



[haematologica reports]
2006;2(6):3-5

MARIO CAZZOLA

Clinica Ematologica, Università
degli Studi di Pavia ed IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Recenti acquisizioni biologiche nelle malattie mieloproliferative croniche

Le malattie mieloproliferative croniche comprendono la leucemia mieloide cronica, la policitemia vera, la trombocitemia essenziale e la mielofibrosi idiopatica cronica, oltre a condizioni più rare quali la sindrome ipereosinofila. Mentre la base molecolare della leucemia mieloide cronica Philadelphia-positiva è nota da tempo (formazione del cromosoma Philadelphia, ovvero della traslocazione 9;22, e generazione del gene di fusione *BCR-ABL*), poco si sapeva fino ad un anno fa circa le altre condizioni morbose, che vengono complessivamente definite *malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative*. Questa mancanza di conoscenza circa la patogenesi ha comportato scarsa accuratezza diagnostica, incertezza circa la definizione prognostica ed impiego di approcci terapeutici non mirati. Per contro, la definizione della base molecolare della leucemia mieloide cronica ha consentito di sviluppare sia metodi diagnostici sofisticati sia farmaci molecolari specifici, quali l'imatinib mesilato. L'identificazione dei meccanismi molecolari che sono alla base della policitemia vera, della trombocitemia essenziale e della mielofibrosi con metaplasia mieloide potrebbe consentire di sviluppare anche per questi pazienti metodi diagnostici più attendibili, strumenti più accurati per la definizione del rischio individuale ed, in prospettiva, anche strumenti terapeutici più efficaci.

Partendo da un'anomalia cromosomica (disomia uniparentale del cromosoma 9p), da noi riscontrata in circa un terzo dei pazienti con policitemia vera, insieme ai colleghi dell'Ematologia Sperimentale di Basilea abbiamo studiato e ristretto la regione cromosomica di perdita di eterozigotità, identificando un gene candidato: il gene *JAK2*, che codifica per una proteina importante per la trasduzione del segnale indotto dai fattori di crescita emopoietici.¹ La proteina Jak2, della famiglia delle *Janus kinases*, fosforila diverse molecole citoplasmatiche, soprattutto i cosiddetti STAT (*signal transducers and activa-*

tors of transcription).² Abbiamo sequenziato il gene *JAK2* in diversi pazienti con malattia mieloproliferativa cronica, ed abbiamo individuato in una parte dei casi un'unica mutazione somatica, la mutazione *JAK2* (V617F), presente nelle cosiddette cellule mieloidi (linea eritroide, linea granulocitaria-macrofagica, linea megacariocitaria) allo stato eterozigote o omozigote. Studi su modelli cellulari hanno rivelato che questa è una *gain-of-function mutation*, in quanto la proteina Jak2 mutata viene inattivata in minor misura e quindi trasduce più efficientemente il segnale indotto dal legame dei fattori di crescita ai loro specifici recettori, con una minor apoptosi delle cellule emopoietiche.

Nella primavera 2005, in un arco di poche settimane, ben quattro studi hanno documentato la presenza della mutazione *JAK2* (V617F) nella maggior parte dei pazienti con malattia mieloproliferativa cronica Philadelphia-negativa.^{1,3-5}

Usando metodi basati su PCR allele-specifica, la frequenza della mutazione *JAK2* (V617F) è pari al 85-90% nella policitemia vera, superiore al 50% nella trombocitemia essenziale ed intorno al 50% nella mielofibrosi.⁶ La stragrande maggioranza dei pazienti con policitemia vera sono quindi positivi per *JAK2* (V617F), e questa mutazione deve quindi ritenersi un marker specifico di policitemia vera in un paziente con eritrocitosi,⁷ così come deve per altro ritenersi un marker specifico di trombocitemia essenziale in un paziente con isolata trombocitosi. Va tuttavia tenuto presente che esiste un 10-15% di pazienti che hanno un fenotipo clinico di policitemia vera, ma non presentano la mutazione *JAK2* (V617F).

Uno studio recente spiega perché la mutazione insorge spontaneamente in una cellula staminale emopoietica multipotente, ma comporta unicamente malattie mieloproliferative e si manifesta solo nella progenie mieloide (linea eritroide, linea granulocitaria-macrofagica, linea megacariocitaria).⁸ La proteina Jak2 gioca un

