

АСОЦИАЦИЯ НА АХ С НОСИТЕЛСТВО НА JAK2 МУТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНА НЕОПЛАЗИЯ



**г-р Виктория
Върбанова**

Клиника по хематология,
Военномедицинска академия,
гр. София

Въведение

Philadelphia-негативните миелопролиферативни неоплазии (МПН) обединяват хетерогенна група клонални заболявания на хемопоетичната стволова клетка, обединени от пролиферация на миелоидния ред и наличие на една от „driven“ мутации в JAK2, CALR или MPL гена – полицитемия вера (ПВ), есенциална тромбозитемия (ЕТ), първична миелофиброза (ПМФ) и префибротична ПМФ (пре-ПМФ)^[1,2]. Те се характеризират с различен риск от възникване на тромбоемболични усложнения, бластна трансформация и смърт^[1].

През 1947 г. *William Vainchenker* за пръв път описва мутацията V617F в JAK2 гена^[3]. Това откритие е основно за доказване на клоналната природа на ПВ през 1976 г.^[4] и изясняване на патогенетичното значение на V167F/ехоп 12 мутация на JAK2 за конституционалното му активиране, което задейства каскада от сигнални пътища, включително JAK/STAT, резултиращо в неконтролирана хемопоеза и свръхпродукция на абнормни еритроцити, тромбоцити

и левкоцити^[1]. Всичко това увеличава кръвния вискозитет, упражнявания от него „стрес“ върху съдовите стени, което води до хронична ендотелна дисфункция и локално активиране на тромбоцити и левкоцити, предпоставка за тромбоемболизационни усложнения, които са най-честата компликация при пациенти с МПН и се асоциират пряко със скъсената преживяемост^[5-7]. V617F JAK2 е най-разпространената мутация при BCR-ABL1-отрицателни МПН (среща се при ~95% от пациентите с PV, в ~55% с ЕТ и в ~65% с МФ)^[8]. В подкрепа на твърденията за ролята му в

неконтролираната миелоидна пролиферация и увеличена секреция на цитокини на възпалението са данните за асоциация на по-високи стойности на хемоглобин (ПВ), левкоцитоза (ПВ, ЕТ и ПМФ) и пруритас (ПВ и ПМФ) с нарастване на мутантния V617F JAK2 алел^[9-13].

Допълнително, освен повишено тромбоемболизационно, МПН (в частност ПВ) се асоциира с вазоконстрикция поради локално намаляване на азотния оксид. Съществуват данни за повишена честота на артериална хипертония (АХ) при пациенти с ПВ в сравнение със здрави контроли [61% vs 39%; OR

таблица 1

ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ				
Нозология	Възраст	Пол	Съпътстваща артериална хипертония	Носителство на JAK2 V617F.
ПВ	59.8±14.7 г.	М: 59.7% (n=74) Ж: 40.3% (n=50)	73.4% (n=91)	87.1% (n=108)
ЕТ	58.6±17.5 г.	М: 40.0% (n=44) Ж: 60.0% (n=74)	49.6% (n=56)	69.9% (n=79)
МФ	72.6±6.1 г.	М: 58.3% (n=7) Ж: 41.7% (n=5)	75% (n=9)	58.3% (n=7)

1.37 (1.28-1.45), $p < 0.0001$ ^[14]. Тази корелация вероятно е свързана с добре документирана връзка между повишеното ниво на хематокрит и артериалната хипертония^[15]. В подкрепа са данните на *Barbui T. et al.*^[16], които доказват статистически по-висока честота на артериална хипертония при пациенти с ПВ и висок хематокрит ($\geq 58\%$) в сравнение с ПВ пациенти с хематокрит $< 58\%$ ($p = 0.043$). Допълнително същите автори намират по-високо разпространение на АХ при болни с ПВ в сравнение с ЕТ независимо от възрастта и пола и заключават, че единственият фактор, асоцииран с АХ, е повишеният хематокрит (OD, Odds Ratio 1.38, $p = 0.022$)^[16]. Същевременно същите автори демонстрират по-ниска честота на АХ при пациенти с ЕТ и немутирал JAK2 V617F (18% при възраст < 60 год.; 48% при възраст ≥ 60 год.) в сравнение с носители на мутацията и ЕТ (24% при възраст < 60 год.; 64% при възраст ≥ 60 год.) или ПВ (34% при възраст < 60 год.; 56% при възраст ≥ 60 год.). Тези обстоятелства повдигат въпроса за наличието на патогенетична връзка между носителството на V617F JAK2 мутацията и честотата на АХ, което е от клинична значимост поради данните за повишен риск от артериални тромбоемболични усложнения при съпътстваща АХ^[17,18]. Следователно тези открития подчертават хипотезата, че съществува връзка между носителството на JAK2 V617F мутацията и повишения вискозитет на кръвта, което може да доведе до повишено периферно съпротивление на кръвния поток и следователно – до повишена честота на артериалната хипертония.

