



## JAK2–Mutationen

Abnormal veränderte Tyrosinkinase-Gene sind ein gemeinsames Merkmal der Pathogenese myeloproliferativer Erkrankungen. BCR-ABL, ETV6-PDGFRB, FIP1L1-PDGFR, ZNF198-FGFR1 und die Variante des JAK2-Gens V617F wurden bisher als Ursachen der konstitutiven Aktivierung solcher Tyrosinkinasen beschrieben.

Mutationen des Codons 617 der Janus-Kinase (JAK2) nehmen nach heutigem Erkenntnisstand eine Schlüsselrolle für das erythropoetinunabhängige klonale Wachstum im EEC Test ein, wie es bei Patienten mit Polycythaemia vera (PV) und einem Teil der Patienten mit Osteomyelofibrose (OMF) oder essentieller Thrombozythämie (ET) beobachtet wird.<sup>1-6</sup>

Die Variante JAK2 V617F führt durch Ausschaltung einer hemmenden Wirkung durch die Pseudokinasedomäne zur konstitutiven Aktivierung der JAK2-Kinase. Hierdurch entsteht bei diesen Patienten mit PV eine Überempfindlichkeit gegenüber Erythropoetin und anderen Zytokinen und als Folge die pathogene Proliferation von Progenitorzellen. Darüber hinaus sollen andere „Gain of function“ Mutationen im Exon 12 von JAK2 bei etwa 50% der JAK2 V617F-negativen PV vorliegen, insgesamt also bei etwa 1.5–3% der Fälle von PV. Solche Patienten zeigen bei Auftreten der klinischen Symptomatik meist eine isolierte Erythrozytose, während die meisten Patienten mit 617F Mutation auch erhöhte Leuko- und Thrombozytenzahlen aufweisen.<sup>6</sup>

Mutationen von JAK2 stellen zudem vermutlich ein zukünftiges Therapietarget bei MPS dar. Wie vorläufige Ergebnisse einer Phase-II-Studie zeigen, vermag Imatinib auch bei einigen Patienten mit PV die gesteigerte Myeloproliferation zu reduzieren. JAK2 V617F findet sich bei > 95% der Patienten mit PV, bei 40-50% der Patienten mit ET und 50% der Patienten mit Myelofibrose. Meist findet sich dann auch eine Überexpression von PRV1 im peripheren Blut.

<sup>1</sup> WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues,

<sup>2</sup> James et al., Letters to Nature. Nature 434, 1144-1148 (28 April 2005) | doi :10.1038/nature03546

<sup>3</sup> Scott et al., N Engl J Med 356;5 www.nejm.org february 1, 2007

<sup>4</sup> Percy et al., Haematologica, 2007, 92(12):1607ff,

<sup>5</sup> Ma et al., J Mol Diagnostics 2009,11:49-53

<sup>6</sup> Pietra et al., Blood. 2008;111:1686-1689

### Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp, Tel.: 0231 · 9572 - 7332