

A *JAK2* szomatikus génmutáció lehetséges betegségmódosító hatása a cardiovascularis kórképek kialakulásában

Magyar Eszter dr.¹ ■ Újfalusi Anikó dr.²
Czenke Marianna dr.¹ ■ Méhes Gábor dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A Szerzők az *Orvosi Hetilap* Szerkesztősége felkérésére készített tanulmányukat *Dévényi István* debreceni patológusprofesszor (1924–1972) emlékének ajánlják születésének 100. évfordulóján.

A *JAK*-kináz működése egyes, sejt felszíni receptorokhoz kötött jelátviteli útvonalak központi eleme (*JAK/STAT* útvonal), a fiziológiás sejtaktiváció közvetítője. Közvetítő hatása a myeloid eredetű sejtekben, elsősorban macrophagokban, neutrophil granulocytákban, illetve a thrombocytákban is szükséges a nem specifikus gyulladásos reakció elindításához. A jelátviteli útvonal kóros aktivációja a krónikus myeloproliferatív neoplasiákban az egyik leggyakoribb genetikai eltérés és a fokozott myelo- és thrombopoiesis egyik jól ismert 'driver' mechanizmusa. A myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájához a szerzett patogén *JAK2*-mutációk (elsősorban a *V617F* variáns) kimutatása is hozzátartozik. Ismertté vált ugyanakkor, hogy a génhiba – más, ritkább eltérések mellett – akár hosszú ideig fennállhat jelentős hematológiai eltérések nélkül. Ezt az állapotot klonális haemopoiesisnek nevezik. A variáns *JAK2* újabb megfigyelések szerint a myeloid eredetű sejtek funkciójára ebben a helyzetben is komoly aktiváló hatást fejthet ki, és meggyőző összefüggéseket mutattak ki a gyulladásos háttérrel rendelkező cardiovascularis szövődményekkel kapcsolatosan. A klonális *JAK2*-eltérés, valamint az ischaemiás szívbetegség, illetve a hasi aortaaneurysma kialakulása között is jelentős összefüggések mérhetők. Mára egyértelmű, hogy az atheromaképződés és a következményes coronariasclerosis kialakulása egy komplex thromboinflammatoricus folyamat következménye, és jelentős mértékben függ többek között a *JAK2* mediálta szöveti macrophag–granulocyta interakcióktól. Közleményünkben a fokozott kockázat hátterében húzódó mechanizmusokat és a rendelkezésre álló legújabb ismereteket elemezzük. *Orv Hetil.* 2024; 165(23): 883–890.

Kulcsszavak: klonális haemopoiesis, cardiovascularis kockázat, thromboinflammatio, myeloid neoplasia, *JAK2*

Somatic *JAK2* gene mutation is an evolving risk factor in cardiovascular diseases

The *JAK/STAT* pathway has a central physiological role in the differentiation and effector function of cells of myeloid origin, such as macrophages, neutrophils as well as megakaryocytes, and thus, it contributes to the intensity of the non-specific inflammatory reaction. The pathological activation of the signaling pathway by the *V617F* variant of the *JAK2* gene is a frequent change in myeloproliferative neoplasias serving as a driver mechanism leading to overproliferation of the hemopoietic lineages. However, long-term genetic testing demonstrated the occurrence of *JAK2* and other pathogen variants also in the absence of significant clinical changes, a condition called as clonal hemopoiesis. The effect of pathogenic *JAK2* on cell function, including the inflammatory processes, has been intensively studied also in clonal hemopoiesis without manifest myeloproliferative neoplasias. The long-term persistence of the variant *V617F* could be associated with increased cardiovascular risk, expressed by the high prevalence of ischemic heart disease and aortic atheromatosis. This relation goes back to the molecular pathogenesis of atheroma formation, today principally considered as a complex process of subacute thromboinflammatory events. This hypothesis and the latest findings on *JAK2*-driven cardiovascular pathology are the subjects of this overview.

Keywords: clonal hemopoiesis, cardiovascular risk, thromboinflammation, myeloid neoplasia, *JAK2*

Magyar E, Újfalusi A, Czenke M, Méhes G. [Somatic *JAK2* gene mutation is an evolving risk factor in cardiovascular diseases]. *Orv Hetil.* 2024; 165(23): 883–890.

(Beérkezett: 2024. március 14.; elfogadva: 2024. április 24.)

Rövidítések

12-HETE = (12-hydroxyeicosatetraenoic acid) 12-hidroxi-ei-kozatetraénsav; BCR/ABL1 = (breakpoint cluster region/Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) töréspont-klasztér-régió/Abelson egér leukaemia virális onkogén homológ; CHIP = (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) meghatározatlan potenciálú klonális haematopoiesis; CRP = C-reaktív fehérje; DNMT = (DNA-methyltransferase) DNS-metil-transzferáz; G-CSF = (granulocyte-colony stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; IFN = interferon; IL = interleukin; JAK = Janus-kináz; MPN = myeloproliferatív neoplasia; NK-sejt = (natural killer) természetes ölsejt; PDGF = (platelet-derived growth factor) trombocytarendetű növekedési faktor; sIL6r = szolúbilis IL6-receptor; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátalakító és transzkripció aktivátor; TET2 = (ten-eleven translocation 2) tíz-tizenegy transzlokáció-2; VAF = variánsallél-frekvencia

A JAK/STAT útvonal fontos szerepet játszik a sejtek túlélésének, proliferációjának, illetve differenciálódásának és normális működésének folyamatában. A jelátviteli útvonal kóros aktivációja a krónikus myeloproliferatív neoplasiák (MPN) kapcsán került az érdeklődés középpontjába mint a fokozott myelo- és thrombopoiesis egyik gyakori 'driver' mechanizmusa [1, 2]. A *JAK2* gén aktíváló mutációi közül a *V617F* szekvenciavariáns ebben a betegségcsoportban a leggyakoribb klonális genetikai eltérés, kimutatható a polycythaemia vera esetek több mint 90%-ában, essentialis thrombocythaemia és primer myelofibrosis esetén pedig 50–60%-ban [3, 4]. Az intenzív csontvelő-aktivitás hátterében kimutatott *JAK2*- és más molekuláris eltérések jelentős biológiai szemléletváltozást eredményeztek, és hatásukra megnyílt az út az MPN terápiájának gyökeres átalakulásához is [5–7]. A mutáció vizsgálata beépült a myeloproliferatív betegségek diagnosztikai protokolljába, és hazánkban is széles körben alkalmazzák [8–11].