В настоящето изследване проучиме честотата на разпространение

на JAK2 V617F мутацията сред пациенти с BCR-ABL негативна МПН диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на ВМА, София. Изследва се асоциацията на честотата на мутацията с разпространението на съпътстваща АХ, съобразно възрастта и пола.

Материал и методу

Изследвани са 249 пациенти (ПВ $n = 124$, 49.7%; ЕТ $n = 113$, 45.3%; МФ $n = 12$, 5.0%) с диагностицирана BCR-ABL, негативна МПН съгласно критериите на ревизираната класификация на Световната здравна организация за нахемопоеични тумори от 2016 г. в Клиниката по хематология на Военно-медицинска академия, гр. София, в периода 1999-2020 г.^[1]. Разпределението по пол е съответно жени 49.8% ($n = 124$), мъже 50.2% ($n = 125$), на средна възраст 59.8 год. ± 16.02 год. Характеристиките на пациентите в отделните групи са представени на Табл. 1.

За определяне на асоциацията на АХ с носителството на JAK2 V617F мутацията беше определена честотата на АХ във всяка подгрупа болни (ПВ, ЕТ и МФ) съобразно възрастта под 60-годишна възраст и ≥ 60 год., както и честотата на носителство на JAK2 V617F мутацията съобразно възрастовата група чрез директно броене. За да се изследва възможната асоциация между двата фактора АХ и JAK2 V617F мутацията, беше извършен сравнителен анализ между групите болни чрез Phi square test или Fisher exact test. Статистически значими се приеха стойности на $p \leq 0.05$. Всички статистически обработки бяха извършени с програмата SPSS v 19.0.

Резултати

В групата на пациентите на възраст < 60 год. ($n = 115$, 46.2%) бяха установени само такива с ПВ ($n = 58$, 50.4%) и ЕТ ($n = 57$, 49.6%). От тях със статистически по-висока честота на съпътстваща АХ и носителство на JAK2 V617F мутация са пациентите с ПВ 43.1% с/у 13.8% в групата с ЕТ ($p = 0.001$) (Фиг. 1).

В групата на пациентите на възраст ≥ 60 год. ($n = 134$, 53.8%) разпределението на пациентите беше както следва: ПВ ($n = 66$, 49.5%), ЕТ ($n = 57$, 41.8%) и МФ ($n = 57$, 8.9%). Най-висока честота на разпространение на едновременно носителство на JAK2 V617F мутацията и АХ беше наблюдавано в групата на пациентите с ПВ ($n = 54$, 81.8%), следвани от ЕТ ($n = 31$, 55.3%) и МФ ($n = 6$, 50.0%) (Фиг. 1). Разликата е статистически значима между групата на ПВ спрямо пациенти с ЕТ ($p = 0.002$, 95%CI 0.27-1.22), както и в сравнение с МФ ($p = 0.0026$, 95%CI 0.26-7.8) (Фиг. 2).

За да определим дали носителството на JAK2V617F се асоциира с повишена честотата на АХ, сравнихме честотата на АХ при пациенти, носители на JAK2 гена. В цялата група МПН честотата на съпътстваща АХ при носителство на JAK2V617F беше 63.9% в сравнение с 36.1% от пациентите с мутацията, при които няма АХ ($p = 0.02$, 95%CI, 0.7-1.94).