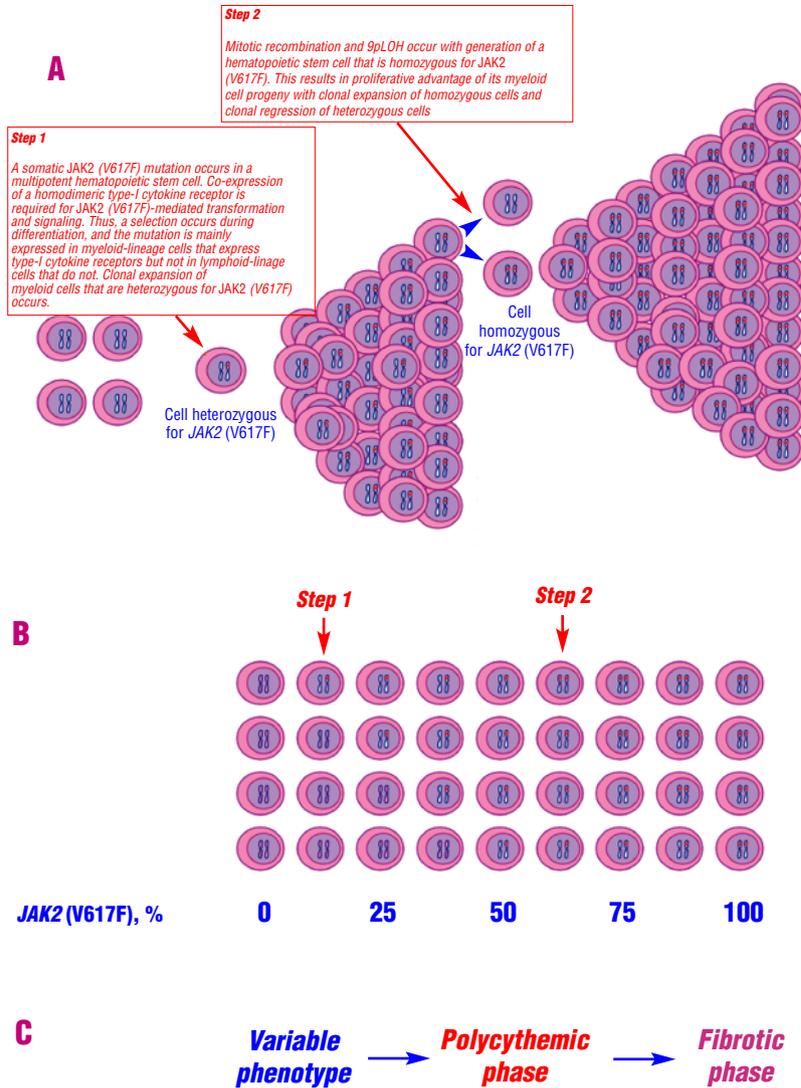


Figure 1. A. Modello multifasico di patogenesi molecolare delle malattie mieloproliferative croniche basato sulla seguente successione: a) primo evento: mutazione somatica spontanea JAK2 (V617F) e proliferazione clonale di una cellula emopoietica eterozigote; b) secondo evento: ricombinazione mitotica in una cellula emopoietica eterozigote per JAK2 (V617F), perdita di eterozigotità del cromosoma 9p ed espansione di un clone di cellule omozigoti per JAK2 (V617F). B. Rapporto fra espansione clonale multifasica e percentuale di alleli JAK2 (V617F) nei granulociti circolanti. C. ipotetico rapporto fra percentuale di alleli mutati e fenotipo clinico. *Tratto da: Cazzola M, Passamonti F. Not just clonal expansion of hematopoietic cells, but also activation of their progeny in the pathogenesis of myeloproliferative disorders. Haematologica 2006;91:159.*

ruolo cruciale nella trasduzione del segnale dei recettori di fattori di crescita che vengono definiti di tipo I o omodimerici, quali il recettore dell'eritropoietina, del G-CSF e della trombopoietina.² Tali recettori sono espressi solo sulle cellule mieloidi e sono un'impalcatura necessaria affinché la proteina Jak2 mutata trasduca più efficientemente il segnale indotto dal legame dei fattori di crescita ai loro specifici recettori e riduca quindi l'apoptosi delle cellule emopoietiche. Dal momento che le cellule linfoidi non

hanno tali recettori, non vanno incontro ad espansione clonale.

Un modello multistep della proliferazione mieloidale clonale indotta da JAK2 (V617F) è riportato nella Figura 1. La mutazione comporta un guadagno di funzione, ma anche una perdita di controllo della produzione cellulare.⁹ Comporta inoltre attivazione delle cellule ematiche mature, e tale attivazione appare rilevante per le manifestazioni cliniche delle malattie mieloproliferative croniche.¹⁰

Bibliografia

1. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
2. Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Blood* 2005;105:4187-90.
3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
4. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, 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.
5. 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;434:1144-8.
6. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Della Porta MG, Boveri E, Pascutto C, et al. Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation and constitutive mobilization of CD34-positive cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. *Blood* 2005.
7. James C, Delhommeau F, Marzac C, Teyssandier I, Couedic JP, Giraudier S, et al. Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis. *Leukemia* 2006;20:350-3.
8. Lu X, Levine R, Tong W, Wernig G, Pikman Y, Zarnegar S, et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;[Epub ahead of print].
9. Cazzola M, Skoda R. Gain of function, loss of control - a molecular basis for chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2005;90:871-4.
10. Cazzola M, Passamonti F. Not just clonal expansion of hematopoietic cells, but also activation of their progeny in the pathogenesis of myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2006;91:159.