

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN**

**DIRECCIÓN GENERAL DE POSTGRADO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS DE LA SALUD**

“El haplotipo 46/1 del gen *JAK2* como factor de predisposición al desarrollo de policitemia vera *JAK2*<sup>V617F</sup> positiva en la población paraguaya”

“*JAK2* 46/1 *haplotype* as predisposing factor for the development of *JAK2*<sup>V617F</sup>-positive polycythemia vera in Paraguayan population”

Trabajo de tesis para optar al título de Magíster en Ciencias Biomédicas

**Autor:** BC. Aníbal Francisco Espínola Cano

**Director de tesis:** Dra. Susy Jacqueline Figueredo Thiel

San Lorenzo

2018

## RESUMEN

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa sin expresión leucémica originada por alteraciones en la célula madre hematopoyética. El descubrimiento de la mutación  $JAK2^{V617F}$  contribuyó al entendimiento de la patogénesis de estas enfermedades y se constituyó en un marcador molecular muy útil para el diagnóstico. Gracias a estudios de polimorfismos de un único nucleótido se identificó el haplotipo 46/1 del gen  $JAK2$ , una variante de la línea germinal que se vio asociada a policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas por lo que se evaluó si esta asociación se replica en la población paraguaya. Mediante un estudio de casos y controles que incluyó a 36 pacientes paraguayos con policitemia vera  $JAK2^{V617F}$  positivo y 63 voluntarios aparentemente sanos que fueron genotipificados para el polimorfismo rs10974944, marcador del haplotipo 46/1 de gen  $JAK2$ , mediante reacción en cadena de la polimerasa y corte con enzima de restricción *MboI*. Este haplotipo estuvo presente con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con policitemia vera que en los voluntarios sanos (53% vs 24%;  $p = 0,0115$ ) lo que representa un riesgo de 5,90 (IC95% = 2,22 – 15,49) a desarrollar la enfermedad para los portadores de al menos una copia del alelo. La fracción atribuible poblacional fue del 24,8%. No se encontró asociación entre este haplotipo y los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico de los pacientes. En conclusión, el haplotipo 46/1 estuvo asociado a la policitemia vera en esta población por lo que se constituye como un factor de predisposición genética de carácter dominante.

**Palabras clave:** neoplasia mieloproliferativa, haplotipo 46/1, polimorfismo de un solo nucleótido.

## SUMMARY

Polycythemia vera is a non-leukemic myeloproliferative neoplasm caused by alterations in the hematopoietic stem cell. The finding of the *JAK2*<sup>V617F</sup> mutation contributed to the understanding of the pathogenesis of these diseases and constituted a very useful molecular marker for diagnosis. Thanks to study of single nucleotide polymorphisms was possible the finding of *JAK2* 46/1 haplotype, a germline variation that was associated with polycythemia vera and other myeloproliferative neoplasm, so it was evaluated whether the same association occurs in Paraguayan population. Through a case-control study that included 36 Paraguayan patients with *JAK2*<sup>V617F</sup>-positive polycythemia vera and 63 apparently healthy donors who were genotyped for the rs10974944 polymorphisms, a haplotype 46/1 marker, using polymerase chain reaction and digestion with *MboI* restriction enzymes. This haplotype was found a higher frequency in the patients' group (53% vs 24%) than controls which represents a risk of 5,90 (95% IC = 2,22 – 15,49) to develop the disease for carriers of at least one copy of the allele. The population attributable fraction was 24,8%. No association was found between 46/1 haplotype and the hematological parameters of the patients. To conclude, *JAK2* 46/1 haplotype was associated to polycythemia vera in this population which is why it is a dominant genetic predisposition factor.

**Keywords:** myeloproliferative neoplasm, haplotype 46/1, single nucleotide polymorphism