Дискусия

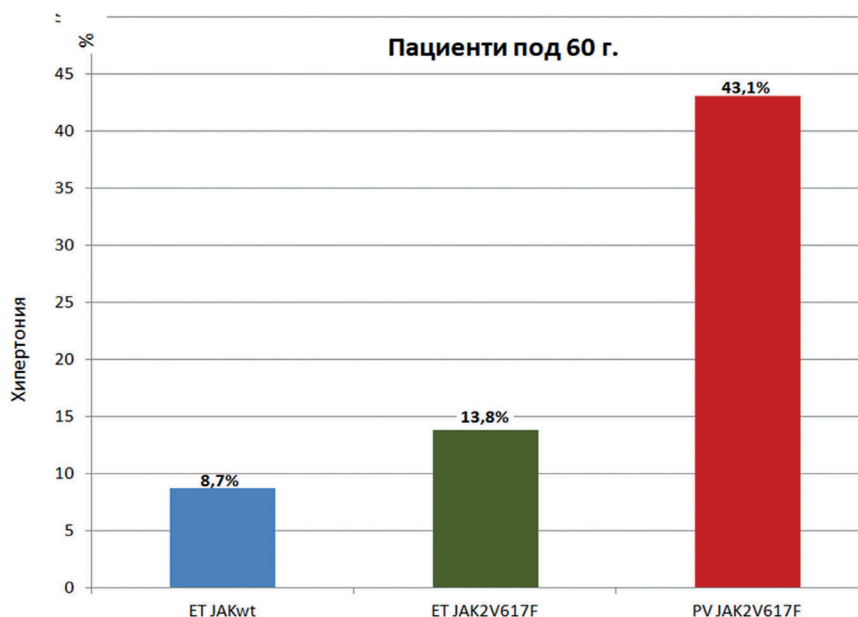
АХ е често съпътстващо заболяване при пациенти с BCR-ABL негативна МПН. По литературни данни АХ се наблюдава при до 73% от пациентите с ПВ, като честотата нараства с напредване на възрастта^[16]. Съ-

щевременно АХ е един от водещите рискови фактори за артериални тромбози при пациенти с ПВ^[16,17,19]. Данни от анализа на свободната от съдови събития преживяемост при 525 пациенти с нисък риск ПВ показват значимо по-висока продължителност при пациенти без АХ в сравнение със съпътстваща АХ^[16]. В друго голямо проучване при 1 638 пациенти с ПВ е доказано значимо повишение на риска от тромбози с 3.65 пъти при висок риск ПВ и съпътстваща АХ в сравнени със стандартния риск от 2.04 в същата група без АХ^[19]. Подобни са данните и при нисък риск ПВ с АХ и нарастване на риска с 2.05^[19]. Тези данни определят съпътстващата АХ като терапевтично предизвикателство, чийто контрол би могъл да намали значимо риска от възникване на тромботични усложнения при пациенти с BCR-ABL негативна МПН и съответно да подобри общата преживяемост. Все повече се обсъжда въпросът за избор на антихипертензивна терапия в тази група болни поради данните за патогенетична връзка между стойностите на хематокрита и прилаганата група антихипертензивни медикаменти.

Нашите резултати показва значимо по-висока честота на АХ при пациенти с ПВ, където честотата на носителство на JAK2 V617F мутацията е най-висока. Подобно, най-често в групата на ПВ, се срещаха пациенти с АХ при едновременно носителство на JAK2V617F, а най-ниска е честотата на АХ при пациенти с ЕТ или МФ негативни на анализирания мутация. Същевременно при носителите на JAK2V617F процентът на пациенти без АХ значимо се различаваше от тези със съпътстваща АХ.

