

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

# **Nachweis bzw. Ausschluß einer somatischen Mutation in Exons 12 bis 14 (V617F) des JAK2-Gens (MIM ID #147796) bei Verdacht auf eine klonale chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPD; MIM ID #254450 / #263300 / #187950)**

Im Jahre 2005 beschrieben mehrere Arbeitsgruppen einen somatischen, d. h. erworbenen Guanin-zu-Thymin-Austausch an Nukleotid-position 1849 in Exon 14 des *JAK2*-Gens, das auf Chromosom 9p24 lokalisiert ist. Die Folge ist eine Substitution der Aminosäure 617, Valin, durch Phenylalanin (p.Val617Phe oder V617F). Das *JAK2*-Gen kodiert für die JAK2-Nicht-rezeptor-Tyrosinkinase, welche u. a. über den JAK-STAT-Signalweg den Zellumsatz beeinflusst. Folge der V617F-Mutation ist eine konstitutive JAK2-Aktivierung und damit eine verstärkte, Zytokin-unabhängige Zellproliferation.

Die V617F-Substitution wird bei etwa 80-95 % aller Patienten mit einer Polycythämia vera (PV), bei ca. 25-55 % der Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie (ET) und bei rund 40-65 % der Patienten mit einer idiopathischen/primären Osteomyelofibrose (CIMF/PMF) detektiert. Eine recht hohe Inzidenz findet sich auch bei den nicht klassifizierbaren chronischen myeloproliferativen Syndromen mit etwa 20-25 %. Bei der Philadelphia-Chromosom-negativen CML, der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) und der akuten Megakaryoblasten-Leukämie läßt sich die Mutation ebenfalls – allerdings in geringerer Frequenz – nachweisen. Die Häufigkeit homozygoter (zwei mutierte Allele)/hemizygoter (ein mutiertes und ein deletiertes Allel) Merkmalsträger (Anteil des mutierten Allels > 50 %) und heterozygoter Merkmalsträger (Anteil des mutierten Allels < 50 %) ist für die einzelnen Entitäten unterschiedlich. So wird die Mutation bei der PV und CIMF häufiger in homozygoter/hemizygoter Form gefunden als bei der ET.

Patienten mit einer JAK2-V617F-positiven ET haben ein nahezu doppelt so hohes Risiko einer Thrombose (OR = 1,83-1,92) sowohl in den venösen (OR = 2,49) als auch in den arteriellen Gefäßen (OR = 1,77) und ein sehr hohes Risiko des Übergangs der ET in eine PV (OR = 7,67). Individuen mit einer JAK2-V617F-positiven idiopathischen Osteomyelofibrose weisen wahrscheinlich ebenfalls ein erhöhtes Thrombose-Risiko auf (OR = 1,76; Lussana et al. 2009. *Thromb. Res.* 124: 409-417).

Die PV und die ET sind auch die häufigste Ursache einer Viszeralvenen-Thrombose. Dementsprechend wird die JAK2-V617F-Mutation bei etwa 9-45 % der Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom (BCS), in 5-34 % der Fälle einer Portalvenen-Thrombose (PVT) und in rund 40 % der Individuen mit einer idiopathischen Portal-, Milz- und Mesenterialvenen-Thrombose (PSMVT) gefunden.

**Nach gegenwärtigem Kenntnisstand sollte die Untersuchung auf eine somatische JAK2-V617F-Mutation bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf eine chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPD) durchgeführt werden, z. B. im Falle einer unklaren Polyglobulie. Auch eine Viszeralvenen-Thrombose ist mittlerweile auf Grund der hohen Zahl JAK2-V617F-positiver Fälle eine Indikation für einen Mutationsanalyse, die laut Literatur-Empfehlungen routinemäßig vor einer Knochenmarksuntersuchung durchgeführt werden sollte.** Der Nachweis der V617F-Mutation ist beweisend für eine CMPD, kann bei der Klassifikation eine wesentliche Hilfestellung leisten, dient als Prognoseparameter und kann als molekularer Verlaufparameter zur Beurteilung des Therapie-Ansprechens und zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung eingesetzt werden.

**In JAK2-V617F-negativen Patienten wurden weitere "gain-of-function"-Mutationen in Exon 12 des *JAK2*-Gens identifiziert, die zu einer isolierten Erythrozytose führen (Scott et al. 2007. *N. Engl. J. Med.* 356: 459-468). Die Betroffenen waren jünger als die JAK2-V617F-positiven Polycythämia vera-Patienten (52 vs. 58 Jahre) und wiesen signifikant höhere Hämoglobinspiegel sowie niedrigere Leukozyten- und Thrombozyten-Zahlen auf. Die Knochenmarksbiopsie zeigte eine charakteristische erythroide Hyperplasie, während die Zellen der Granulo-, Mono- und Thrombopoese morphologisch unauffällig waren.** Ma et al. beschrieben 2011 (*Diagn. Mol. Pathol.* 20: 34-39) weitere Alterationen in Exons 13 und 14 als Ursache der myeloproliferativen Erkrankung.

**Material:** 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** Zur Detektion der c.1849G>T-Substitution wird eine Allel-spezifische PCR verwendet (Jones et al. 2005. *Blood* 106: 2162-2168). Die entstandenen PCR-Produkte werden mittels einer Fragmentanalyse auf einem DNA-Sequenzer quantifiziert. Läßt sich die V617F-Substitution nicht nachweisen, werden anschließend die Exons 12-14 des *JAK2*-Gens amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen