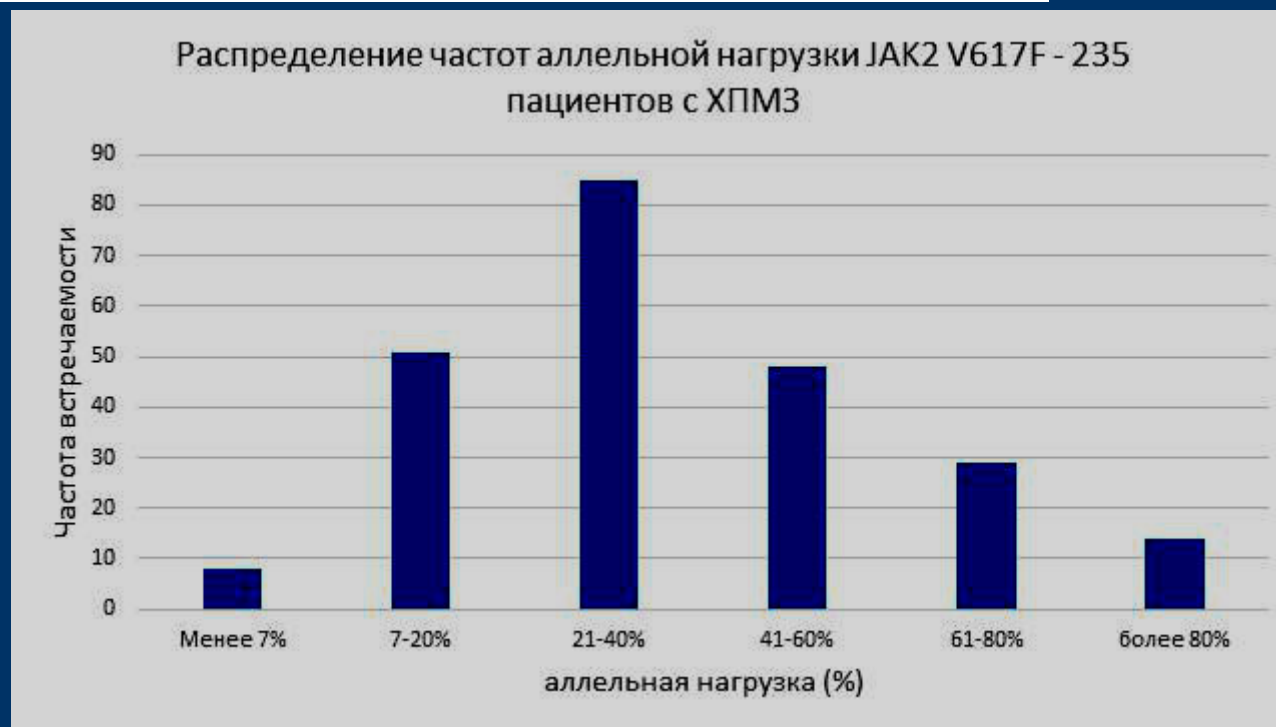
- По направлению врачей- гематологов обследовано 782 пациента с подозрением на миелоидные опухоли
 - Мутации JAK2 выявлены у 237 (30,3%);
 - CALR у 53 (6,8%), MPL у 9 (1,2%)
 - Скрининг при диспансеризации населения старше 45 лет у 986 человек
 - Мутации JAK2 выявлены у 7 (0,7%)
-
-

Дания
JAK2«+»
общая
популяция



Number of individuals by JAK2 V617F mutation burden among the **68** JAK2 V617F somatic mutation positive individuals. These were identified among 49 488 individuals from the Danish general population

Красноярск
JAK2«+»
пациенты с
ХМПЗ



Выявленные в скрининге пациенты

№	Возраст	Пол	Hb	Эр	ТЦ	ЛЦ	Нагрузка V617F JAK2
366	54	Ж	134	4,74	269	5,9	0,26%
755	79	Ж	141	4,92	209	6,0	0,29%
810	76	Ж	98	4,15	115	6,7	2,00%
217	48	М	139	4,94	321	7,8	3,80%
470	48	М	163	5,64	364	6,9	4,10%
1037	58	М	153	5,23	631	9,3	8,20%
459	77	М	100	5,52	317	7,9	40,40%

Диагностика: новый фактор тромботического риска - JAK2

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ (n=871)

