

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos Philadelphia Negativo

Felisa C. Molinas



CONFERENCIA

Sección Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 2: 63-64
Mayo - Octubre, 2007

El desarrollo de las células hemáticas desde la célula madre hematopoyética (HSC), puede seguir dos caminos, la autorrenovación o la diferenciación hacia progenitores comprometidos con una línea celular, un progenitor común linfoide (CLP) o un progenitor común mieloide (CMP). Estas células dan origen a los progenitores diferenciados que dan lugar a todas las células hematopoiéticas (1). La evolución hacia las diferentes líneas celulares requiere citoquinas específicas para cada etapa de la evolución. Estas proteínas son necesarias para la supervivencia y la proliferación. La unión de estas citoquinas a su receptor específico o común, gatilla una serie de señales que producen la fosforilación de proteínas, que llevan a la transcripción génica. Una de las primeras proteínas es el JAK2, que fosforila al receptor y a otras proteínas como las STATS y las MAPK.

La mutación del JAK2 (2,3,4,5) cambió la perspectiva de los SMP crónicos Philadelphia negativos dado que se halló en el 95-97% de los pacientes con PV y se encuentra en alrededor del 50% de los pacientes con TE y con mielofibrosis. Así mismo, dado que la mutación del JAK2 también se halló en los pacientes con SMP familiar, pero no en todos los pacientes con el fenotipo de PV, dio lugar a afirmar que la mutación del JAK2 no es la causa, sino una alteración en el curso de la enfermedad. Esto produjo algunas decepciones, pero no invalida que esta tirosina quinasa no constituya un target para la búsqueda de nuevos tratamientos de estos SMP crónicos. El descubrimiento de la mutación del JAK2 en el exón 14 en muchos de los pacientes con SMP crónicos, cambió el enfoque del diagnóstico, los criterios y es probable que cambie el tratamiento de estas enfermedades. La posibilidad de lograr en el

futuro nuevos tratamientos enfocados en esta tirosina quinasa es de particular interés, y de hecho ya existen grupos de trabajo que han ensayado la capacidad de inhibir en líneas celulares y en ratones la efectividad de algunas moléculas dirigidas contra la tirosina quinasa del JAK2 mutado (6). La mutación del JAK 2 es habitualmente heterocigota. La homocigocidad se produce, no por mutación del otro alelo, sino por recombinación mitótica en el cromosoma 9 (7).

Se buscó la asociación de la mutación del JAK2 con otras alteraciones en este síndrome. Una de las primeras asociaciones fue los niveles más elevados de hemoglobina en TE por lo que se propuso que estos pacientes podrían evolucionar a PV (2,8). También algunos grupos hallaron valores más elevados de leucocitos en los pacientes con JAK2 mutado (9), así como una mayor incidencia de trombosis (2). Se demostró que la homocigocidad está presente en los progenitores de los pacientes con PV pero no en los progenitores de los pacientes con TE. Las colonias BFU-E espontáneas era más frecuente en pacientes con PV (10). En una publicación reciente (11) encontraron que el score de fosfatasa alcalina leucocitaria es más elevado en pacientes con PV o TE con el JAK2 mutado.

Dado que no todos los pacientes con SMP crónico tienen la mutación del JAK2, los grupos de trabajo de la Mayo Clinic y de Harvard se abocaron a la investigación de otras mutaciones en estas enfermedades independientemente de la mutación del JAK2. Así, hallaron una mutación en el receptor de la TPO MPL515 el 5% de los pacientes con MFP y en el 1% con TE, pero en ninguno con PV. Sugieren que dado que estas alteraciones son concomitantes con la mutación del JAK2, pueden tener una función complementaria en los SMP (6).

Este año un grupo integrado por investigadores de Harvard y de Inglaterra (12), hallaron la mutación del JAK2 en el exón 12 en 10 pacientes negativos para la mutación del JAK2 en el exón 14, de los que 6 eran PV y 4 eritrocitosis idiopática. Las mutaciones son F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, N542-E542del. Los cuatro casos con eritrocitosis idiopática tenían leucocitos y plaquetas normales y no tenían esplenomegalia. Algunos proponen que estas últimas mutaciones se deberían investigar en los pacientes sin la mutación del JAK2 en el exón 14. Pero, hasta ahora no hay otros grupos de trabajo que los estén estudiando.

El hallazgo de la mutación del JAK2 en el exón 14 tuvo como consecuencia las modificaciones de los criterios diagnósticos. Aún cuando la mutación no es la causa de la PV, el hecho que lo presenten la mayoría de los pacientes hace que la inclusión de esta mutación en los criterios diagnósticos sea prácticamente insoslayable. En cambio, dado que solamente está presente en alrededor del 50% de los casos con TE y mielofibrosis y que su ausencia no cambia el diagnóstico, al menos por ahora, hace pensar que la mutación del JAK2 en el exón 14 no sea un requisito para su diagnóstico, pero que la positividad corrobora que son enfermedades clonales.

REFERENCIAS

1. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. **N Engl J Med** 2006;354:2043-2045.
2. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fouroudas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative diseases. **Lancet** 2005;365:1054-1061.
3. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Erbort BL, Wernig G, Huntly BJP, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, Andrea A, Fröhling S, Dohner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Mynerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. **Cancer** 2005;7:367-397.
4. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delmonneau F, Layout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Contastinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes pycythemia vera. **Nature** 2005;434:114-1148.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedi R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. **N Engl J Med** 2005;352:1779-1790.
6. Pardanani A, Hood J, Lasho T, Levine RL, Martin MB, Noronha G, Finke C, Mak CC, Mesa R, Zhu H, Soli R, Gilliland CG, Tefferi A. TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potentially inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations. **Leukemia** 2007;21:1658-1668.
7. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pickman Y, Mesa RA, Wadleigh M, Steensma DP, Eliot MA, Wolansky AP, Hogan WJ, McClure RF, Litzow MR, Gilliland DG, Tefferi A. MMPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. **Blood** 2006;108:3472-3476.
7. Kralovics R, Skoda RC. Molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders. **Blood Rev** 2005;19:1-13.
8. JAK2 mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. Heller P, Lev P, Salim J, Kornbliht L, Goette N, Chazarreta D, Glembofsky A, Vassallu P, Marta R, Molinas F. **European J Haematology** 2006; 77:210-6.
9. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. **Blood** 2007;108:2310-2313.
10. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not in essential thrombocythemia. **Blood** 2006;108:2435-2437.
11. Basquiera AL, Fasse HF, Soria N, Baral JM, Ricchi B, Garcia JJ. Accuracy of leukocyte alkaline phosphatase score to predict JAK2V617F mutation. **Haematologica** 2007;92:704-705
12. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. **N Engl J Med** 2007;356:459-468.