

Original Article / Orijinal Araştırma

Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda JAK2V617F Mutasyonu
JAK2V617F Mutation in Chronic Myeloproliferative Disorders

Ayşe Kevser Demir¹, Memiş Hilmi Atay², Engin Kelkitli², Yasemin Turgut Kurt³, Düzgün Özatlı⁴, Mehmet Turgut⁵

¹Uzman Dr, Turhal Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, Tokat/ Türkiye

²Uzman Dr, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Samsun/Türkiye

³Uzman Dr, Tercan Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, Erzincan/ Türkiye

⁴Prof. Dr. 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Samsun/Türkiye

Corresponding Author:
Dr. Ayşe Kevser DEMİR

Mimar Sinan Mh. Tarlabası
Sk. No: 48, Eren Apt. B blok
Turhal, Tokat/Türkiye

Email:
kevser_gokce@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received :
09-05-2013

Düzeltilme Tarihi/Revised:
13-05-2013

Kabul Tarihi/Accepted:
15-05-2013

ÖZET

Amaç: Orta Karadeniz Bölgesi'nde BCR/ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalık (KMH) tanısıyla takip edilen olguların JAK2V617F mutasyon sıklığı ve bu mutasyonun hastalığın klinik özelliklerine etkisi açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı konulan 52 olgu (28 polistemia vera, 21 esansiyel trombositoz, 3 primer miyelofibrozis) dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri kaydedildi. Hepatomegali, splenomegali, kanama ve tromboz varlığı değerlendirildi. JAK2V617F mutasyon analizi hastaların periferik kan granülositlerinden Real Time-PCR Melting Curve analizi ile yapıldı.

Bulgular: JAK2V617F mutasyon sıklığı polistemia vera, esansiyel trombositoz ve primer miyelofibrozis hastalarında sırası ile %85,7 (24/28), %47,6 (10/21) ve %33,3 (1/3) idi. Tanı yaşı ile JAK2V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). JAK2V617F mutasyonu varlığına göre hastalar incelendiğinde polistemia vera ve esansiyel trombositozlu hastalarda mutasyon olanlarda daha yüksek lökosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile tromboz görülme oranı elde edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). JAK2V617F mutasyonu olan polistemia vera hastalarında hepatomegali daha fazla görülmekte idi ($p=0,030$). JAK2V617F mutasyonu olan esansiyel trombositoz hastalarında tanı anında trombosit sayısı daha düşüktü, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$).

Sonuç: JAK2V617F mutasyonun keşfi ile BCR/ABL negatif KMH'nin moleküler temeline ait bilgiler sunmaktadır. Bu mutasyonun varlığı KMH'nin klinik özelliklerini etkilemektedir. Bu çalışma bölgemizde KMH olgularında JAK2V617F mutasyonu sıklığının değerlendirildiği ilk çalışma olup, bulgularımız literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. JAK2V617F mutasyonunun KMH üzerine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için büyük olgu sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: JAK2V617F mutasyonu, polistemia vera, esansiyel trombositoz, primer miyelofibrozis, kronik miyeloproliferatif hastalıklar.

ABSTRACT

Aim: To determine the frequency of JAK2V617F mutation in BCR/ABL negative chronic myeloproliferative disease (CMD) in the Middle Black Sea region of Turkey, and the effects of this mutation on clinical course of the disease.

Method: The study was conducted with 52 patients diagnosed to CMD: twenty-eight polycythemia vera, twenty-one essential thrombocythemia, and three primer myelofibrosis. Age, gender, hemoglobin, hematocrit, platelet and leukocyte values were recorded. The presence of hepatomegaly, splenomegaly, hemorrhage and thrombosis were evaluated. JAK2V617F mutation analyzes were evaluated from the peripheral blood granulocytes by Real Time-PCR Melting Curve.