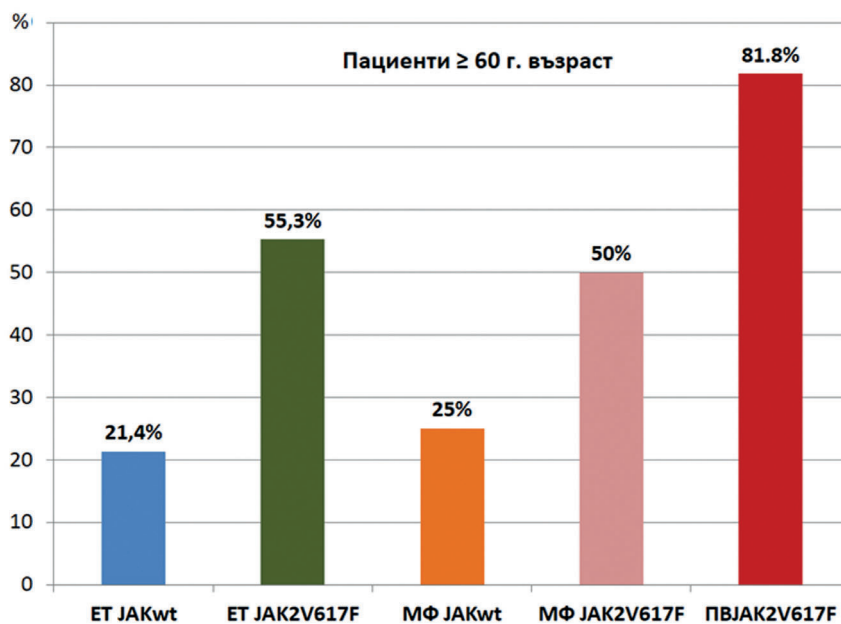
Намерената връзка между АХ и носителството на JAK2V617F може да се обясни с известното конституционално активиране на JAK2 гена при наличието на V617F мутацията.

Известно е, че Jak2 киназата играе основна роля в еритропоезата чрез сигнализация посредством еритропоеитиновия рецептор. В миши модел с дефицит на Jak2р ембрионите



фигура 1:

Честота на артериалната хипертония в зависимост от носителството на JAK2V617F при пациенти с МПН под 60 год. възраст



фигура 2:

Честота на артериалната хипертония в зависимост от носителството на JAK2V617F при пациенти с МПН ≥60 год. възраст

загиват вътреутробно около 12.5 ген от бременността поради не-съвместимо с живота увреждане на еритропоеза и анемия^[21,22]. Проучванията показват, че свързването на ангиотензин II (angiotensin, Ang II) с ангиотензин 1 рецептора (AT1-R) предизвиква активиране на Jak2, което води до вътреклетъчни сигнални каскади, включващи фосфорилиране на STAT и транслокация на STAT в ядрото^[23,24], в съдовите гладко-мускулни клетки (vascular smooth muscle cells, VSMCs) и миоцитите^[24,25], които в крайна сметка предизвикват клетъчна пролиферация и растеж. Jak2 сигналният път участва и в патогенезата на атеросклерозата и съдовата оклузия медирано от интерлевкин 8^[26,27]. Jak2 не само участва в Ang II-зависимата пролиферация на ендотелните клетки, но също индуцира повишен контрактилен отговор на съдовата стена, като по този начин повишава съдовия тонус и увеличава риска от хипертония^[28].

Заклучение

Връзката между АХ и риска от артериални тромбози при пациенти с VCR-AVL негативна МПН е добре известна. Някои автори все повече обсъждат възможността за промяна на терапевтичната парадигма при пациенти със съпътстваща АХ и нисък риск от ПВ поради високата вероятност от възникване на артериални тромбози^[16]. В предсва-веното проучване се доказва пряка връзка между честотата на АХ и носителството на JAK2V617F мутацията. Необходимо е провеждането на по-задълбочен анализ за установяване на асоциация на АХ с честотата на възникнали тромбоемболични усложнения, но е безспорна висока-

та честота на АХ сред изследваната популация, която трябва да бъде адекватно лекувана с цел максимално намаляване на риска от тромбоемболични усложнения. ■

Книгопис:

