JAK2 Mutasyonları ve Patofizyolojisi

Doç Dr. A. Selim Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

İlk defa 1951 yılında William Damashek'in köken olarak ortak özellikleri olduğu konusunda dikkat çektiği miyeloproliferatif hastalıklar(1) günümüzde Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7 farklı kronik miyeloproliferatif hastalık tablosu olarak sınıflandırılmaktadır(2). Bu hastalıkların ortak yanları, Damashek'in de yazısında vurguladığı bir veya birden çok miyeloid hücre dizisinin proliferasyonu, nisbeten normal bir olgunlaşmanın varlığı, hepatosplenomegalinin görülmesi, çeşitli oranlarda akut lösemiye dönüşüm ve kemik iliğinde fibrozis gelişimi özelliklerini taşımalarıdır. Bu hastalıkların üçü olan kronik miyeloid lösemi, sistemik mastositoz ve hipereozinofilik sendromun ortaya çıkış nedenleri moleküler olarak geçen yıllar içinde aydınlatılmıştır(3,4,5). Ancak üç önemli hastalık tablosu olan polisitemia vera (PV), idyopatik miyelofibroz (IMF) ve esansiyel trombositemi için yakın bir zamana kadar moleküler bir açıklama yapmak mümkün olmamıştır.

1993 yılında Finlandiya'da nadir olarak karşılaşılan ailesel miyeloproliferatif hastalıklardan familyal eritrositozu olan bir aile bildirilmiştir ve burada moleküler neden olarak eritropoietin (EPO) reseptörünün trunkasyonu gösterilmiştir(6). Prchal ve arkadaşları von Hippel-Lindau proteininde mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan izole eritrositozla seyreden Orta Avrupa'lı vakalar tanımlamışlardır(7). Diğer bir familyal miyeloproliferatif hastalık ise trombopoietin (TPO) geninde oluşan mutasyonlar sonucu gelişen familyal trombositoz tablosudur(8) . Bütun bu bulgular kronik miyeloproliferatif hastalıkların ortaya çıkış nedenlerinin sitokin-büyüme faktörü sinyal iletisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

30 yıl kadar önce Prchal ve ark. eritropoietin yokluğunda endojen eritroid koloni oluşumunu tanımlamışlardır(9). Daha sonra oluşan bu kolonilerin çeşitli büyüme faktörlerine proliferasyon artışı ile kendisini gösteren bir yanıt verdikleri gösterilmiştir(10).

EPO, TPO veya granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) reseptörlerine bağlandıkları zaman benzer sinyal ileti sistemlerini aktive ederler. Janus kinaz 2 (JAK2) fosfoinozitol-3 kinazı, Ras'ı, MAP kinazı ve transkripsiyonu aktive eden STAT proteinlerini aktive eder(11). Son 10 yıl içinde aktive olan bu yollara ait konstitütif aktivasyon PV ve ET'li hastalarda gösterilmiştir(12). Konstitütif aktivasyon hücre proliferasyonuna ve apoptozun disregüle olmasına yol açar. Bu bilgiler, miyeloproliferatif hastalıklarda büyüme faktörlerinin başlattığı sinyal iletisinin bozulduğunu destekler niteliktedir.

2005 yılında dört farklı çalışma grubu birbirinden bağımsız olarak JAK2 kinazında 617. pozisyonda valin-fenilalanin (V617F) somatik tek nokta mutasyonunu göstermişlerdir(13,14,15,16). Bu mutasyon kronik akiz miyeloproliferatif hastalıklarda yaygın olarak görülen bir mutasyondur. JAK2V617F mutasyonu PV'lı hastaların hemen nerdeyse tamamının miyeloid seri hücrelerinin bir kısmında bulunur ve IMF'li ve ET'li hastaların yaklaşık yarısı bu mutasyonu taşırlar.

Normal JAK2 kinazı, aminoterminal FERM ("family of 4.1-Ezrin-Radixin-Moesin") bölgesi aracığı ile EPO, TPO ve GCSF sitokin reseptörleri ile ilişki içinde olur. JH1 bölgesi olarak adlandırılan kinaz bölümü proteinin karboksil terminusunda yer alır. Bu bölüm katalitik olarak inaktif olan

JH2 psödokinaz bölümüne komşuluk gösterir. JH2 bazal JAK aktivitesinin inaktivasyonu için önemlidir. Fakat bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. V617 psödokinaz JH2 içinde yer alır. JH2 ünitesi JH1 için düzenleyici bir alt ünite olarak çalışır ve mutasyona bağlı olarak gelişen bu alt ünitedeki fonksiyon kaybı miyeloprolifertif hastalıkların gelişiminden sorumludur (10).

EPO reseptörü taşıyan ve faktöre bağımlı olan ve mutasyonlu ve mutasyonsuz JAK2 içeren hücre dizilerinde JAK2 mutasyonunun hastalıkla ilgisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Mutasyonsuz JAK2 taşıyan hücrelerde konstitütif JAK2 aktivasyonu görülmemiş, JAK2 mutasyonu taşıyanlarda ise spontan ve konstitüf aktivasyon gözlenmiştir(15). Sinyal ileti yolunda daha aşağılarda olan STAT5 de EPO yokluğunda normalde inaktif kalırken, mutasyon içeren hücrelerde EPO yokluğunda aşırı aktivasyon gösterir. Ayrıca EPO, TPO veya GCSF gibi spesifik reseptörleri taşıyan hücrelerde mutant kinaz mevcutsa belirgin kinaz aktivasyonu görülmüştür. Interlökin 3 reseptörü taşıyan ve mutant kinaz içeren hücrelerde ise bu aktivasyon saptanmamıştır(17).