Results: The frequency of JAK2V617F mutation in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primer myelofibrosis were 86% (24/28), 48 (10/21) and 33% (1/3), respectively. There was no significant difference between JAK2V617F mutation and CMD onset age ($p>0,05$). When the patients divided according to the presence of JAK2V617F mutation, there were higher average level of leukocyte, hemoglobin and hematocrit values in patients with the mutation in polycythemia vera and essential thrombocythemia, but the difference was not statistically significant ($p>0,05$). The incidence of hepatomegaly were higher in JAK2V617F mutation positive polycythemia vera patients ($p=0,030$). Average platelet count at diagnosis in essential thrombocythemia patients with JAK2V617F mutation was lower, however, this difference was not statistically significant ($p=0,397$).

Conclusion: The discovery of JAK2V617F mutation provided new information about the molecular basis of BCR/ABL negative CMD. The presence of this mutation affects the clinical features of CMD. In our knowledge, the present study is the first to evaluate the frequency of JAK2V617F mutation on CMD patients in our region, and our results are in concordance with the literature. Further studies with large cohort will be necessitated to better elucidate the effect of JAK2V617F mutation on CMD and confirm these findings.

Key words: JAK2V617F mutation, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primer myelofibrosis, chronic myeloproliferative disorders.

GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMH) bir ya da birden fazla miyeloid hücre dizisinin proliferasyonu, nispeten normal bir olgunlaşmanın varlığı, çeşitli oranlarda akut lösemiye dönüşüm ve kemik iliğinde fibrozis ile karakterize hastalık tablolarıdır (1). KMH içinde kronik miyelositer lösemi (KML), patogeneğinde rol oynayan BCR/ABL füzyon gen pozitifliği ile diğerlerinden farklılık göstermektedir. Günümüzde BCR/ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda [polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozis (PM)] farklı birkaç değişik genetik mutasyonun etkisi olduğu bilinmektedir (2-4).

İnsanlarda tipik olarak serin, treonin ve tirozin rezidülerini fosforile eden 500'den fazla farklı kinaz vardır. Janus kinaz 2 (JAK2), 4 farklı stoplazmik tirozin kinazdan biridir (5-7). Birçok sinyal iletim yolunda, birden fazla JAK üyesi birlikte rol almaktadır, fakat bazı büyüme faktörlerinde, örneğin eritropoetin (EPO) ve trombopoetin (TPO) de sadece JAK2 rol oynamaktadır (8). JAK2 geni 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir genidir (9,10). JAK2V617F somatik mutasyonunda JAK2 geni psödokinaz (JH2) domaininin 617. pozisyonunda bulunan valin yerine fenilalanin değişimi olmaktadır (11). Oluşan bu mutasyon hematopoetik öncül hücrelerde büyüme faktörlerine karşı aşırı hassasiyete neden olmaktadır (12). 2005 yılında JAK2 ekson 14 mutasyonunun keşfedilmesi ile BCR/ABL negatif kronik MPH'ın patogeneğine ilişkin bilgiler artmış, hastaların takip ve tedavisinde ümit vaat eden gelişmeler olmuştur (13-17). PV hastalarının neredeyse tamamında, ET ve PM hastalarının ise yaklaşık yarısında JAK2V617F mutasyonu olduğu bilinmektedir (18). Bu bulgular sayesinde 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerinde JAK2V617F mutasyonu, PV ve PM için major, ET için ise minor kriter olarak yerini almıştır (1). JAK2 ekson 12, MPL (myeloproliferative leukemia viral oncogene), TET2 (ten-eleven translocation 2) ve ASXL1 (additional sex comb-like 1) mutasyonlarının KMH üzerine etkisi, JAK2V617F mutasyonu kadar aşikar değildir (19).

Çalışmamızda Orta Karadeniz Bölgesi'nde BCR/ABL negatif KMH'ında JAK2V617F mutasyonu sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla polistemia vera, esansiyel trombositoz ve primer miyelofibrozis olgularında JAK2V617F mutasyonu sıklığı ve klinik özelliklere etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2007 ile Mart 2010 tarihleri arasında başvuran tüm hastalardan BCR/ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı (2008 DSÖ kriterlerine göre) (1) alan ve JAK2V617F mutasyonu çalışılmış 52 hasta (28 polistemia vera, 21 esansiyel trombositoz ve 3 primer miyelofibrozis) dahil edildi. Veriler hastaların dosyalarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anındaki tam kan sayım değerleri, hepatomegali ve splenomegali varlığı değerlendirmeye alındı. Ayrıca hastaların trombotik ve hemorajik olay öyküsü incelendi. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların periferik kanından elde edilen DNA örneklerinde JAK2V617F mutasyon varlığı daha önce belirtilen yöntemler ile Real Time PCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılarak çalışılmıştır (20).

