

Marcadors genètics en la classificació de Síndromes mieloproliferatives

La classificació de la WHO (World Health Organization) [1] de les neoplàsies mieloides es basa en les característiques morfològiques, citoquímiques, i en l'immunofenotip de les cèl·lules neoplàsiques. Aquestes dades permeten establir la línia, el grau de maduració, i si la proliferació és normal o displàsica, efectiva o inefectiva. El percentatge de blastos en moll d'os, sang perifèrica o teixits infiltrats és important en la classificació, així com l'estatus citogenètic i molecular, que també permeten valorar la progressió de la malaltia.

Les neoplàsies mieloproliferatives (NMP) són desordres clonals de les cèl·lules precursors hematopoètiques, caracteritzades per la proliferació d'una o més línies mieloides. Afecten principalment adults entre la cinquena i la setena dècada de vida. La incidència és de 6-10/100.000 per any). Es caracteritzen per hipercel·lularitat en el moll d'os (freqüentment normal en la TE (trombocitèmia essencial)). El percentatge de blastos en el moll és normal, o lleugerament augmentat, inferior al 10% en fase crònica. Hi ha maduració, i els granulòcits i precursors eritroides són relativament normals, amb megacariocits anòmals. L'hematopoesi és efectiva, i el comptatge en sang és variable, amb una o vàries línies mieloides incrementades. És freqüent l'organomegàlia. Tot i que el debut pot ser indolent, potencialment sempre es pot progressar cap a la fallida medul·lar deguda a la mielofibrosi, l'hematopoesi inefectiva, o la transformació a fase aguda

Clàssicament, les NMP es subdividien en funció de si es detectava cromosoma Philadelphia (Ph) i/o fusió *BCR/ABL1*, el que implicava confirmar una leucèmia mieloides crònica (LMC), o, si el pacient era *BCR/ABL1* negatiu, s'utilitzaven criteris clínics i altres troballes de laboratori per distingir entre els altres subtipus. Posteriorment s'han descrit altres gens implicats en la patogènesi de les NMP, que poden contribuir a la classificació, com també fa la histologia.

Essencialment, els gens implicats en la patogènesi de les NMP codifiquen per a receptors de tirosin kinases (PTKs), o PTKs citoplasmàtiques. Mutacions en aquests gens activen vies de transducció de senyal que activen la proliferació cel·lular

Es conegut de fa temps que, pràcticament tots els pacients amb Policitemia Vera (PV), i aproximadament el 50-60% dels pacients amb TE o mielofibrosi primària (MP), són portadors de mutacions somàtiques en el gen *Janus kinasa 2 (JAK2)*, bàsicament la (V617F) [2,3,4], i el 5-10% , que són *JAK2* normals,

Catlab Informa

tenen mutacions activants en el gen receptor de trombopoietina (*MPL*). S'havien trobat també mutacions somàtiques en altres gens, però poden coexistir amb mutacions en *JAK2* i *MPL*, poden trobar-se en qualsevol neoplàsia mieloide, i no tenen necessàriament un paper primari en l'inici de la malaltia. Més recentment s'han descrit mutacions somàtiques en el gen que codifica per la calreticulina (*CALR*), de manera que, en pacients amb TE o MP, les mutacions en *CALR*, i les mutacions en *JAK2* i *MPL* són mútuament excloents [3]. No s'han trobat mutacions a *CALR* en pacients amb Policèmia Vera (PV). Entre els pacients amb TE o MP *JAK2* i *MPL* no mutats, es troben mutacions en *CALR* en el 67% dels pacients amb TE, i en el 88% amb MP. D'altra banda, les mutacions en *CALR* són exclusives de pacients amb NMP, i només molt excepcionalment s'ha descrit en RARS-T, i en un individu control [3]

Inferim per tant que l'estudi de l'estat mutacional dels gens *JAK2*, *MPL* i *CALR*, té un paper important en la classificació de diferents subtipus de NMP.

Les mutacions en *CALR* consisteixen essencialment en insercions o delecions a l'exó 9 d'aquest gen. Les insercions i delecions identificades donen lloc a un frameshift, de manera que la proteïna resultant comparteix, en tots els casos una nova seqüència d'aminoàcids a la regió C-terminal, el que provoca proliferació in vitro citokina independent. Existeixen dues mutacions preferents, la de tipus 1, consistent en una delecio de 52 pb, i la de tipus 2, o inserció de 5 pb, presents en el 53% i el 31,7% respectivament, dels pacients *CALR* mutats. Es pensa que podria haver correlació genotip-fenotip, de manera que la mutació tipus 1 seria més freqüent en MP que en TE.

Els pacients amb mutacions en *CALR* tenen un risc més baix de trombosi, tot i tenir un comptatge més elevat de plaquetes, i una supervivència mitja global superior als pacients amb mutacions de *JAK2*. En aquest sentit, es considera que els pacients ET i PV amb mutacions (V617F) en *JAK2* presenten en realitat diferents expressions o fases d'una mateixa NMP, mentre que els pacients ET *CALR* mutats pertanyen a una entitat diferent, no només a nivell molecular, si no també clínic [5].

Catlab Informa

Bibliografia

[1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008

[2] Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006; 355:1779-90

[3] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasm. The N Engl J Med 2013; 369(25):2379-90.

[4] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with non mutated JAK2. N Engl J Med 2013; 369(25):2391-2405

[5] Rumi E, Pietra D, Ferretti V et al. JAK2 o CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocytemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood 2014; 123:1544-51.

Dra. Emma Triviño

Responsable Citogenètica

CATLAB

Tel. +34.93.748.56.00 - ext. 35018 / 628203392/ Fax. +34.93.748.56.10/

etrivino@catlab.cat

www.catlab.cat