Yapılan bir çalışmada, mutasyon içermeyen JAK2 ile transfekte edilmiş hematopoietik kök hücreleri letal olarak ışınlanmış farelere nakledildiğinde normal eritropoiez gözlenmiştir. Buna karşın mutasyon taşıyan JAK2 ile yapılan nakilde konstitütif olarak tirozin fosforillenmesine yol açarak sitokinlere karşı aşırı hassasiyet gelişmiş ve sonuçta belirgin eritrositoz ortaya çıkmıştır(15). Bu çalışma JAK2V617F mutasyonunun patofizyolojik olarak miyeloproliferatif hastalığa yol açabileceğini destekler nitelikteki en belirgin çalışmadır.

Daha yeni olarak JAK2V617F mutasyonu olmayan PV ve idiopatik eritrositozlu hastaların bazılarında JAK2 geninin 12. eksonunda başka mutasyonlar da gösterilmiştir(18).

Klinik olarak miyeloproliferatif hastalığı olan kişilerin JAK2V617F mutasyonunu taşımalarının hastalığın prognozu açısından önemi ortaya çıkmıştır. Mutasyonu taşıyan ET ve IMF hastalarında komplikasyon gelişme oranı mutasyonu taşımayan %50lik populasyona göre daha fazla olduğu bildirilmekle(19) beraber bunun aleyhinde de fikirler vardır(13).

Kantitatif PCR yöntemi ile yapılan çalışmalarda PVlı hastaların üçte birinde hücre başına bir mutant alelden fazla mutant alel sayısı düştüğü gösterilmiştir. Bu mutasyon nesilden nesile aktarılmadığı için ve somatik hematopoietik bir kök hücrede ortaya çıktığı için başlangıçta bu durumun varlığı kafa karıştırıcı olsa da mitotik rekombinasyonun buna yol açtığı düşünülmektedir. Her iki alellerinde de mutasyon taşıyan bu hücrelerin tek mutasyon taşıyanlara göre daha fazla bir proliferatif avantaja sahip oldukları ve diğer kök hücrelere göre daha baskın hale geçtikleri söylenebilir(20). Ancak ET ve IMFde iki mutant alelin birlikte görülmesi nadirdir. Bunun neden olduğu günümüze kadar açıklığa kavuşmamıştır. Yanıtlanamayan başka sorulardan biri bu tek mutasyonun üç farklı klinik tabloyla seyreden miyeloproliferatif hastalıklara nasıl yol açtığıdır. Ayrıca klonal gelişime neden olan başka bir bozukluğa ek olarak bu klonal hücrelerde JAK2V617F mutasyonunun daha sonra gelişip bu hücrelere ek bir büyüme avantajı sağladığını destekleyen bulgular da vardır(10). Klonaliteye yol açabilecek bu ilk olayın PV, IMF ve ET'de değişik olması ve daha sonra her üç tabloda da JAK2V617F mutasyonun eklenmesi farklı klinik tabloları açıklayabilir.

Kaynaklar:

1. Damashek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951;6: 372–375.
2. Michiels JJ, De RH, Berneman Z, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2006;32:307–340.
3. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96: 3343–3356.
4. Tefferi A, Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. Current Opinion in Hematology. 2004;11: 64.
5. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy, Best Practice & Research. Clinical Haematology. 2006;19: 535–569.
6. De La Chapelle A, Traeskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.1993; 90: 4495-4499.
7. Kralovics R, Prchal JT. Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia. American Journal of Hematology .2001;68:115–121.
8. Ding J, Komatsu H, Wakita A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood. 2004;103: 4198–4200.

9. Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. The New England Journal of Medicine. 1974;290:1382.

10. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and muatation of JAK2: Damashek's 54 year old speculation comes of age. Best Practice and Research Clinical Hematology. 2007; 20:5-12

11. Ihle JN, Cytokine receptor signalling. Nature. 1995;377: 591–594.

12. Berchtold S, Moriggl R, Gouilleux F, et al. Cytokine receptor-independent, constitutively active variants of STAT5., The Journal of Biological Chemistry. 1997;272: 30237–30243

13. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005;365: 1054–1061.

14. 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: 387–397.

15. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005;434:1144–1148.

16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders, The New England Journal of Medicine. 2005;350: 1779–1790.

17. Lu X, Levine R, Tong W, et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2005;102: 18962–18967.

18. Scott ML, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. The New England Journal of Medicine. 2007;356:459-468.

19. Goerttler PS, Steimle C Marz E, et al. The Jak-2V617F mutation, PRV-1 overexpression, and EEC formation define a similar cohort of MPD patients. Blood. 2005;106: 2862–2864.

20. Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood. 2005;106:2162–2168.