İstatistiksel Analiz:

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapıldı. Veriler değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart ile, frekans verileri ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Ölçümsel değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlar "t testi" kullanılarak gruplar arası ölçümler ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler "Mann-Whitney U" testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler SPSS

15 paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular:

Olgulara ait JAK2V617F mutasyonu tablo 1’de sunulmuştur. Değerlendirilmeye alınan 52 BCR/ABL negatif KMH tanısı olan olgunun 35’inde (%67,3) JAK2V617F mutasyonu tespit edilmiştir. Hastalar tanısına göre değerlendirildiğinde polistemia vera hastaların %85,7’sinde (24/28), esansiyel trombositoz hastaların %47,6’sında (10/21) ve primer miyelofibrozis hastaların %33,3’ünde (1/3) JAK2V617F mutasyonu olduğu saptanmıştır ($p=0,008$).

Hastalar JAK2V617F mutasyonu mevcudiyetine göre iki gruba ayrıldığında, tanı anındaki yaş, cinsiyet dağılımı, kan hemoglobin ve hematokrit değerleri, kan trombosit ve lökosit sayısı ile kanama ve tromboz oranları polistemia vera ve esansiyel trombositoz olgularında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Tablo 2’de polistemia vera, tablo 3’te esansiyel trombositoz ve tablo 4’te primer miyelofibrozis olgularının JAK2V617F mutasyonu mevcudiyetine göre klinik özellikleri ve tanı anındaki kan değerlerinin detaylı karşılaştırılması sunulmuştur. Splenomegali görülme oranı polistemia vera ve esansiyel trombositoz olgularında bu mutasyonun varlığına göre benzer oranda görülür iken ($p > 0,05$), hepatomegali görülme oranı polistemia vera olgularında daha yüksek idi ($p=0,030$).

Tartışma:

Bu çalışma Orta Karadeniz Bölge’sinde kronik miyeloproliferatif hastalık (KMH) olgularında JAK2V617F mutasyon sıklığının değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu mutasyonun görülme oranı polistemia vera (PV) olgularında %87 ile en yüksek iken esansiyel trombosit (ET) olgularında %48, primer miyelofibrozis (PM) olgularında ise %33’tür. Çalışmamızın sonuçları itibari ile literatür verileri ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür (18,21-23).

Hematopoetik kök hücrelerin kontrolsüz neoplastik proliferasyonu ile ortaya çıkan KMH, klonal kök hücre hastalıklarıdır. KMH

içinde polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibrozis (PM) ve kronik miyeloid lösemi (KML) ile daha nadir görülen kronik nötrofilik lösemi, hiper eozinofilik sendrom/kronik eozinofilik lösemi ve sistemik mast hücre hastalığı yer alır (1). KML hastalığı patogenezinin BCR/ABL onkogen ürünü olan disregüle tirozin kinazdan kaynaklandığının anlaşılması, genetik mutasyonların diğer KMH’ın patogenezinde rolünün olabileceğini düşündürmüştür. 2005 yılında 4 farklı çalışmada BCR/ABL negatif KMH olgularında JAK2V617F mutasyonun tespiti, bu olguların tanı kriterlerinde değişikliğe neden olmuştur. JAK2 enziminde oluşan bu mutasyon, steroid ve büyüme faktörlerine aşırı duyarlılığı artırmaktadır. Bu nedenle KMH hastalarında JAK2 inhibitörleri bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Bu tedavi yöntemlerinin KMH üzerine etkinliği günümüzde faz I/II aşamasındadır (24).

Tablo 1: Kronik miyeloproliferatif hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve JAK2V617F mutasyonu sonuçları

	n	E/K	Yaş (yıl)	JAK2V617F pozitifliği
Polisitemia vera	28	15/13	51,6± 11,8	24 (%85,7)
Esansiyel trombositoz	21	12/9	55,9± 11,3	10 (%47,6)
Primer miyelofibrozis	3	3/0	62,3± 13,7	1 (%33,3)

E:Erkek, K: Kadın

Birçok hücre, intraselüler sinyal iletiminde fosfotransfer kinaz kaskadını kullanmaktadır (5). İnsanlarda tipik olarak serin, treonin ve tirozin rezidülerini fosforile eden 500’den fazla farklı kinaz vardır. Janus Kinazlar (JAKs) ise sitokinler, interferonlar ve büyüme faktörleri için sinyal iletiminde kritik role sahip olan non-reseptör tirozin kinazlardır (6,7). JAKs esas olarak sitokin reseptörlerinin membran proksimal bölgesi ile ilişkilidir, tirozin kalıntıları üzerine ligand-induced reseptör agregasyonun otofosforilasyonu ile aktive olur. Aktive JAKs, STAT’ları (sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü) fosforile ederek aktive eder (6,7). Aberrant tirozin kinaz sinyal iletimi lökojenik olabilmektedir ve JAK/STAT sinyallerinin hematolojik

malig nitelerde arttığını gösterir birçok kanıt vardır (2,25).

Tablo 2: Polistemia vera hastalarında JAK2V617F mutasyonuna göre olguların genel özelliklerinin sunumu

	Pozitif	Negatif	p
JAK2V617F mutasyonu [n (%)]	24 (87)	4 (13)	
Hemoglobin (g/dL)	17,3±2,3	17,8 ±0,8	0,731
Hematokrit (%)	53,1±8,2	50,7±1,3	0,411
Trombosit sayısı (K/mm ³)	545.000	233.000	0,396
Lökosit sayısı (K/mm ³)	14.000	7.365	0,358
Kanama görülme oranı [n (%)]	12 (25)	0 (0)	0,259
Tromboz görülme oranı [n (%)]	1 (4)	0 (0)	0,678
Hepatomegali görülme oranı [n (%)]	14 (58)	0 (0)	0,030
Splenomegali görülme oranı [n (%)]	14 (58)	2 (50)	0,735

Memelilerde 4 farklı JAK vardır. Bunlar JAK1, JAK 2, JAK 3 ve Trozin Kinaz 2 (Tyk 2) dir (6). Sinyal iletim yollarında birden fazla JAK üyesi birlikte rol alabilmektedir, fakat bazı büyüme faktörlerinde, örneğin eritropoetin (EPO) ve trombopoetin (TPO), sadece JAK2 rol oynamaktadır (8). Bu nedenle JAK2, kan hücrelerinin çoğalmasında diğer JAK üyelerinden daha önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. JAK1 sıklıkla diğer JAK üyeleri ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin sinyal iletiminde, JAK3 IL-2 aracılı immün fonksiyonda major rol oynar (26). Tyk2 ise IL12 ve IL23 gibi sitokinlerin sinyal iletiminde JAK2 ve JAK3 ile birlikte rol oynar (26).

JAK2 enzim geni, 9. kromozomun kısa kolunda yer alır (9). JAK2 geni, Jh1 (kinaz domain) ve aktif kinaz domainini regüle eden Jh 2'den (Psödokinaz domain) oluşur (27). JAK2V617F mutasyonunda, JAK2 geni ekson 14'de yer alan psödokinaz domaini 617. pozisyonundaki valin yerine fenilalanin somatik tek nokta mutasyonu olmaktadır (17,28). Buna bağlı olarak JAK2 enziminin aktif parçası olan kinaz domain kısmında psödokinaz domaine bağlı oluşması gereken negatif regülasyon bozulur (29). Kontrolsüz JAK2 aktivasyonu,

