

Résumé

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP), non BCR-ABL1, regroupent principalement la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). Ces pathologies partagent, dans des proportions variables, une mutation commune, la mutation JAK2 V617F. La protéine JAK2 mutée a une activité tyrosine kinase constitutive, impliquée dans le développement de la maladie. Cette mutation, seule, n'explique pas l'hétérogénéité phénotypique au sein des NMP. L'avènement des techniques de séquençage haut débit a permis de mieux appréhender la physiopathologie. Notre travail avait pour objectif l'identification de mutations additionnelles au sein de deux cohortes suivies au long cours en lien avec un risque d'aggravation de la maladie, l'une regroupant des patients en phase chronique (TE et PV JAK2 V617F), la seconde regroupant des patients avec une myélofibrose traitée par interféron. A l'instar d'autres travaux récents, nous avons montré que le nombre de mutations et la présence de mutations additionnelles sont associés à l'évolution de la maladie, voire à la réponse au traitement. Parmi les mutations identifiées, certaines pourraient influencer l'épissage. La deuxième partie de ce travail a donc consisté à étudier l'épissage alternatif en fonction des mutations présentes, et en particulier la mutation JAK2 (V617F) et de manière globale dans les TE. Un saut de l'exon 14 de JAK2 a été décrit chez des patients NMP présentant, ou non, la mutation JAK2 V617F. Cette mutation du gène JAK2 est prédite pour altérer un site de fixation de la protéine SRSF6 régulatrice de l'épissage, pouvant entraîner un saut de l'exon 14 de JAK2. Nous observons que le saut de l'exon 14 est un événement peu fréquent chez les patients, modulé en partie par l'expression des protéines SR. L'analyse transcriptomique montre une grande hétérogénéité entre les patients en termes d'expression et d'épissage, ce qui ne nous a pas permis de mettre en évidence de profil caractéristique.

Ces résultats soulignent l'importance de l'identification des mutations additionnelles au diagnostic et au cours du suivi. Nous avons pu, en outre, identifier quelques transcrits alternatifs associés à la présence de ces mutations. Le rôle fonctionnel de ces variants reste à définir.

Abstract

Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are a group of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm (MPN). These diseases share a common mutation, JAK2 V617F, in varying proportions. The mutated JAK2 protein has a constitutive tyrosine kinase activity, implicated in the physiopathology of MPN. This mutation alone does not explain the phenotypic heterogeneity within MPN. High throughput sequencing techniques helped understanding the physiopathology. This work aimed to identify additional mutations in two patient cohorts related to the aggravation risk of the disease. The first one consisted of patients in chronic phase (JAK2 V617F ET and PV), the second consisted in patients with myelofibrosis treated with interferon. Like other studies, we have shown that the number of mutations and the presence of additional mutations are associated with disease progression or with response to treatment. Some identified mutations could influence splicing. The second part of this work aimed at studying the putative impact of the JAK2 V617F mutation, on alternative splicing (AS). We also analyzed global AS profiles in ET. *JAK2* exon 14 skipping has been described in NMP patients with or without the JAK2 V617F mutation. This mutation was predicted to alter the binding site of the SRSF6 splice-regulating protein. We observed that exon 14 skipping was an uncommon event in patients, in part related to SR protein expression. In addition, our transcriptomic-wide analysis showed a great heterogeneity between the patients with respect to both gene expression and splicing. This prevented us from identifying any characteristic profile. These results underscore the importance of identifying additional mutations at diagnosis and during follow-up. We have also been able to uncover some alternative transcripts associated with the presence of these mutations. The functional role of these variants remains to be defined.