خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۴ شماره ۱ تابستان ۹۶ (۱۰۸-۱۰۱)

مقاله پژوهشی

شیوع موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در بیماران ایرانی مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا

زهرا تراب[۱]، بهزاد پوپک[۲]، علی‌اکبر موثق‌پور اکبری[۳]، محمدرضا یونسی[۴]، امیرحسین امامی[۵]، فاضل الهی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

پلی‌سایتمی‌ورا، یکی از نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو BCR-ABL1 منفی می‌باشد که از پروژنیتورهای هماتولوژیک به وجود می‌آید. در حدود ۴٪-۳٪ بیماران پلی‌سایتمی‌ورا، دارای موتاسیون‌هایی در اگزون ۱۲ ژن *JAK2* می‌باشند. با توجه به اهمیت این موتاسیون‌ها در تشخیص بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا، مطالعه حاضر انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی ـ تحلیلی، موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در ۵۸ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا V617F منفی در آزمایشگاه پیوند مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمامی بیماران واجد شرایط پلی‌سایتمی‌ورا و V617F منفی وارد مطالعه شدند. علاوه بر این، فایل ۶۰ بیمار دارای موتاسیون V617F بررسی شدند. بعد از کنترل کیفی DNA ژنومیک استخراج شده، اگزون ۱۲ به روش واکنش زنجیره پلی‌مراز تکثیر شد، غربالگری موتاسیون‌ها به وسیله تعیین توالی مستقیم انجام گرفت و سپس با آزمون کای‌دو و نرم‌افزار SPSS ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۸ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا V617F منفی مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۵ نفر(۷۷/۶٪) مرد و ۱۳ نفر(۲۲/۴٪) زن بودند. متوسط سن بیماران ۴/۲ ± ۴۶/۸ سال بود. بعد از تجزیه و تحلیل‌های لازم، موتاسیون E543-D544del در یک خانم ۷۲ ساله مشاهده شد.

نتیجه گیری

شیوع پایینی از موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن در جمعیت ایرانی وجود دارد که ممکن است به دلیل تعداد کم بیماران و یا شیوع پایین در جمعیت ایرانی مرتبط باشد. بنابراین مطالعه بر روی جامعه بزرگتر آموزنده خواهد بود.

کلمات کلیدی: **پلی‌سایتمی‌ورا، نئوپلاسم‌ها، اگزون‌ها**

تاریخ دریافت: ۹۵/ ۹/ ۱
تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۷

۱- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون آزمایشگاهی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران
۲- مؤلف مسؤول: PhD هماتولوژی و بانک خون ـ استادیار دانشگاه آزاد اسلامی ـ واحد پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۹۳۹۵/۱۴۹۵
۳- PhD هماتولوژی و بانک خون آزمایشگاهی ـ استادیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران
۴- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مجتمع آموزش عالی سلامت ورامین ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ ایران
۵- فوق تخصص خون و انکولوژی ـ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

مقدمه

نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو(MPNs)، اختلالات کلونال هماتولوژیک مختلفی هستند که از یک تغییر در سلول بنیادی خونساز به وجود می‌آیند. ویلیام دامشک اولین کسی بود که در سال ۱۹۵۱ به این یافته دست پیدا کرد(۱). بر طبق سیستم طبقه‌بندی WHO ، شناسایی موتاسیون JAK2 (جایگزینی فنیل آلانین به جای والین در موقعیت ۶۱۷ ژن جانوس کیناز ۲) و اریتروسیتوز، به عنوان ۲ معیار اصلی همراه با یک معیار فرعی(از جمله تشکیل کلونهای اریتروئیدی اندوژن، یافته‌های حاصل از بیوپسی مغز استخوان و سطح کاهش یافته اریتروپوئتین سرم) در تشخیص بیماری پلی‌سایتمی‌ورا ضروری هستند. تحریک مسیر JAK-STAT منجر به افزایش تکثیر سلولی و مستقل از سیتوکین‌ها می‌شود(۳، ۲). پلی‌سیتمی‌ورا (PV)، اختلالی است که در اثر یک جهش سوماتیک در ژن *JAK2* یا ژن *LNK* در سلول‌های خونساز ایجاد می‌شود که منجر به اریتروسیتوز و هیپرپلازی در سلول‌های میلوئیدی می‌گردد(۶-۴). حدود ۹۵٪ بیماران پلی‌سایتمی‌ورا دارای موتاسیون V617F می‌باشند(۷). اگر چه اکثر بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا موتاسیون JAK2 V617F را در اگزون ۱۴ دارند، با این وجود موتاسیون‌های متعددی در اگزون ۱۲ بعضی از بیماران پلی‌سایتمی‌ورا توصیف شده است(۶). مطالعه‌های مختلف نشان داد که تقریباً ۳٪ تا ۴٪ از بیماران پلی‌سایتمی‌ورا دارای موتاسیون‌هایی در اگزون ۱۲ ژن *JAK2* هستند(۸). موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ، رزیدوهای ۵۳۶ تا ۵۴۷ را تحت تاثیر قرار می‌دهند که این رزیدوها درست در مجاورت نقطه شروع دومن شبه کینازی(JH2) واقع شده است(۶). تا سال۲۰۱۱ ، ۳۷ موتاسیون در محدوده اگزون ۱۲ شناسایی شده است که شامل ۲۰ حذف، ۱۱ جایگزینی غیر مترادف و ۶ دوپلیکیشن می‌باشد. موتاسیون‌های شایع عبارتند از: N542- E543del (۲۳٪)، E543-D544del (۱۱٪) ، F537-K539delinsL و K539L (۱۰٪)، R541-E543delinsK(۸٪). به دلیل این که مطالعه‌های محدودی در مورد بیماران مبتلا به PV در جمعیت ایرانی وجود دارد و علاوه بر این، مشخص نیست که بیماران دارای موتاسیون اگزون ۱۲ دارای خصوصیات بالینی متفاوت در مقایسه با بیماران JAK2 V617F مثبت هستند، از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در بیماران پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی انجام گرفت.

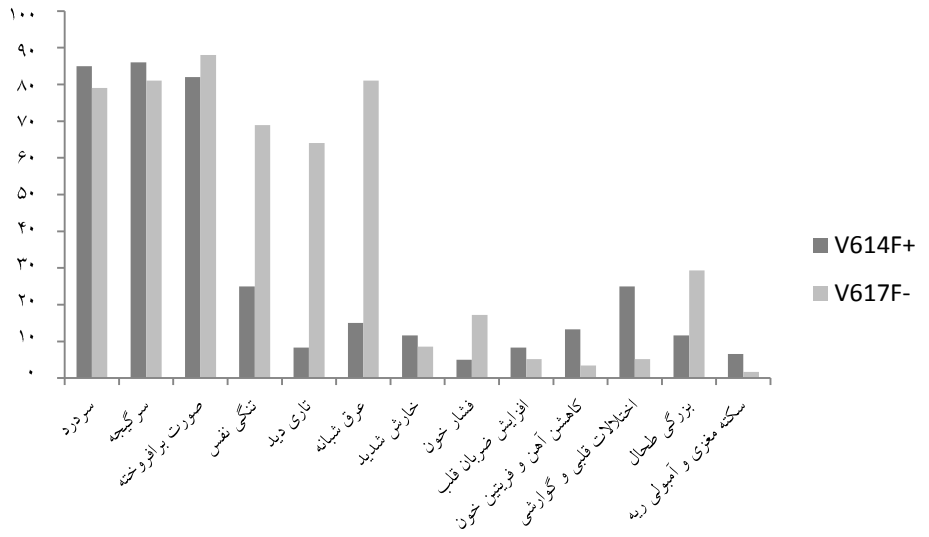
مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی، غربالگری موتاسیون‌های اگزون ۱۲ در ۵۸ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا V617 منفی انجام شد. علاوه بر این، فایل ۶۰ بیمار JAK2 V617F مثبت با تشخیص قطعی پلی‌سایتمی‌ورا با روش تعیین توالی مورد بررسی قرار گرفت و برای مقایسه بیشتر علائم بالینی آن‌ها به مطالعه اضافه شد(نمودار ۱). به منظور تشخیص بیماران پلی‌سایتمی‌ورا، معیارهای سازمان بهداشت جهانی(WHO) مورد استفاده قرار گرفت و همه شرکت‌کنندگان دارای معیارهای ذکر شده بودند. موافقت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد ۵/۴/۱۱۰۵۷ در تاریخ ۹۲/۱۲/۱۰ فراهم شد و رضایت‌نامه آگاهانه از هر یک از بیماران اخذ و مطالعه در راستای قوانین و اصول توافق‌نامه هلسینکی انجام شده است. اطلاعات بیماران از پرونده‌های پزشکی آن‌ها به دست آمد و پرسشنامه بیماران توسط یک پزشک با مصاحبه از بیمار و یا والدین آن‌ها (در موارد زیر ۱۶ سال) پر شد.

تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی:

تمام شرکت‌کنندگان به منظور غربالگری اگزون ۱۲ ژن *JAK2* به آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند ارجاع داده شدند و نمونه خون بیماران توسط پرسنل آموزش دیده گرفته و در شرایط استریل در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد. نمونه ها در ۷۰- درجه سانتی‌گراد به منظور بررسی در زمان دیگری فریز شدند. لایه بافی‌کوت از خون محیطی جدا شد. استخراج DNA از لایه بافی‌کوت با استفاده از یک کیت(فرمتاز، آمریکا) با توجه به دستورالعمل کارخانه سازنده صورت گرفت. DNA استخراج شده از نظر کیفیت با تعیین نسبت OD ۲۶۰/۲۸۰ و تکثیر ژن *β-گلوبین* بررسی شد. پس از بررسی کیفیت (غلظت و خلوص DNA)، واکنش زنجیره پلی‌مراز کیفی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]



نمودار ۱: درصد تظاهرات بالینی بیماران مورد مطالعه

(PCR) برای ژن *JAK2* با یک جفت آغازگر جلوبرنده:
5’-CAAAGTTCAATGAGTTGACCCCTA-3’
و معکوس:
5’-ACACAAGGTTGGCATATTTTCATAAG-3’
با توجه به برنامه خاص PCR انجام گرفت(۹). نتایج به دست آمده از PCR در نهایت برای تعیین توالی دو طرفه به شرکت پیشگام (ماکروژن) ارسال شد.

تجزیه و تحلیل آماری:

متغیرهای پیوسته به صورت SD ± میانگین و میانه و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. تفاوت بین مورد و کنترل توسط آزمون t مشخص شدند. ۰/۰۵ >p از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. متغیرهای گسسته با استفاده از آزمون کای‌دو و نرم‌افزار SPSS ۱۳ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۸ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۵ نفر(۷۷/۶٪) مرد و ۱۳ نفر(۲۲/۴٪) زن بودند. متوسط سن بیماران ۴/۲ ± ۴۶/۸ سال با حداقل سن ۱۵ سال و حداکثر ۷۹ سال بود. تعدادی از بیماران داروهای ضد انعقاد خون از جمله آسپرین و پلاویکس استفاده می‌کردند و درمان فلبوتومی برای بعضی از آن‌ها اعمال شده بود(جدول ۱). ۴ نفر از ۵۸ نفر(۶/۹٪)، اریتروسیتوز همراه با لکوسیتوز و ۳ نفر(۵/۲٪)، اریتروسیتوز همراه با ترومبوسیتوز داشتند. علاوه بر این، دو نفر(۳/۴٪) افزایش در تمام سه رده خونساز(اریتروسیتوز، لکوسیتوز و ترومبوسیتوز) را داشتند.

موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن JAK2 :

آزمون PCR به منظور تکثیر اگزون ۱۲ ژن *JAK2* بر روی کروموزوم ۹ انجام پذیرفت. تمامی بیماران در محدوده bp ۴۵۳ محصول PCR داشتند. محصولات حاصل از PCR بعد از انجام کنترل کیفی به منظور تعیین توالی به مرکز ذکر شده ارسال شد و سپس نتیجه به دست آمده از تعیین توالی با نوع وحشی(wild type) اگزون ۱۲ به وسیله نرم‌افزار MEGA4 مورد ارزیابی قرار گرفت(شکل ۱).

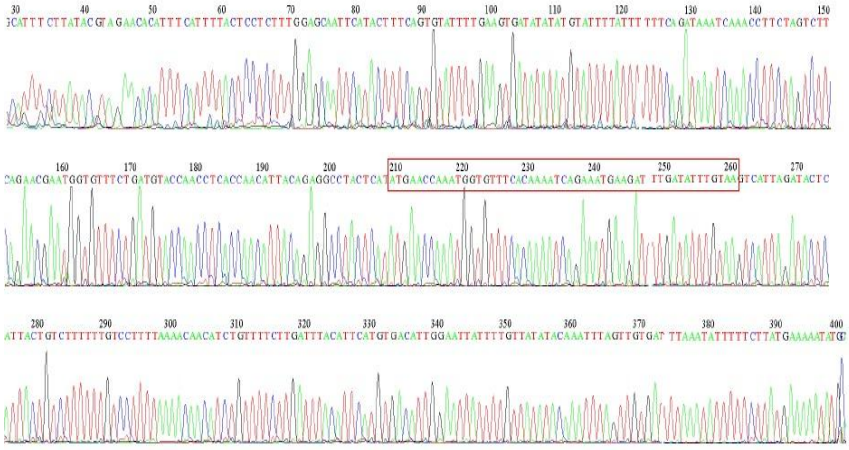
شیوع و نوع موتاسیون:

از ۵۸ بیمار پلی‌سایتمی ورا JAK2 V617F منفی که مورد بررسی قرار گرفتند، فقط یکی از بیماران از نظر موتاسیون‌های اگزون ۱۲ مثبت بود. این بیمار یک خانم ۷۲ ساله با هموگلوبین g/dL ۱۶/۵ و مقدار WBC، RBC و plt به ترتیب $۱۰^{۹}$ × ۱۴/۵، $۱۰^{۹}$ × ۷/۹ و $۱۰^{۹}$ × ۲۸۹ در لیتر بود.

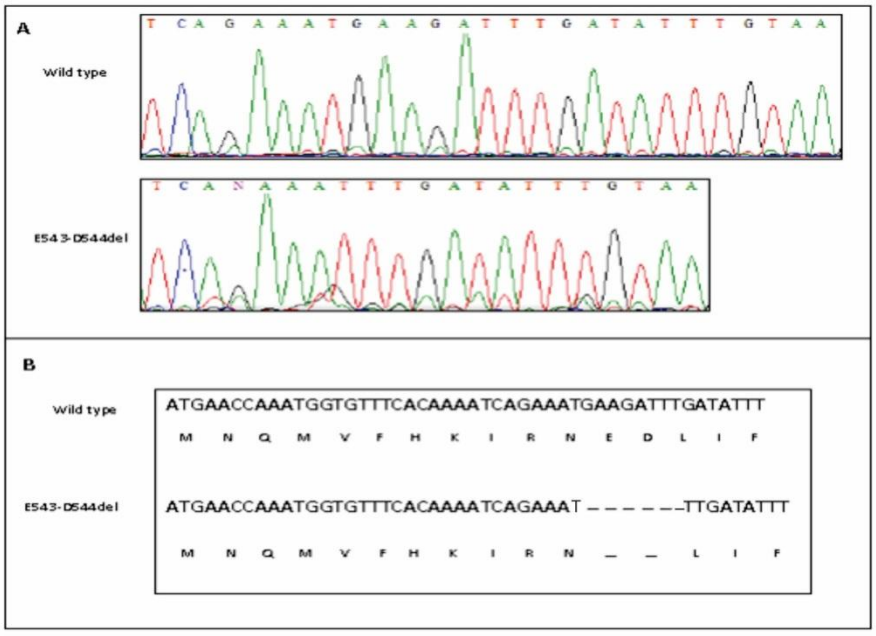
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

جدول ۱: یافته‌های هماتولوژیک بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی و مثبت

پلی‌سایتمی‌ورا		Hb (g/dL)	MCV (fL)	RBC ($\times 10^9$ /L)	WBC ($\times 10^3$ /L)	Plt ($\times 10^3$ /μL)
V617F منفی	محدوده	۱۵/۹–۲۲	۶۹/۸–۹۷/۲	۴/۸۶–۹/۱۷	۴/۲۹–۱۷/۳۶	۸۴–۸۱۸
	میانگین	۱۷/۷	۸۵/۱	۶/۱۹	۷/۹۶	۲۶۰
V617F مثبت	محدوده	۱۶–۲۰/۹	۶۴/۸–۹۸/۷	۵/۲۶–۹/۲۸	۳/۷۳–۲۶/۳	۱۳۵–۹۰۰
	میانگین	۱۷/۹	۸۳/۵	۶/۳۵	۸/۵	۳۳۸
p value		۰/۹۸۵	۰/۴۷۲	۰/۴۲۵	۰/۶۳۳	۰/۲۱۱



شکل ۱: نمونه‌ای از تعیین توالی ژن JAK2 محدوده کادر: بیشتر موتاسیون‌های اگزون ۱۲ در این ناحیه اتفاق می‌افتد



شکل ۲: موتاسیون‌های سوماتیک اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در بیماران پلی‌سایتمی‌ورا . بخش A : سکانس DNA که از لایه گرانولوسیت‌های خون محیطی به دست آمده را نشان می دهد نمونه نرمال و نوع جهش یافته در موقعیت مشابه آشکار است. این پنل یک موتاسیون را در محدوده اگزون ۱۲ نشان می‌دهد. بخش B : ترازی از آلل نرمال و آلل موتانت یافته اگزون ۱۲ را نشان می‌دهد(نوکلئوتیدها و اسیدهای آمینه با حروف بزرگ نشان داده شده است و خط تیره‌ها موقعیت نوکلئوتیدهای حذف شده را نشان می‌دهد).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

نوع موتاسیون در این بیمار E543-D544del بود که باعث حذف شش نوکلئوتید در محدوده اگزون ۱۲ شده بود. در ۵۷ بیمار دیگر هیچ موتاسیونی در اگزون ۱۲ و ۱۴ مشاهده نشد(شکل ۲).

بحث

در این مطالعه موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* با استفاده از روش واکنش زنجیره پلی‌مراز مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج حاصل از آن با استفاده از روش تعیین توالی ارزیابی شدند.

نتایجی که از این مطالعه به دست آمد نشان داد که موتاسیون‌های اگزون ۱۲ را می‌توان در ۱/۷٪ بیماران پلی‌سایتمی‌ورا مشاهده نمود. به طور کلی مکانیسم پلی‌سیتمی‌ورا تا سال ۲۰۰۵ در هاله‌ای از ابهام قرار داشت تا زمانی که برخی از گروه‌های مختلف موتاسیون *JAK2* V617F را در اگزون ۱۴ کروموزوم ۹ گزارش کردند که مسئول اریتروسیتوز در عدم وجود اریتروپوئتین بود. از آن زمان به بعد، آزمون موتاسیون JAK2 V617F یک ابزار تشخیصی اصلی در ارزیابی بیماران مشکوک به PV شده است. در سال ۲۰۰۷، تعداد زیادی از محققان یک گروه از موتاسیون‌های جدید و کمیاب را در اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی شناسایی کردند و مشخص شد که هر دو نوع این موتاسیون‌ها تقریباً مسئول تمامی موارد PV هستند(۱۲-۱۰، ۸). از آن جایی که موتاسیون‌های اگزون ۱۲ همانند موتاسیون JAK2 V617F از معیارهای اصلی تشخیصی WHO می‌باشد، بررسی هر کدام از این موتاسیون‌ها به ترتیب اولویت، برای تشخیص ضروری می‌باشد(۱۳). از لحاظ علائم بالینی، جنسیت، سن و ویژگی‌های نژادی بین موارد JAK2 V617F مثبت و منفی تفاوت آماری معناداری وجود نداشت.

در این مطالعه، ۵۸ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی و ۶۰ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F مثبت وجود داشت. از ۵۸ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا JAK2 V617F منفی فقط یک بیمار دارای موتاسیون اگزون ۱۲ (E543-D544del) بود. از نظر شیوع موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ، در تحقیقی که توسط پاردانانی و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام شد، با به کارگیری روش آلل اختصاصی PCR (Allele-Specific PCR) از ۲۲۰ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا، ۶ بیمار JAK2 V617F منفی بودند که در ۵ مورد از این ۶ بیمار(۲/۳٪)، موتاسیون‌های JAK2 exon12 مثبت گزارش شد(۱۴). نوع این موتاسیون‌ها F537-K539delinsL یا N542-E543del بود. به طور مشابه، مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰ توسط یومینیه و همکارانش در تایوان انجام شده است(۱۵). در این پژوهش ۲۲ بیمار پلی‌سایتمی‌ورا حضور داشتند. ۱۷ نفر از ۲۲ نفر(۷۷٪) موتاسیون V617F را داشتند. ۵ نفر از ۲۲ نفر(۲۳٪) دارای موتاسیون‌های اگزون ۱۲ بودند. سه نوع مختلف از موتاسیون‌های اگزون ۱۲ شناسایی شد: سه نفر با موتاسیون N542-E543del و یک مورد هم با موتاسیون F537-K539delinsl ویک بیمار با موتاسیون I540-E543delins KK .در این مطالعه درصد بالایی(۲۳٪) از موتاسیون‌های اگزون ۱۲ بر خلاف کشورهای غربی گزارش شده است. اعتقاد بر این است که در مورد این موتاسیون‌ها، عدم تعادل توزیع جغرافیایی وجود دارد(۱۵). در مطالعه دیگری که توسط ژانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۳ در چین انجام گرفت، ۱۴۰ بیمار که دارای انواع مختلفی از بیماری‌های هماتولوژیک بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند(۱۶). به طور مشابه با مطالعه حاضر بررسی بیماران با روش تعیین توالی انجام گرفت. از کل بیماران مورد مطالعه، ۷۴ بیمار به منظور بررسی موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* مورد آزمایش قرار گرفتند. در هیچ یک از بیماران موتاسیون اگزون ۱۲ شناسایی نشد. نتیجه ای که از این مطالعه به دست آمد، نشان داد که علی‌رغم وجود زمینه ژنتیکی یکسان بین جمعیت آماری چین و جمعیت آماری تایوان، اختلاف زیادی در فراوانی این موتاسیون‌ها (چین: ۰٪ و تایوان: ۲۳٪) گزارش شده است. بنابراین این تفاوت‌ها را نمی‌توان به اختلافات جغرافیایی نسبت داد(۱۷).

مطالعه‌هایی که در گذشته در مورد شیوع موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا انجام گرفته، در جدول ۲ خلاصه شده است. در مطالعه حاضر پس از بررسی ۵۸ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

جدول ۲: درصد شیوع موتاسیون‌های اگزون ۱۲ در بیماران پلی‌سایتمی‌ورا در مطالعه‌های مختلف

مطالعه‌های انجام شده	کل بیماران پلی‌سایتمی‌ورا	بیماران پلی‌سایتمی‌ورا V617F منفی	موتاسیون‌های اگزون ژن *JAK2*
(۱۰) Scott *et al*	۷۳	۲	(۳) ۲
(۱۴) Pardanani *et al*	۲۲۰	۶	(۲/۳) ۵
(۱۷) Williams *et al*	۱۵۷	۱۰	(۱/۹) ۳
(۱۹) Bernardi *et al*	۱۹۰	۴۷	(۲/۶) ۵
(۱۵) Yeh YM *et al*	۲۲	۵	(۲۳) ۵
(۱۶) Zhang *et al*	۲۸	۵	۰
(۹) Schnittger *et al*	۶۳	۶۳	(۱۵/۹) ۱۰
(۲۰) Theocharides *et al*	۳۳	۳	(۹/۰۹) ۳
(۲۱) Pietra *et al*	۱۴۷	۱۴۷	(۱۱/۵۶) ۱۷
(۲۲) Kouroupi *et al*	۲۶	۱۸	(۳۰/۷۶) ۸
(۲۳) Laughlin *et al*	۳۴	۳۴	(۱۱/۷۶) ۴
Present study	۵۸	۵۸	(۱/۷) ۱