bir çok büyüme faktörü ve sitokin duyarlılığında artışa neden olur. Bu aktivasyonun KMH patofizyolojisinde major rol oynar (13). JAK2V617F mutasyonu, KMH ile ilişkili olduğu bilinen ve kontrolsüz JAK2 aktivasyonuna neden olan en yaygın mutasyon olmasına rağmen diğer mutasyonlarında (MPL ve JAK2 ekzon 12 mutasyonu gibi) JAK2 enziminde kontrolsüz aktivasyona neden olabilmektedir (8). Somatik olarak oluşan JAK2V617F mutasyonu nesilden nesile aktarılamaz. PV hastalarında sıklıkla iki alel gende bu mutasyon görülmekte olup, ET ve PM'de iki alel gende de bu mutasyonun görülmesi nadirdir (30).

Tablo 3: Esansiyel trombositoz hastalarında JAK2V617F mutasyonuna göre olguların genel özelliklerinin sunumu

	Pozitif	Negatif	p
JAK2V617F mutasyonu [n (%)]	10 (48)	11 (52)	
Hemoglobin (g/dL)	14,5±1,9	13,9±1,9	0,524
Hematokrit (%)	43,1±5,7	40,5±5,3	0,455
Trombosit sayısı (K/mm ³)	804.000	1.330.000	0,397
Lökosit sayısı (K/mm ³)	11.000	10.600	0,455
Kanama görülme oranı [n (%)]	3 (30)	5 (45)	0,582
Tromboz görülme oranı [n (%)]	2 (20)	1 (9)	0,413
Hepatomegali görülme oranı [n (%)]	6 (60)	4 (36)	0,178
Splenomegali görülme oranı [n (%)]	5 (50)	5 (45)	0,653

JAK2V617F mutasyonu BCR/ABL negatif klasik KMH olgularının çoğunluğunda görülmektedir. PV olgularının %90-95'inde, ET ve PM olgularının yaklaşık %50'sinde bu mutasyon gösterilmiştir (18). Fakat bu mutasyon KMH'a spesifik değildir; ring sideroblastlı refrakter anemili bireylerin %20-50'sinde, primer AML yada miyeloid displastik sendromlu hastaların %5'inden azında bu mutasyon görülmektedir (31,32). JAK2V617F mutasyonu ET ve PM olgularında yüksek tanı yaşı, yüksek hemoglobin düzeyi ve yüksek lökosit sayısı ile, ayrıca ET hastalarında düşük platelet sayısı ile ilişkili bulunmuştur (30). Benzer şekilde, mutasyonun varlığı polistemia vera ve PM hastalarında kaşıntıya eğilimi artırmaktadır (33,34).

Tablo 4: Primer miyelofibrozis hastalarının tanı anındaki demografik özellikleri

	1. hasta	2. hasta	3. hasta
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek
Yaş (yıl)	50	77	60
Hemoglobin (g/dL)	7,6	9,2	8,4
Hematokrit (%)	25	29,2	25,6
Lökosit sayısı (K/mm ³)	4.600	4.200	5.700
Hepatomegali	-	+	+
Splenomegali	+	+	+
Kan transfüzyon ihtiyacı	+	+	+
JAK2V617F mutasyonu	-	-	+

JAK2V617F mutasyonunun KMH üzerine etkisi, 2005 yılında bu mutasyonun KMH olgularında varlığının tespit edildiği 4 farklı çalışma ile gündeme gelmiştir (13,15-17). PV olgularında %90-95 oranında JAK2V617F mutasyonu görülmesi, bu verinin 2008 DSÖ kriterlerinde bu hastalığın 2 major kriterinden biri olarak yer almasını sağlamıştır (1). Bu mutasyonun negatif olduğu PV olgularının çoğunda, bir diğer JAK2 domaini olan ekzon 12'de mutasyonun (JAK2K539L) olduğu tespit edilmiştir (35,36). Bu verilerden yola çıkarak PV hastalarının neredeyse tamamında JAK2 mutasyonu vardır (35,37). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PV olgularının %86'sında JAK2V617F mutasyonu pozitif olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde rutin olarak değerlendirilemediği için, JAK2V617F mutasyonu negatif olan 4 olguda JAK2K539L mutasyonu etkisi değerlendirilememiştir.