A JAK működése egyes, sejt felszíni receptorokhoz kötött jelátviteli útvonalak központi eleme (JAK/STAT útvonal), a fiziológias sejtaktiváció egyik fontos közvetítője. Hatása a myeloid eredetű sejtekben, elsősorban macrophagokban, neutrophil granulocytákban, illetve a trombocytákban is szükséges a nem specifikus gyulladással reakció beindításához [12]. Hasonlóképpen ismert a *JAK2*-dependens aktiváció jelentősége a microgliasejtek működésében az idegrendszer gyulladással, ischaemiával, illetve reparációs folyamataiban [13, 14]. Ugyanakkor a *JAK2*-útvonal a trombocytafunkció szabályozásában is szerepet kap, elsősorban az immunválaszban és a kötőszöveti reparációban részt vevő sejtek serkentése révén,

és így fontos a veleszületett immunitás és a thrombosis-hoz kapcsolódó gyulladással folyamatok (thromboinflammatio) aktiválásában [15]. Jelen ismereteink szerint a közös csontvelői eredetű, de különböző irányba differenciálódó haemopoetikus sejtek precízen összehangolt működése több ponton, komplex formában keresztezi egymást, ami a közös őssejt génszintű károsodása esetén szinergizmusokhoz vezet.

Az őssejt szintjén kialakuló *JAK2*-mutációk nem feltétlenül jelentenek direkt sejtproliferációs előnyt. A klonális génhibát hordozó, myeloid eredetű sejtek a szervezetben sokáig feltűnés nélkül képződnek, perzisztálnak, és fejtik ki látszólag szokványos működésüket. A molekuláris vizsgálatok elterjedésével párhuzamosan vált ismertté a klonális haemopoiesis jelensége, amely patogén génvariánsok meglétét jelenti manifeszt hematológiai betegség hiányában. A klonális haemopoiesis egyik leggyakoribb változata a kóros *JAK2*-variáns megléte, mely bár az MPN előalakjának tekinthető, hosszú ideig minden komolyabb, illetve klinikailag mérhető eltérés nélkül fennállhat. Bár ebben az esetben a csontvelői eredetű sejtek kisebb-nagyobb hányada a patogén variánst hordozza, a *JAK2*-mutáns myeloid klón képes a fiziológias folyamatokban való aktív részvételre. Ehhez hasonlóan a már tünetekkel is jelentkező MPN esetén a teljeskörűen differenciált, de *JAK*-mutáns myeloid sejtek szintén részt vesznek a gyulladással mechanizmusok kivitelezésében [15, 16]. Jogos tehát a kérdés, hogy a génmutáció a neoplastikus transzformáción túl hozzájárulhat-e egyéb patológias folyamatokhoz, különösképpen gyulladással hátterű betegségek kialakulásához, lefolyásához. Mindkét esetben feltételezhető ugyanis, hogy a mutáció révén aktivált myeloid klón hosszú ideig zavartalanul fejtheti ki egyes szöveti struktúrákra káros hatását. Az elmúlt években számos hipotézis és tanulmány született azzal kapcsolatban, hogy a tárgyalt útvonal aktíváló mutációja befolyásolhatja-e a szervezet cardiovascularis megbetegedéseinek manifesztációját, így a thromboticus eseményeket, az atherosclerost és ezen keresztül az ischaemiás szívbetegséget, illetve stroke kialakulását. A következőkben rövid áttekintést nyújtunk a JAK/STAT jelátviteli működéséről és annak esetleges cardiovascularis kockázatot növelő hatásáról.

A JAK jelátviteli útvonal működése fiziológias körülmények között

A Janus-kináz (JAK) egy kináz enzimcsalád, melynek a *JAK2*-n kívül további három tagját (*JAK1*, *JAK3*, *TYK2*) ismerjük [17]. Az enzim hatását elsőként a vérképző

rendszer szabályozása kapcsán ismertük meg, ahol állandósultan kapcsolódik a citokinreceptorok (például IL2-receptor), illetőleg az eritropoetin- (EpoR), trombo-poetin- (TpoR) és G-CSF-receptorok intracelluláris doménjéhez, és szignálútvonalaín keresztül befolyásolja a növekedéshez, differenciálódáshoz és túléléshez szükséges génexpressziót. Újabban egyéb receptorcsaládok, így például az érpatológiában szintén jelentős angiotenzin-receptorok jelátvitelében is kimutatták szerepét, ezen ismeretek azonban nem képezik a jelen közlemény tárgyát.

Az aktivációs folyamat a citokinmolekulák receptorhoz történő kötődésével indul, mely alapesetben teljesen inaktív, a citokinligand kötődése viszont olyan konformációváltozást indukál, amely a receptoralegységek dimerizációjához, oligomerizációjához vezet. Ennek hatására a receptorhoz kötött JAK aktiválódik, ami a receptorfehérje foszforilációjához vezet, kötőhelyet biztosítva ezzel a STAT-fehérjék számára. A STAT-fehérjék a foszforilációt követően dimerizálódnak, majd a sejtmagba transzlokálódnak, ahol transzkripciós faktorként működve a receptor, illetve sejttípus függvényében génexpressziót indukálnak (1. ábra).

A JAK/STAT útvonalban bekövetkező funkcionyerő mutáció hatásai

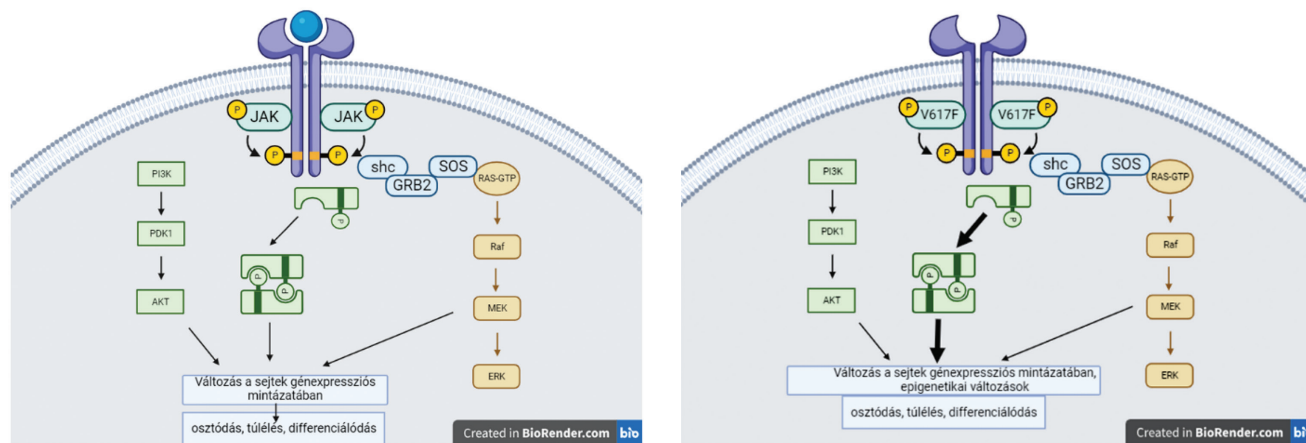
Myeloproliferatív neoplasziák

A fentiekből következik, hogy az útvonalban bekövetkező mutációk fontos szerepet játszhatnak az onkogenezisben. A klasszikus, BCR-ABL-fúzió-negatív MPN-ek (polycythaemia vera, essentialis thrombocythaemia

és primer myelofibrosis) olyan krónikus klonális rendellenességek, amelyek a vérképző őssejtekből erednek, klinikailag az érettsontvelő-eredetű sejtek túltermelődése, biológiailag pedig a citokinstimulussal szembeni függetlenség jellemzi őket. Több mint 20 éve már, hogy a *JAK2* gén 14. exonjában egy szerzett pontmutációt találtak, amely guanin-timin bázisok kicserélődésével jár, és a fehérje 617-es kodonjában a valin fenilalaninra való cseréjét (*JAK2 V617F*) idézi elő [1].

Klonális haemopoiesis

A génvizsgálatok elterjedésével hamar világossá vált, hogy az MPN-hez társuló génvariánsok jelen lehetnek az érintett egyén csontvelői myeloid őssejtjeiben kimutatható vérképzési neoplasia hiányában is. A jelenséget „ismeretlen potenciálú klonális haematopoiesis” („clonal hematopoiesis of indeterminate potential”, röviden CHIP) elnevezéssel írták le a szakirodalomban [18]. A szomatikus mutációval jellemzett klonális vérképzés egyébként normális csontvelőműködés és fehérvérsejtfunkciók mellett sokáig fennállhat [19]. A CHIP elnevezésében az „ismeretlen” szó arra utal, hogy az esetek kisebb része folyamatosan alakul át manifeszt MPN valamely változatává, míg sok esetben a követési idő alatt ez a transzformáció egyáltalán nem megy végbe, a klonális eltérések megjelenése ráadásul függ az életkortól is. A több mint 70 megvizsgált gén közül a leggyakrabban a *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *JAK2*, *SF3B1*, *CBL*, *SRSF2*, *PPM1D* és *BCOR* szekvenciákban tapasztaltak visszatérően eltéréseket [20]. Jelen munkánk tárgya, a *JAK2* mutációja a gyakorisági sorrendben előkelő helyen szerepel, és mint ilyen, a működéséről meglehetősen sok ismeret áll rendelkezésre.



1. ábra

A JAK-fehérjék szerepének sémás ábrázolása. Fiziológias állapotban a sejtfelszíni citokin/hormon receptor ligand kötése után a szignálút központi közvetítő eleme a foszforiláción át esett *JAK2* (bal oldali ábra). *V617F* mutáns JAK-fehérjekomplex jelenlétében az aktiváció állandósult, a receptor ligandkötésétől függetlenül történik (jobb oldali ábra). A nyílak az aktivációs mechanizmus irányát, a vastag nyílak a serkentő hatás fokozott intenzitását jelölik

AKT = aktin; ERK = extracelluláris szignál szabályozta kináz; GRB2 = növekedésfaktor-receptorhoz kötött fehérje-2; GTP = guanozin-trifoszfát; JAK = Janus-kináz; MEK = mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozta kináz; P = protein; P13K = foszfoinozítid-3-kináz; PDK1 = foszfoinozítid-függő kináz-1; Raf = patkánysarcoma vírusis onkogén homológ-B1; RAS = patkánysarcoma vírusis onkogén homológ; shc = Src homológ domént tartalmazó protein; SOS = 'son of sevenless'

A *JAK2* közvetítette gyulladási reakció

Aktiváció a myeloid eredetű sejtek szintjén

A *JAK/STAT* útvonal részletes megismerése az MPN kialakulásában betöltött szerepe mellett a jelátvitel fiziológiai folyamataira is ráirányította a figyelmet, ezen belül a myeloid eredetű sejtek hatékony működésével és a szervezetben kialakuló gyulladási állapotokkal lehet összefüggésbe hozni.