و ارزیابی آن‌ها از نظر موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* ، یک مورد مثبت در بین بیماران یافت شد. اشاره به برخی از احتمالات به تفاوت بین فراوانی این موتاسیون‌ها در جمعیت ایران در مقایسه با سایر جمعیت‌ها می‌تواند کمک‌کننده باشد. علت این که ۵۷ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا در هر دو نوع موتاسیون ۱۲ و ۱۴ منفی بودند، به صورت مبهم باقی مانده است. توضیح خاصی درباره مورد این شرکت‌کنندگان نداریم اما می‌توانیم آن‌ها را به وجود موتاسیون در ژن‌های *TET2* ، *ASXL1* ، *CBL* ، *SH2B3* (LNK نیز نامیده می‌شود) و ژن *EZH2* نسبت دهیم. با توجه به عدم ارزیابی حساسیت تعیین توالی با دستورالعمل به کار گرفته شده در مطالعه حاضر، حداقل حساسیت مشخص نبوده لذا بر طبق مطالعه‌های دیگر در صورتی که آلل موتانت یافته کمتر از ۱۵٪–۱۰٪ باشد، ممکن است تشخیص با این روش داده نشود که می‌تواند به عنوان یکی از دلایل در میزان موتاسیون در نظر گرفته شود(۱۸). میزان موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در مناطق مختلف دنیا متفاوت گزارش شده است به طوری که در کشورهای آسیای جنوب شرقی، موتاسیون بیشتر از آمریکا و کشورهای اروپایی است. این امر می‌تواند ناشی از وجود احتمالی تفاوت‌های قومی و نژادی و هم چنین فاکتورهای اکتسابی و محیطی ناشناخته بر روی این موتاسیون‌ها باشد(جدول ۲). این قضیه با توجه به عدم مطالعه در ایران و کشورهای همسایه قابل اثبات نبوده اما محتمل است. آنالیز مولکولی بیشتر برای بیمارانی که برای هر دو نوع موتاسیون JAK2V617F و اگزون ۱۲ منفی بودند، لازم است.

نتیجه‌گیری

در نتیجه شیوع کم موتاسیون‌های اگزون ۱۲ ژن *JAK2* در این مطالعه نشان داد که میزان شیوع این جهش‌ها در جمعیت ایرانی شبیه به دیگر مناطق جهان است. تعیین توالی مستقیم یک روش مهم برای غربالگری موتاسیون‌های اگزون ۱۲ به عنوان دقت و تکرارپذیری بالا به شمار می‌آید و الزامات مورد نیاز برای آزمایش‌های بالینی در طول تشخیص بالینی فراهم می‌کند.

تشکر و قدردانی

در خاتمه لازم می‌دانیم از تمام کارکنان آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند، مرکز تحقیقات خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر نماییم.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

References:

1- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, *et al*. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011; 29(6): 761-70.
2- Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri S. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica 2010; 102(3): 83-7.
3- Swerdllow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, *et al*. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. France: IARC Press; 2008. p . 439-50.
4- Gotlib JR, Nolan GP, Zehnder JL, Oh ST. Mutations in the LNK gene in patients with myeloproliferative neoplasms and other hematolymphoid malignancies. United States patent US (Application No. EP2524058 A1) 2012.
5- McMullin MF, Cario H. LNK mutations and myeloproliferative disorders. Am J Hematol 2016; 91(2): 248-51.
6- Scott LM, Linda M. The Molecular Genetics of Polycythemia Vera. In: Advances in Genetic Research. 16th ed. New York, NY, United States: Nova Science Publishers; 2016. p. 101-22.
7- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2013; 88(6): 507-16.
8- Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. Am J Hematol 2011; 86(8): 668-76.
9- Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Geer T, Müller P, Mittermüller J, *et al*. Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera. Haematologica 2009; 94(3): 414-8.
10- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, *et al*. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007; 356(5): 459-68.
11- Poopak B, Mirmongereh H, Pourfathollah AA, Sharifian RA, Rezvani H, Elahi F, *et al*. Evaluation of JAK2 V617F mutation in Iranian patients with non-CML myeloproliferative neoplasms. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2009; 5(4): 237-45. [Article in Farsi]
12- Ferdowsi Sh, Atarodi K, Amirizadeh N, Toogeh Gh, Azarkeivan A, Shirkoohi R, *et al*. Expression analysis of miR-125a-3p and miR-125a-5p in patients with myeloproliferative neoplasm. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2016; 13(3): 215-23. [Article in Farsi]
13- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Cancer 2009; 115(17): 3842-7.
14- Pardanani A, Lasho T, Finke C, Hanson C, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia 2007; 21(9): 1960-3.
15- Yeh Y-M, Chen Y-L, Cheng H-Y, Su W-C, Chow N-H, Chen T-Y, *et al*. High percentage of JAK2 exon 12 mutation in Asian patients with polycythemia vera. Am J Clin Pathol 2010; 134(2): 266-70.
16- Zhang SP, Li H, Lai RS. Detection of JAK2 V617F mutation increases the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. Oncol Lett 2015; 9(2): 735-8.
17- Williams DM, Kim AH, Rogers O, Spivak JL, Moliterno AR. Phenotypic variations and new mutations in JAK2 V617F–negative polycythemia vera, erythrocytosis, and idiopathic myelofibrosis. Exp Hematol 2007; 35(11): 1641-6.
18- Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, *et al*. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. Blood 2011; 117(10): 2813-6.
19- Bernardi M, Ruggeri M, Albiero E, Madeo D, Rodeghiero F. Isolated erythrocytosis in V617F negative patients with JAK2 exon 12 mutations: report of a new mutation. Am J Hematol 2009; 84(4): 258-60.
20- Theocharides A, Passweg JR, Medinger M, Looser R, Li S, Hao-Shen H, *et al*. The allele burden of JAK2 mutations remains stable over several years in patients with myeloproliferative disorders. Haematologica 2008; 93(12): 1890-3.
21- Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, *et al*. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. Blood 2008; 111(3): 1686-9.
22- Kouroupi E, Zoi K, Parquet N, Zoi C, Kiladjian JJ, Grigoraki V, *et al*. Mutations in exon 12 of JAK2 are mainly found in JAK2 V617F-negative polycythaemia vera patients. Br J Haemato 2008; 142(4): 676-9.
23- Laughlin TS, Moliterno AR, Stein BL, Rothberg PG. Detection of exon 12 Mutations in the JAK2 gene: enhanced analytical sensitivity using clamped PCR and nucleotide sequencing. J Mol Diag 2010; 12(3): 278-82.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 14(2): 101-108

Original Article

Evaluation of prevalence of *JAK2* exon 12 gene mutations among Iranian patients with Polycythemia Vera

Torab Z.[1], Poopak B.[2], Movassaghpour Akbari A.A.[3], Younesi M.R.[4], Emami A.H.[5], Elahi F.[5]

[1]Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran
[3]Hematology Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[4]Varamin Campus, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5]Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Polycythemia Vera (PV) is one of the negative BCR-ABL1 myeloproliferative neoplasms arising from hematopoietic progenitors. About 3-4% of PV patients have some mutations in the exon 12 of *JAK2* gene. Considering the importance of these mutations in diagnosis of patients with PV, the present study was conducted.

Materials and Methods

In this descriptive analytical study, *JAK2* exon 12 mutations were evaluated in 58 patients with diagnosis of PV in Payvand Laboratory and all of them were negative for V617F mutation. In addition, we had 60 detailed patient files who had V617F mutation. After quality control of extracted genomic DNA, the exon 12 were amplified by PCR. The screening for mutations was performed by direct DNA sequencing. The data were analyzed by SPSS 13 & χ^2 test.

Results

In this study 58 V617F-negative PV patients were studied. 45 (77.6%) cases were male and 13 (22.4%) were female. The mean age of patients was 46.8 ± 4.2. After needed analysis Mutation (E543-D544del) was seen in a 72 years old woman .

Conclusions

There is low frequency of exon 12 mutation in Iranian population which can be as a result of low number of patients or low frequency in Iranian population. So study on larger population should be informative.

Key words: Polycythemia Vera, Neoplasms, Exons

Received: 21 Nov 2016
Accepted:16 Jan 2017

Correspondence: Poopak B., PhD of Hematology and Blood Banking. Assistant Professor of Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch.
P.O.Box: 19395-1495, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22264144; Fax: (+9821) 22264144
E-mail: *bpoopak@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-04]