PV hastalarında JAK2V617F mutasyonu olan olgularda tanı anında yüksek lökosit ve hematokrit değerleri (33) ve yüksek oranda splenomegali (38) bildirilmiştir. JAK2 bloker tedavinin KMH'ında splenomegalide dramatik bir düzelmeye neden olması, mutasyonun splenomegali ile ilişkisini desteklemektedir (39). Bizim çalışmamızda bu değerler bu mutasyonun olduğu olgularda yüksek oranda görülmesine rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda PV hastalarında hepatomegali görülme oranı JAK2V617F mutasyonu olan olgularda daha yüksek idi (görüne oranı %58, p=0.030). Bizim

bildiğimiz kadarı ile bu çalışma PV olgularında JAK2V617F mutasyonu ile hepatomegali görülme oranı arasında ilişkinin görüldüğü ilk çalışmadır.

ET olgularında beklenen JAK2V617F mutasyon sıklığı yaklaşık % 40-60'tır (21,40). JAK2V617F mutasyonu negatif ET hastalarında daha az oranlarda da olsa MPL ve TET2 mutasyonları olduğu tespit edilmiştir (41). Geniş olgu serilerini içeren Campbell ve ark. (42) 776 ET hastasının %53'ünde, Carabbio ve ark. (43) ET tanısı alan 867 hastanın %57'sinde, Karkucak ve ark. (21) ise ülkemizde yaptıkları çalışmalarında 78 ET hastasının %42'sinde bu mutasyonun varlığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu veriler ile paralel olarak 21 ET olgusunun 10'unda (%48) JAK2V617F mutasyonu olduğu görülmüştür.

ET hastalarında JAK2V617F mutasyonunun klinik özelliklere etkisinin araştırıldığı Antonioli ve ark. (44) bu mutasyon varlığının tanı anında hemoglobin ve lökosit seviyelerinin daha yüksek olması ve lösemik dönüşüm hızının artışı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Toyama ve ark. (45) çalışmalarında ET hastalarında bu mutasyon varlığı ile yüksek lökosit sayısı ve tromboz görülme oranında artış ile anlamlı ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. 106 ET hastasında yapılan bir başka çalışmada ise bu mutasyon varlığının artmış hematokrit, artmış lökosit ve düşük platelet sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (46). Çalışmamızda ET olgularında bu mutasyonun olduğu olgularda tanı anında daha yüksek lökosit ve hematokrit seviyeleri ve daha düşük trombosit sayısı tespit edildi, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum olgu sayısının az olması nedeni ile olabilir.

KMH içinde en nadir görülen PM olup patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. PM bilinmeyen bir etyolojiye sahip multipotent, hematopoetik progenitör hücrenin klonal bozukluğudur (22). PM olgularında JAK2V617F mutasyonu gibi spesifik moleküler lezyonların tespiti, bu olgularda tanı, tedavi ve prognoz için önemlidir (22). Son yıllarda PM hastalarında JAK2 inhibitörleri (CEP 701) ile tedavi üzerine faz II aşamasında çalışmalar yapılmaktadır (47). PM hastalarında JAK2V617F mutasyonu sıklığı,

PV hastalarında beklenen değerden düşük olmasına rağmen, olguların yaklaşık %50'sinde mutasyon görülmektedir. PMF tanısı alan hastalarda Barosi ve ark. (34) 304 hastanın %63,4'ünde, Lieu ve ark. (48) 6 hastanın %33'ünde, Levine ve ark. (49) ise PM hastaların %39'unda JAK2V617F mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, olgu sayısının az olmasına rağmen %33 oranında JAK2V617F mutasyonu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak JAK2V617F mutasyonu BCR/ABL negatif KMH olgularında farklı bir bakış açısı getirmiş ve tanı kriterlerinde kabul edilir bir faktör olarak yer almıştır. Bizim çalışmamızda ulaşılan veriler göstermektedir ki bu mutasyonun görülme oranı bölgemizde KMH nedenli takip edilen hastalarda literatür ile uyumludur. Çalışmamızda olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu mutasyonun KMH ile ilişkisinin daha yüksek olgu sayılı çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar:

1. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol* 2010;91:174-9.
2. Levine RL, Pardunani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007;7:673-83.
3. Bernard OA, Delhommeau F, Fontenay M, Vainchenker W. [Mutations in TET2 in myeloid cancers]. *Med Sci (Paris)* 2009;25:785-8.
4. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2009;23:2183-6.
5. Constantinescu SN. A new era for small molecule screening: from new targets, such as JAK2 V617F, to complex cellular screens. *J Cell Mol Med* 2009;13:212-214.
6. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 2004;5:253-8.
7. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007;282:20059-63.
8. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:636-42.
9. Kristensen DM, Kalisz M, Nielsen JH. Cytokine signalling in embryonic stem cells. *APMIS* 2005;113:756-72.
10. Mahfouz RA, Hoteit R, Salem Z, et al. JAK2 V617F gene mutation in the laboratory work-up of myeloproliferative disorders: experience of a major referral center in Lebanon. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15:263-5.
11. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *Br J Haematol* 2013;160:70-9.
12. Anand S, Stedham F, Beer P, et al. Effects of the JAK2 mutation on the hematopoietic stem and progenitor compartment in human myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:177-81.
13. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
14. Pikman Y, Levine RL. Advances in the molecular characterization of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. *Curr Opin Oncol* 2007;19:628-34.
15. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
17. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
18. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
19. Tefferi A. Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices. *Leuk Lymphoma* 2010;51:576-82.
20. Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
21. Karkucak M, Yakut T, Ozkocaman V, et al. Evaluation of the JAK2-V617F gene mutation in Turkish patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Mol Biol Rep* 2012;39:8663-7.
22. Stein BL, Moliterno AR. Primary myelofibrosis and the myeloproliferative neoplasms: the role of individual variation. *JAMA* 2010;303:2513-8.
23. Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, et al. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;49:170-6.
24. Hitoshi Y, Lin N, Payan DG, Markovtsov V. The current status and the future of JAK2 inhibitors for the treatment of myeloproliferative diseases. *Int J Hematol* 2010;91:189-200.
25. Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich SH, Chan G, O'Shea JJ. Therapeutic targeting of Janus kinases. *Immunol Rev* 2008;223:132-42.
26. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in

- hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:385-93.
27. Wan S, Coveney PV. Regulation of JAK2 Activation by Janus Homology 2: Evidence from Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Inf Model* 2012;52:2992-3000.
 28. Zhao R, Xing S, Li Z, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-92.
 29. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;112:2190-8.
 30. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299-307.
 31. Renneville A, Quesnel B, Charpentier A, et al. High occurrence of JAK2 V617 mutation in refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Leukemia* 2006;20:2067-70.
 32. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2008;93:34-40.
 33. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21:1952-9.
 34. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030-6.
 35. Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfida A, Di Gennaro L. Polycythemia vera. *Intern Emerg Med* 2010;5:375-84.
 36. Lakey MA, Pardanani A, Hoyer JD, et al. Bone marrow morphologic features in polycythemia vera with JAK2 exon 12 mutations. *Am J Clin Pathol* 2010;133:942-8.
 37. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
 38. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840-6.
 39. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-27.
 40. De Stefano V, Rossi E, Za T, et al. JAK2 V617F mutational frequency in essential thrombocythemia associated with splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Am J Hematol* 2011;86:526-8.
 41. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:621-8.
 42. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.
 43. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2009;37:1016-21.
 44. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005;19:1847-9.
 45. Toyama K, Karasawa M, Yamane A, et al. JAK2-V617F mutation analysis of granulocytes and platelets from patients with chronic myeloproliferative disorders: advantage of studying platelets. *Br J Haematol* 2007;139:64-9.
 46. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R, et al. Is the absence of JAK2 mutation a risk factor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus* 2010;8:21-7.
 47. Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood* 2010;115:1131-6.
 48. Lieu CH, Wu HS, Hon YC, et al. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J* 2008;38:422-6.
 49. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006;107:4139-41.