JAK2 мутация	1,75	1.184-2.588	0.005
Курение	1,83	1.163-2.880	0.009
Гипертензия	1,45	0.988-2.119	0.058
Гиперлипидемия	1,48	0.952-2.294	0.081
Возраст >65 л	1,34	0.847-2.124	0.211
Наследственная тромбофилия	1,19	0.743-1.905	0.470

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ (n=684)

Повышение фактора VIII	2,91	1.184-2.588	0.001
Наследственная тромбофилия	2,26	1.362-3.757	0.002
JAK2 мутация	2,01	1.237-3.280	0.005
Гиперхолестеринемия	0,55	0.311-0.962	0.036

Мутация JAK2 и тромбозы

- Ишемические инсульты:

- JAK2 мутация у **3,3- 6%**

- *F. Dentali e.a., Thrombosis Research 07/2014*
Passamonti SM e.a., J Thromb Haemost 2012;10

- Тромбозы висцеральных вен:

- JAK2 мутация у **19 – 32,7 %**

- *N.Castro,e.a., British Journal of Haematology, 2015*
F Dentali, e.a., Blood. 2009 Mar 9.

- **МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ В 99% ИМЕЮТ ЛАТЕНТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИЛИ СКРЫТЫ ПОД МАСКОЙ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
 - **РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ПОЗВОЛИТ ЛУЧШЕ УПРАВЛЯТЬ ТРОМБОГЕННЫМИ РИСКАМИ**
 - **ВНЕДРЕНИЕ СКРИНИНГА В ПРОГРАММУ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПРИ ПОЯВЛЕНИИ 0,25% КЛОНАЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ**
 - **СТОИМОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ОДНОГО СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СРАВНИМА СО СТОИМОСТЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ**
-
-

Файл Правка Вид Журнал Закладки Инструменты Справка

(96) Входящие - krashemcent... Polycythemia vera and essenti... Входящие (12 264) - krashem... Симпозиум «Ритуксимаб в с... Междисциплинарный медиц... +

https://e.mail.ru/attaches-viewer/?x-email=krashemcenter%40mail.ru&offset=0%3B1&id=14228148510000000187%3B0%3B1

Часто посещаемые ТСЖ "Серебряный -2... Скорая медицинская... Advances in Leukemia... Медицинские экспер... Регистрация пользо... Телемедицина: обзо... Чертёк / Медицинс... Медицинские экспер... Calreticulin (CALR) Mu... Активация продлени...

Марина Столяр новая статья: ИП и ЭТ

Страница: 7 из 12 200%

TABLE IV. Risk Stratification in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia and Risk-Adopted Therapy

Risk categories	Essential thrombocythemia	Polycythemia vera	Management during pregnancy
Low-risk without extreme thrombocytosis (age <60 years <u>and</u> no thrombosis history)	Low-dose aspirin <u>or</u> Observation alone in the absence of both <i>JAK2V617F</i> and CV risk factors	Low-dose aspirin + Phlebotomy	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV
Low-risk with extreme thrombocytosis (platelets >1,000 × 10 ⁹ /L)	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% <u>or</u> Observation alone in the absence of both <i>JAK2V617F</i> and CV risk factors	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% + Phlebotomy	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% + Phlebotomy if PV
High-risk (age ≥60 years <u>and/or</u> presence of thrombosis history)	Low-dose aspirin + Hydroxyurea	Low-dose aspirin + Phlebotomy + Hydroxyurea	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV + Interferon-α
High-risk disease that is refractory or intolerant to hydroxyurea	Low-dose aspirin + Interferon-α (age <65 years) or Busulfan (age ≥65 years)	Low-dose aspirin + Phlebotomy + Interferon-α (age <65 years) or Busulfan (age ≥65 years)	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV + Interferon-α

Abbreviations: CV, cardiovascular; PV, polycythemia vera.

ВОПРОСЫ, на которые пока нет ответов

- Какой уровень аллельной нагрузки следует считать «необратимым»?
 - Какова зависимость тромбогенного риска от уровня трансформированных клеток?
 - Суммируются ли риски соматических мутаций и генеративных полиморфизмов?
 - Какие терапевтические схемы эффективны в предупреждении тромбозов при наличии мутации без яркой гематологической картины опухолевого процесса?
 - Какие организационные мероприятия выявления носительства онкогенных мутаций являются экономически обоснованными?
-
-

БАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

