

**فحص الطفرة الوراثية في اكسون ١٢ في جين
JAK2
لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب التكاثر النقبي الغير حاملين لطفرة
JAK2 V617F
في محافظة جدة
المستخلص**

العثور على طفرة JAK2 V617F ساهم بشكل كبير في فهم احد مسببات مرض تكاثر نقوي (MPD) وكذلك توفير قدرات اضافيه للتحليل والسيطره بشكل اكبر على هذا النوع من الأمراض. تعتبر الطفرة الوراثية في جين JAK2 اكسون ١٢ من الطفرات المستحدثت اكتشفها على نفس الجين و التي تحفز انتاج السايوتوكاين بشكل مستقل في سلالات خلوية منتجة لمستقبلات خاصة بالخلايا الدموية الحمراء (الاريتروبوتين) بالإضافة لاستهدافها مسار جاك-STAT المتسبب في اضطرابات التكاثر النقبي. اكتشاف هذه الطفرات في اكسون ١٢ يوفر آلية جديدة للتفعيل في نقل الإشارة في الأورام الخبيثة للدم تحديدا في المرضى السلبين لطفرة اكسون ١٤ (V617F) المصابين ب PV و مرض كثرة الكريات الحمراء مجهولة السبب والتي تحدث بنسبة تقريبيه حوالي ٥% في كل الحالات.

في هذه الدراسة وبناء على هذه المعلومات فقد تم التحقق والبحث عن وجود طفرة في اكسون ١٢ في جين JAK2 في ١٦٨ مريض الذين يعانون من مجموعة من الأعراض المصاحب لمرض التكاثر النقبي MPD . اخذت هذه العينات من مركز التميز لبحوث الجينوم على مرضى في نفس منطقة البحث(جده) وقد تم اختيار المرضى الذين كانت لديهم الطفره في JAK2 اكسون ١٤ ايجابي ومرضى غير مصابين او حاملين للطفرة . خلال هذه الدراسة تم استخدام تقنية عالية الدقة وهي أليل PCR المحددة لفحص ٤ طفرات مشتركة تحدث في اكسون ١٢ والتي أظهرت عدم تواجد هذه الطفرة لأكسون ١٢ سواء في المرضى المصابين بطفرة اكسون ١٤ او الغير مصابين بها.

بالتالي نستنتج أن الطفرة الوراثية في اكسون ١٢ لجين JAK2 ليست بارزة في منطقتنا ومزيديا من الفحوصات الأخرى على عوامل وراثية وجينات أخرى قد يؤدي إلى تحديد متغير جيني يلعب دورا هاما في فهم الية المرض واسبابه

أعداد الطالب / هاشم معتوق السالمي

باشراف البرفيسور /عادل محمد ابوزناده

الدكتور هبه الخطابي

Screening Exon 12 Mutations in Patients with Myeloproliferative Disorder Negative for the JAK2 V617F Mutation in Jeddah Region.

Abstract

The understanding of the pathogenesis of myeloproliferative disorders has been aided significantly by the discovery of the JAK2 V617F mutation, and provided with additional capabilities for analysing and managing this type of disease.

The *JAK2* exon 12 mutations are quite new and have been found to generate induced cytokine-independent/hypersensitive reproduction in erythropoietin receptor-expressing cell lines and trigger the JAK-STAT pathway in myeloproliferative disorders (MPD). The triggering of signal transduction in hematopoietic malignancies is caused by the discovery of these new mechanisms with *JAK2* exon 12 mutation being recorded in *JAK2* V617F-negative patients with polycythemia Vera and idiopathic erythrocytosis which corresponds to about 5% of all polycythemia Vera (PV) cases. As part of this research, *JAK 2* exon 12 mutations were investigated in 168 patients with a range of MPD symptoms. Those patients were previously screened for *JAK2*V617F in the molecular genetic laboratory at center of excellence in genomic medicine research.

Using allele specific PCR to screen four common mutations on exon 12 in addition to screening the whole exon has shown that none of the patients were positive for the exon 12 mutation. This finding concludes that the *JAK2* mutation is not prominent in our region and further screening of other predisposing genetic markers may lead to the identification of an important genetic variant that help in the understanding of disease pathogenesis.

by

Hashim Matoq alsalmi

Supervised By

c

Dr. Heba Alkhatabi