Fontos kiemelni, hogy a klonális jellegű mutációk a leggyakrabban a myeloid differenciálódást folytató sejteket (granulocytákat, monocytákat és NK-sejteket) érintik, az immunrendszer további elemei (B- vagy T-lymphoid sejtek) ebből többnyire kimaradnak [21; 22]. A *JAK2 V617F*, illetve egyes *TET2* variánsokat hordozó myeloid progenitorok fokozott gyulladási aktivitással rendelkező monocytákat és neutrophileket idéznek elő, s mindez érvényes a sejtek migrációs és patogénnel szembeni effektor funkcióira is. Jellemző módon az inflammatorikus rendszerrel kapcsolatos gének túlműködését észlelték [23]. Emellett fokozott szöveti penetrancia, valamint a gyulladás kialakulásában szerepet játszó citokinek magasabb szintje is megfigyelhető volt [24].

A *JAK2*-mutáns CHIP-sejtek funkcionális átalakulása komoly következményekkel jár a reaktív érelváltozások és a szöveti reparáció szintjén is. Nem meglepő, bár kezdetben izgalmat váltott ki az a tény, hogy az érfali eltérések korábbi megjelenése és súlyossága jelentős cardiovascularis kockázatot képvisel. A *JAK2*-mutáns hiperaktív myeloid sejtek az érkárosító hatáson túl az ischaemiás sérülést követő myocardialis gyulladás és a szívelégtelenség mértékét is fokozni képesek. *Sano és mtsai* egérmódel-kísérletek során azt tapasztalták, hogy bár a *V617F* mutáns egerekben nem fejlődik ki malignus vérképzési zavar, a szomatikus mutációt hordozó macrophagok nagyobb eséllyel vándorolnak be a szövetekbe, például myocardiumba, és fokozzák a szöveti reakciót egy ischaemiás eredetű károsodást követően [25].

Thromboinflammatio – klonális génvariánsok aktiváló hatása a thrombogenesisben

A szigorúan vett myeloid sejteken túl a *JAK2* és annak mutációja a thrombogenesisben is szerepet kap, hiszen a közös haemopoeticus őssejtől kifejlődő megakaryocyták a folyamat részét képezik. A *JAK2*-mutáció gyakori velejárója a vérlemezkeszám emelkedése, amely az MPN kapcsán sokszor az első konkrét, klinikailag mérhető eltérés. Az artériás és a vénás thrombosis az MPN gyakori szövődésményei [26]. A thrombocytosis önmagában azonban nem feltétlenül járna együtt a thrombosis gyakoriságának fokozódásával, erre sokkal inkább a vérlemezkek kóros aktivációja és érfali interakciói hajlamosítanak [27, 28]. Az állandósult endogén stimulus mellett ráadásul fokozódik a vérlemezkeknek a gyulladási sejtekre irányuló serkentő hatása is. A thrombosis és a szö-

veti gyulladási reakció együttes előfordulását és következményeit thromboinflammationak nevezik. Az artériák esetében kialakuló atheromás plakkban a leggyakoribb szövődésmény a bevézés, amely rendkívül káros következményekkel jár, hiszen az érfal intimájába kerülő thrombocyták lipid mediátorok (12-HETE, tromboxán) és chemokinek (IL1, IL8) felszabadításán keresztül aktív leukocytaborzást végeznek. Az aktivált thrombocyták stromára gyakorolt hatása szöveti növekedési faktorok (PDGF A/B) által is igen kifejezett.

A *JAK2*-útvonal mutációjának komplex hatása a gyulladási folyamatokra

A gyulladási folyamatokban részt vevő sejtek csontvelői differenciálódása során a *JAK*-enzimeknek fontos jelátviteli, aktivációs szerepük van [29]. Egy ilyen prototípus a citokinreceptorhoz kötődő interferon-gamma (IFN γ) kiváltotta hatás, mely bakteriális és vírusos fertőzések esetében fokozza a gyulladási sejtek aktivációját és differenciálódását, ezzel hozzájárul az immunrendszer védekező funkcióinak fenntartásához. A *JAK2* közvetítésével hatnak egyéb inflammatorikus interleukin-ligandok is (IL1 β , IL6, IL11, IL12, IL23, IFN α), valamennyi az el nem kötelezett (innate) immunválasz keretében [30, 31]. A *JAK2 V617F* szomatikus mutációt hordozó myeloid sejtek aránya (esetleg száma is) a mutációból fakadó aktiváció, proliferáció és kiérés miatt relatíve megnő a csontvelőben, majd az így képződő sejtek a terminális differenciálódást befejezve kijutnak a keringésbe és onnan a perifériás szövetekbe. Gyulladási reakció esetén a patológiás klón sejtjei ingerlékenységet, többirányú aktivációt mutathatnak, ezért a gyulladás által keltezt szöveti destrukció mértéke kifejezettebb lehet [32]. Mindezen túl a folyamatos *JAK2*-aktiváció által érintett myeloid sejtek adhéziós képessége is fokozott a p-szelektin-, integrin- és fibrinogénreceptorok expressziója révén. Az így kialakuló hiperfunkció (migráció, csoportosulás, exocytosis, phagocytosis és degranuláció) az érintett szövetben eltúlzott szövetkárosodással járhat, a szöveti szintű konkrét eltérésekről azonban még keveset tudunk.

