

LA MUTACIÓN V617F DE JAK-2 SE ASOCIA A MAYOR CONCENTRACIÓN DE CÉLULAS CD34+ EN MÉDULA ÓSEA Y A RECuento Y ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA SUPERIORES

M.J. Moreno*, C. Martínez, J. Rivera, F. Ferrer, M.H. González, L. Navarro-Núñez, F. Ortuño, V. Vicente, M.L. Lozano

Unidad de Hematología y Oncología Clínica del Hospital JM Morales Meseguer y Centro Regional de Hemodonación, Murcia

Introducción: Los leucocitos contribuyen a la patogenia de la trombosis en la trombocitemia esencial (TE) a través de su activación e interacción con plaquetas y células endoteliales. Recientemente se ha descrito que la leucocitosis es un factor de riesgo trombótico en TE, pero hasta el momento se desconoce si la mutación protrombótica V617F de JAK-2 influencia la activación y recuentos leucocitarios, y la capacidad proliferativa medular.

Pacientes y métodos: Hemos analizado la concentración de progenitores hematopoyéticos CD34+ en médula ósea, el recuento leucocitario y su perfil de activación en pacientes diagnosticados de TE, en función de la presencia de la mutación V617F. Se evaluó la expresión de CD11b, CD14, factor tisular, y la formación de complejos leucocitos-plaquetas mediante citometría de flujo en 68 pacientes (34 hombres y 34 mujeres; mediana de edad 67 años [rango 21-84]), y en 42 controles sanos apareados en edad y sexo. En 26 pacientes se llevó a cabo un análisis medular al diagnóstico, que incluía la cuantificación mediante citometría de flujo de la celularidad CD34. La mutación V617F se evaluó en ADN granulocítico empleando PCR alelo específica o PCR-ASRA.

Resultados: Los pacientes mostraron un mayor nivel de activación basal leucocitaria respecto a controles, evidenciados por niveles significativamente superiores de CD11b en neutrófilos y monocitos, factor tisular en neutrófilos y monocitos, complejos neutrófilo-plaqueta y monocito-plaqueta, y mayor porcentaje de neutrófilos con positividad para CD14. La mutación V617F se identificó en 37 pacientes (54.4%), evidenciándose una asociación entre la presencia de ésta y mayor porcentaje de complejos neutrófilo-plaqueta (47.8 vs. 40%, $P=0.03$), y de neutrófilos que expresan CD14 (12.1 vs. 6.4%, $P=0.01$). Adicionalmente, la mutación V617F se asociaba con recuentos leucocitarios superiores a $10 \times 10^9/L$ (71% vs 30% de pacientes, $P=0.03$), pero no con mayores concentraciones de hemoglobina o de plaquetas. De las 26 muestras medulares analizadas, 16 mostraban la mutación V617F, que se relacionó con concentraciones superiores de células CD34+ al diagnóstico (58.0 vs 17.6/ μL , $P=0.02$).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la mutación V617F en JAK2 puede afectar la proliferación y activación de las células hematopoyéticas, particularmente de línea granulocítica. Así, el efecto protrombótico de esta mutación puede residir tanto en su efecto indirecto sobre la leucocitosis, como en potenciar el incremento en la activación basal de los leucocitos en esta patología.

**Beca Novartis Oncology-FEHH para Jóvenes Investigadores 2006*