1. WHO, Tefleri A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24:1128–1138.
2. Tefleri A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014; 28:1407–1413.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–1148.
4. Adamson JW, Falikow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976; 295: 913–916.
5. Landolfi R., Gennaro LD. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011; 96(2):315-8.
6. Hultcrantz M., Wilkes SR., Kristinsson SY., et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2288-95.
7. Barbui T., et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* 2014 124: 3021–3023.
8. Tefleri A. Molecular drug targets in myeloproliferative neoplasms: mutant ABL1, JAK2, MPL, KIT, PDGFRA, PDGFRB and FGFR1. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 215–237.
9. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazi A, Ponziani V et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007; 21: 1952–1959.
10. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007; 110: 4030–4036.
11. Tefleri A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY et al. The JAK2 tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005; 131: 320–328.
12. Tefleri A, Strand JJ, Lasho TL, Knudson RA, Finke CM, Gangat N et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera. *Leukemia* 2007; 21: 2074–2075.
13. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyj AP et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007; 109: 2279–2284.
14. Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Mittal V., et al. Gaisböck syndrome (polycythemia and hypertension) revisited: results from the national inpatient sample database. *J Hypertens* 2018 Dec;36(12):2420-2424.
15. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men. *J Hypertens* 2014; 32:245–250.
16. Barbui T., Vannucchi AM, Carobbio A, et al. The effect of arterial hypertension on thrombosis in low risk polycythemia vera. *American Journal of Hematology* Volume 92, Issue 1 AJH 2016; 92(1): E5-E6.
17. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Gangat N, Tefleri A (2017) Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J* 7:662. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0035-6>.
18. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, Randi ML, Rambaldi A, Gisslinger B, Pien L, Bertozzi I, Casetti I, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Tefleri A (2014) In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* 124:3021–3023.
19. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23:2224–2232.
20. Barbui T, Masciulli A., Ghirardi A, Carobbio A. ACE inhibitors and cytoreductive therapy in polycythemia vera *Blood* 2017; 129(9): 1226-1227.
21. Neubauer, H.; Cumano, A.; Muller, M.; Wu, H.; Huffstadt, U.; Pfeffer, K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* 1998, 93, 397-409.
22. Parganas, E.; Wang, D.; Stravopodis, D.; Topham, D. J.; Marine, J. C.; Teglund, S.; Vanin, E. F.; Bodner, S.; Colamonic, O. R.; van Deursen, J. M.; Grossfeld, G.; Ihle, J. N. Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell* 1998, 93, 385-395.
23. Marrero, M. B.; Schieffer, B.; Paxton, W. G.; Heardt, L.; Berk, B. C.; Delafontaine, P.; Bernstein, K. E. Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature* 1995, 375, 247-250.
24. Frank, G. D.; Sallio, S.; Motley, E. D.; Sasaki, T.; Ohba, M.; Kuraki, T.; Inagami, T.; Eguchi, S. Requirement of Ca(2+) and PKCdelta for Janus kinase 2 activation by angiotensin II: involvement of PYK2. *Mol. Endocrinol.* 2002, 16, 367-377.
25. McWhimney, C. D.; Dostal, D.; Baker, K. Angiotensin II activates Stat5 through Jak2 kinase in cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998, 30, 751-761. Bhat, G. J.; Thekkumkara, T. J.; Thomas, W. G.; Conrad, K. M.; Baker, K. M. Angiotensin II stimulates sis-inducing factor-like DNA binding activity. Evidence that the AT1A receptor activates transcription factor-Stat51 and/or a related protein. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 31443-31449.
26. Gharavi, N. M.; Alva, J. A.; Mouillesseaux, K. P.; Lai, C.; Yeh, M.; Yeung, W.; Johnson, J.; Szeto, W. L.; Hong, L.; Fishbein, M.; Wei, L.; Pfeiffer, L. M.; Berliner, J. A. Role of the Jak/STAT pathway in the regulation of interleukin-8 transcription by oxidized phospholipids in vitro and in atherosclerosis in vivo. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 31460-31468.
27. Seki, Y.; Kai, H.; Shibata, R.; Nagata, T.; Yasukawa, H.; Yoshimura, A.; Imaizumi, T. Role of the JAK/STAT pathway in rat carotid artery remodeling after vascular injury. *Circ. Res.* 2000, 87, 12-18.
28. Macrez-Lepretre, N.; Kalkbrenner, F.; Morel, J. L.; Schultz, G.; Mironneau, J. G protein heterotrimer Galpha13beta1gamma3 couples the angiotensin AT1A receptor to increases in cytoplasmic Ca2+ in rat portal vein myocytes. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 10095-10102.