Klonális haemopoiesis és cardiovascularis kockázat

A mára elterjedt hipotézis alapján az atherosclerosis – mint az artériák érfali szöveti elváltozása – lényegében többféle etiológia hatására kialakuló gyulladási mechanizmus következménye, melyhez a myeloid eredetű sejtek, vagyis a macrophagok/histiocyták, a neutrophilek és a thrombocyták aktív közreműködése szükséges. A klinikai kutatások egyre inkább megerősítik az atherosclerosis gyulladási hátterét és a gyulladási útvonalakra ható célzott terápiás beavatkozások indokoltságát [33]. A szövődésményes atheromás plakk mint a súlyos cardio-

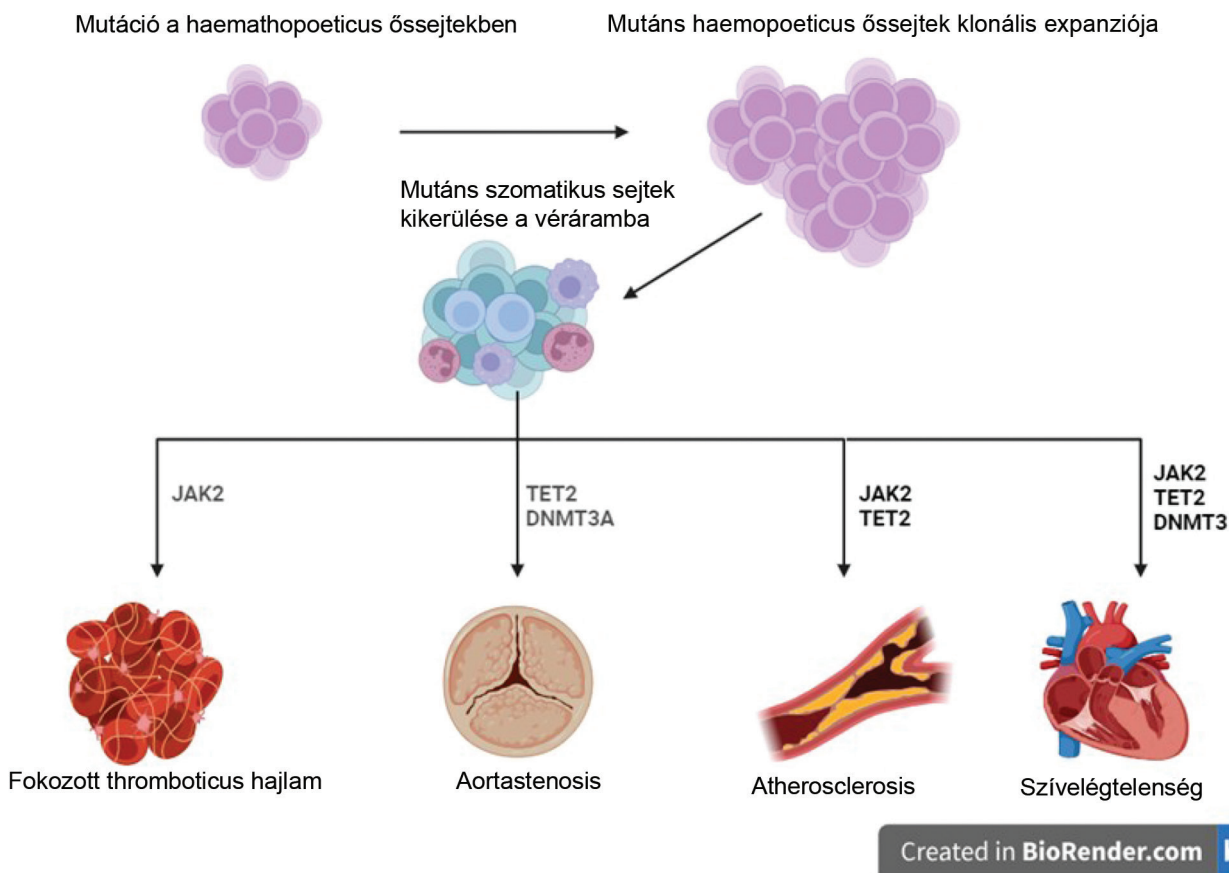
vascularis eltérések alapjelensége tehát végső soron az érfalban jelentkező hiperaktív gyulladásos válasz következménye. A plakk képződésében központi szerepet játszó myeloid (eleinte főleg monocytaer) eredetű sejtek fiziológiás aktiváció keretében, citokinek és sejtfelszíni receptoraik *JAK2* által is közvetített hatására okoznak szöveti destrukciót, illetve átépülést [34]. Az ennek alátámasztására végzett állatkísérletes tanulmányok azt mutatják, hogy a CHIP-mutációk által kiváltott gyulladás súlyosbítja mind az atherosclerosis, mind a krónikus szívelégtelenséget [35, 36]. A fokozott cardiovascularis kockázatot a gyulladást serkentő gének közül a leginkább az *IL1RAP*, az *IL10*, illetve az *AIM2* expressziójával lehetett összefüggésbe hozni [23].

Már a legkorábbi statisztikai vizsgálatokból kiderült, hogy mutáns sejtekkel rendelkező, de malignus hematológiai elváltozást nem mutató (CHIP-) egyének esetében a szívkoszorúér-betegség kockázata kb. 2-szeresére (1,9-szeresére) emelkedett a mutációt nem hordozókhoz képest [37]. Két retrospektív eset-kontroll vizsgálatban a CHIP-alanyoknál a korai szívinfarktus kockázata 4-szer nagyobb volt a nem hordozókhoz képest. Ezekben az esetekben a *JAK2* mellett a *DNMT3A*, a *TET2* és

az *ASXL1* gének mutációi külön-külön is összefüggésbe hozhatók voltak a szívkoszorúér-betegséggel. A betegség kimenetele pedig kedvezőtlen volt a CHIP eseteiben. Hasonlóan kedvezőtlen faktorként szerepel a *JAK2*-mutáció a cerebrovascularis stroke kialakulása során [38, 39].

További fontos adat, hogy a koszorúér-események a variáns klón össz mennyiségével is arányosan változnak. Az artériák meszesedésének képalkotó vizsgálata alapján dózis-hatás összefüggés is mutatkozott a *JAK2*-variánsnak a perifériás vérben, illetve csontvelőben kimutatható mennyisége (variánsallél-frekvencia = VAF) és a kialakuló atherosclerosis súlyossága között [24]. Ezek az adatok meggyőzően támasztják alá azt, hogy az aktiváló génvariánsokkal jellemezhető klonális haemopoiesis nem csupán egy, az életkorral összefüggő praemalignus állapot, hanem megnövekedett cardiovascularis kockázat és halálozás is jellemzi (2. ábra).

A mutáció megjelenése és a cardiovascularis kockázat azonban természetesen az életkorral összefüggésben is vizsgálendő, hiszen az a csontvelői funkciók és a gyulladásos mechanizmus egyik fontos, befolyásoló tényezője. Egyes tanulmányok szerint az életkor, a gyulladásos



2. ábra

A haemopoeticus őssejtekben létrejövő mutációk a klonális jellegű sejtproliferáció mellett funkcionális hatással is rendelkeznek. A *JAK2*, valamint a *TET2*, *DNMT3* és más, ritkább génvariánsok cardiovascularis szövődményekkel is összefüggésbe hozhatók, melyek közös eredete thromboinflammatoricus mechanizmusra vezethető vissza

DNMT = DNS-metil-transzferáz; JAK = Janus-kináz; TET2 = tíz-tizenegy transzlokáció-2

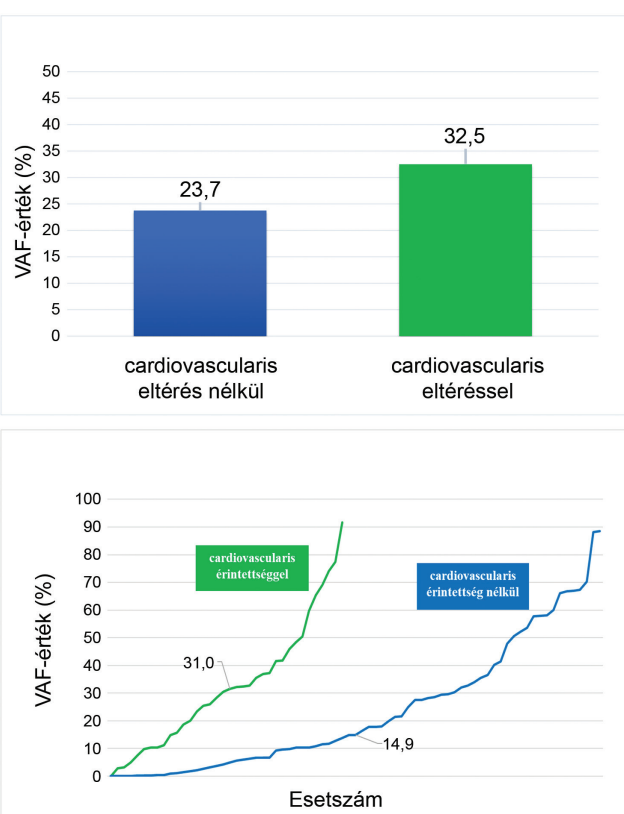
markerek és a coronariasclerosis között eleve szoros az összefüggés. Az idősebb életkor általában az IL6, az IL18, a C-reaktív fehérje (CRP), a fibrinogén- és a szolubililis IL6-receptor (sIL6r) magasabb szintjével jár együtt [40]. Mindezt jelentősen átrendezi, ha a klonális myeloid sejtek fokozott és minőségileg más proinflammatoricus hatást (citokinszekréció, -migráció, -degranuláció) fejtenek ki [17, 41, 42]. Az idősebb életkorra jellemző a CHIP-sejteket stimuláló mikrokörnyezet, amely a sejtek öregedésével szinkron növekvő szomatikus mutációk számával együtt már jelentős cardiovascularis kockázattal járó proinflammatoricus környezetet jelent. Fontos azt is szem előtt tartani, hogy a klonális haemopoiesis hosszan elhúzódó állapot, mely időszak nem mentes a klasszikus rizikófaktorok (hypertensio, hyperlipidaemia stb.) hatásaitól, így a thromboinflammatoricus hatás szerepe önállóan csak korlátok között vizsgálható.

JAK2-mutáció ma még többnyire nem kerül kimutatásra mindaddig, amíg a tünetekkel járó hematológiai betegség ki nem alakul. Jogosan feltételezhető, hogy egy frissen diagnosztizált *JAK2*-pozitív MPN esetén a génvariáns már sok-sok évvel korábban kialakult a myeloid őssejt szintjén, és az ebből származó klonális gyulladásozó sejtek esetlegesen régóta fokozott hatással vesznek részt a cardiovascularis szövétkárosodásban.

JAK2 klonális haemopoiesis és cardiovascularis eltérések saját betegpopulációinkban

A fentieket kívánja alátámasztani az általunk Magyarországon először kezdeményezett kutatás, melynek keretében a Debreceni Egyetem ellátási területén a 2013 és 2021 közötti időszakban egy anonimizált klinikai adatbázis elemzésével kívánjuk megvizsgálni a *JAK2*-mutációval rendelkező betegek cardiovascularis érintettségét. A vizsgálatba elsőként 380 beteg adatait tudtuk bevonni, akiknél a *JAK2 V617F* mutáció jelenléte és potenciális hatása a VAF megadásával jellemezhető volt. A VAF a variáns génszekvencia kimutatását követően annak százalékos arányát adja meg az összes detektált allél viszonylatában. Az adatelemzés alapjául a kórtörténetben regisztrált kardiológiai (elsősorban ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarktusz) és vascularis (nagyér-atheromatosis) események szolgáltak.

Eredményeink szerint a *JAK2*-mutáció VAF-értékei 0,1% és 88,5% között változtak. Az elemzés során két csoportot alakítottunk ki. 223 fő esetében nem találtunk cardiovascularis eltérést, míg 145 főnél egyértelmű, változatos szövödmények szerepeltek. A kérdéses eseteket a vizsgálatból kizártuk. A két populáció VAF-értékeinek átlaga jelentősen eltért, az előbbi esetben $23,7 \pm 11,5\%$, míg az utóbbiban $32,5 \pm 16,2\%$ volt, a két csoport eredménye szignifikáns különbséget mutatott ($p = 0,0194$) (3. ábra). Az átlagéletkor a cardiovascularis szempontból nem érintett csoport esetében 66 évnek, míg az érin-



3. ábra

A *JAK2 (V617F)* génvariáns VAF-értékeinek alakulása a cardiovascularis érintettség szerinti bontásban (mért legmagasabb érték, $n = 111$). A cardiovascularis eltérések miatt kezelt, illetve ilyen eltérést nem mutató *JAK2*-mutáció-pozitív egyének VAF-értékei szignifikáns eltérést mutatnak ($p = 0,0194$) (felső diagram). A két csoport VAF-értékeit nagyságrendbe állítva jelentősen eltérő lefutású görbékert kapunk, a kohorszra vonatkozó mediánérték lényeges különbségével (alsó diagram)

JAK = Janus-kináz; VAF = variánsallél-frekvencia

tett csoport esetében 73 évnek adódott. Tapasztalataink alapján az összefüggést az agresszív, gyors lefolyású myeloproliferatív esetek, illetve az életkor előrehaladtával egyébként is kialakuló atherosclerosis és az ennek talaján manifesztálódó thromboticus események egyaránt befolyásolják.

Következtetés

Az újabb szakirodalmi adatok alapján a cardiovascularis betegségek hátterében az egyéb kockázati tényezők mellett összetett thromboinflammatoricus mechanizmusok is szerepet játszanak, a molekuláris biológiai összefüggések csak fokozatosan kerülnek felismerésre. Ezek közül kiemelkedik a géntérésekkel jellemezhető klonális haemopoiesis jelensége: ennek a korábban elsősorban praeleukaemiának tartott tünetmentes állapotnak a megitélése mára átalakulóban van. A gyulladásozó funkciókra, az érfalra és a szívizomra gyakorolt hatásuk révén több, a granulocytamonocyt funkció befolyásoló génmutációt már komoly cardiovascularis kockázatként tartanak számon. Mára igazolódott az összefüggés a klonális vér-

képzés, valamint az atherosclerosis, ezen belül az aorta-stenosis, illetve -aneurysma, az ischaemiás szívbetege, a myocardialis infarktus, valamint a stroke kialakulása között. A mechanizmus megismerése révén az is felvetődik, hogy a fokozott kockázatnak kitett betegekben a jelátvitelt megcélzó kezelések (például IL1 β - és JAK2-gátlók) is hatékonyak lehetnek.

A klonális eltérések közül a monogénes vizsgálatok eleinte leginkább a funkciónyerő *JAK2 V617F* génvariánsra fókuszáltak, ezért e tekintetben rendelkezünk jelenleg a legtöbb elemezhető adattal. Ám a technológiai fejlődés – elsősorban az újgenerációs szekvenálás – napjainkban lehetővé teszi a myeloid/gyulladásos sejtekben patogén hatással járó számos variáns egyidejű azonosítását. A cardiovascularis kockázati tényezőket, ezek klinikai és pszichoszociális aspektusait nemcsak nemzetközi szinten, hanem hazai szakmai körökben is intenzíven tanulmányozzák [43, 44]. Egyelőre azonban a háttérben húzódó egyéni biológiai adottságok, betegségmódosító tényezők vizsgálatára korlátozottak a lehetőségek. Bár a genetikai információ az összetett biológiai működés egyénre vonatkozó részleteit is tükrözi, az újgenerációs szekvenálás napjainkban mégis elsősorban a betegségek diagnosztikáját szolgálja, alkalmazása preventív, illetve szűrő jelleggel nem validált, és ilyen célból a finanszírozása sem biztosított.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. E.: Klinikai adatbázisok keresése, releváns adathalmazok képzése, a szakirodalmi háttér feldolgozása, a kézirat megírása. Ú. A.: Molekuláris vizsgálatok végzése és az eredmények rendelkezésre bocsátása. C. M.: Adatbázisképzés, statisztikai elemzés. M. G.: A koncepció kialakítása, a szakirodalom feldolgozása, a kézirat megírása, szerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 2013; 32: 2601–2613.
- [2] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1779–1790.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200–1228.
- [4] Rolles B, Mullally A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022; 17: 319–329.
- [5] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98: 1465–1487.
- [6] Kleppe M, Kwak M, Koppikar P, et al. JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response. *Cancer Discov*. 2015; 5: 316–331.
- [7] Li N, Chen M, Yin, CC. Advances in molecular evaluation of myeloproliferative neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2023; 40: 187–194.
- [8] Rajnai H, Bödör Cs, Reiniger L, et al. Novel method in diagnosis of chronic myeloproliferative disorders – detection of *JAK2* mutation. [Új lehetőség a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnosztikájában – a *JAK2* mutáció kimutatása.] *Orv Hetil*. 2006; 147: 2175–2179. [Hungarian]
- [9] Andrikovics H, Szilvási A, Meggyesi N, et al. Role of the activating mutation Val617Phe of Janus kinase 2 gene in myeloproliferative diseases and significance of its detection. [A 2-es típusú Janus tirozin kináz Val617Phe aktiváló pontmutáció szerepe és kimutatásának jelentősége myeloproliferatív szindrómában.] *Orv Hetil*. 2007; 148: 203–210. [Hungarian]
- [10] Iványi JL, Marton, E, Plander M. Significance of the *JAK2*_{V617F} mutation in patients with chronic myeloproliferative neoplasia. [A *JAK2*^{V617F}-mutáció jelentősége krónikus myeloproliferatív neoplasziás betegekben.] *Orv Hetil*. 2011; 152: 1795–803. [Hungarian]
- [11] Dombi P, Illés Á, Demeter J, et al. Hungarian Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry. Evaluation of the polycythemia vera patients. [Philadelphia-negatív krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. Polycythemia verás betegek adatainak elemzése.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 901–909. [Hungarian]
- [12] Perner F, Perner C, Ernst T, et al. Roles of *JAK2* in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. *Cells* 2019; 8: 854.
- [13] Satriotomo I, Bowen KK, Vemuganti R. *JAK2* and *STAT3* activation contributes to neuronal damage following transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem*. 2006; 98: 1353–1368.
- [14] Zhong Y, Gu L, Ye Y, et al. *JAK2/STAT3* axis intermediates microglia/macrophage polarization during cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neuroscience* 2022; 496: 119–128.
- [15] Hasselbalch HC, Björn ME. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 102476.
- [16] Hermouet S, Bigot-Corbel E, Gardie B. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 145293.
- [17] Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: *JAK/STAT* pathway: mutations, inhibitors, and resistance. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 1933–1940.
- [18] Singh I, Singh A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: current understanding and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2023; 25: 539–547.
- [19] Steensma DP. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv*. 2018; 2: 3404–3410.
- [20] Papa V, Marracino L, Fortini F, et al. Translating evidence from clonal hematopoiesis to cardiovascular disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2020; 9: 2480.
- [21] Buscarlet M, Provost S, Zada YF, et al. Lineage restriction analyses in CHIP indicate myeloid bias for *TET2* and multipotent stem cell origin for *DNMT3A*. *Blood* 2018; 132: 277–280.
- [22] Arends CM, Galan-Sousa J, Hoyer K, et al. Hematopoietic lineage distribution and evolutionary dynamics of clonal hematopoiesis. *Leukemia* 2018; 32: 1908–1919.
- [23] Yu Z, Filder TP, Ruan Y, et al. Genetic modification of inflammation and clonal hematopoiesis-associated cardiovascular risk. *J Clin Invest*. 2023; 133: e168597.
- [24] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 111–121.
- [25] Sano S, Wang Y, Yura Y, et al. *JAK2*^{V617F}-mediated clonal hematopoiesis accelerates pathological remodeling in murine heart failure. *JACC Basic Trans Sci*. 2019; 4: 684–697.

- [26] Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 317–325.
- [27] Bekendam RH, Ravid K. Mechanisms of platelet activation in cancer-associated thrombosis: a focus on myeloproliferative neoplasms. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1207395.
- [28] Barbui T, Gavazzi A, Sciatti E, et al. Clonal hematopoiesis in myeloproliferative neoplasms confers a predisposition to both thrombosis and cancer. *Curr Hematol Malig Rep.* 2023; 18: 105–112.
- [29] Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012; 119: 3219–3225.
- [30] Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 453020.
- [31] Rai S, Grockowiak E, Hansen N, et al. Inhibition of interleukin-1 β reduces myelofibrosis and osteosclerosis in mice with *JAK2-V617F* driven myeloproliferative neoplasm. *Nat Commun.* 2022; 13: 5346.
- [32] Fan W, Cao W, Shi J, et al. Contributions of bone marrow monocytes/macrophages in myeloproliferative neoplasms with *JAK2^{V617F}* mutation. *Ann Hematol.* 2023; 102: 1745–1759.
- [33] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1119–1131.
- [34] Marnell CS, Bick A, Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2021; 161: 98–105.
- [35] Sidlow R, Lin AE, Gupta D, et al. The clinical challenge of clonal hematopoiesis, a newly recognized cardiovascular risk factor. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 958–961.
- [36] Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017; 21: 374–382.e4.
- [37] Leiva O, Hobbs G, Ravid K, et al. Cardiovascular disease in myeloproliferative neoplasms: state-of-the-art review. *JACC Cardio-Oncol.* 2022; 4: 166–182.
- [38] Gumuser ED, Schuermans A, Cho SM, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential predicts adverse outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81: 1996–2009.
- [39] Oyama N, Iwamoto T, Doyu K, et al. *JAK2 V617F* mutation and large cerebral artery disease in patients with myeloproliferative neoplasms. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30: 1917–1926.
- [40] Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005; 105: 2294–2299.
- [41] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019; 25: 1822–1832.
- [42] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15: 505–522.
- [43] Jánosi A, Pach FP, Uzzoli A, et al. Comparison of the incidence, treatment and prognosis of myocardial infarction in Hungary's differently developed districts. [A szívinfarktus incidenciája, a betegek ellátásának és prognózisának összehasonlítása Magyarország különböző fejlettségű járásaiban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1862–1871. [Hungarian]
- [44] Ocsovszky Z, Martos T, Otohal J, et al. Relationship between cardiovascular risk assessment and health behavior in the light of psychosocial factors. Follow-up of the Budakalász Epidemiological Study. [A cardiovascularis rizikóbecslés és az egészség-magatartás kapcsolata pszichoszociális tényezők tükrében. A Budakalász Epidemiológiai Vizsgálat utánkövetése.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 119–131. [Hungarian]

(Méhés Gábor dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: gabor.mehes@med.unideb.hu)

Eladó praxis

Házi Gyermekorvosi Praxis felújítás előtt álló rendelőben eladó

Budapesten

a XI. kerület, Menyecske utca 16. szám alatt.

Érdeklődni lehet: 06 20 364-4585

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)