

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ/MOLECULAR BIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.22>КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА МУТАЦИЙ 12 ЭКЗОНА ГЕНА *JAK2*

Обзор

Куклина Н.Г.^{1,*}, Авдонина М.А.²¹ORCID : 0000-0002-8255-6226;²ORCID : 0000-0002-8605-7432;^{1,2} Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация¹ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Российская Федерация¹ Институт синтетической биологии, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ul_nk[at]mail.ru)

Аннотация

Истинная полицитемия (ИП) — наиболее распространенная форма Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. У 90% больных она ассоциирована с мутацией V617F в гене *JAK2*, в остальных случаях (2–3%) обнаруживаются мутации в 12 экзоне этого гена. Патогенез ИП определяется гиперактивацией *JAK-STAT* сигнального каскада; чаще всего это состояние провоцируется мутацией V617F, локализованной в 14-м экзоне гена *JAK2*. В настоящее время насчитывается более 90 мутаций, находящихся в 12 экзоне. Из них наиболее часто встречающиеся — F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, N542-E543del, R541-E543delinsK и H538-K539delinsL. Для выявления соматических мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* применяют ряд молекулярно-генетических методик. Среди них — секвенирование ДНК, фрагментный анализ, а также различные модификации ПЦР в реальном времени, включая аллель-специфичную ПЦР и методы, основанные на анализе кривых плавления для детекции мутаций. Однако ни один из рассмотренных методов не способен одновременно и однозначно детектировать все возможные варианты соматических мутаций. Это обусловлено как их значительным разнообразием, так и тем, что уровень аллельной нагрузки мутантных клеток в крови пациента нередко оказывается ниже порога чувствительности применяемых методик. По этой причине анализ мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* пока не вошёл в рутинную практику клиничко-диагностических лабораторий.

Выявление мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* — значимый диагностический инструмент в работе с пациентами, страдающими миелопролиферативными новообразованиями. Эти генетические изменения служат одним из ключевых критериев диагностики таких патологий, как ИП, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ).

Ключевые слова: мутации в гене *JAK2*, 12 экзон, молекулярно-генетическая диагностика, миелопролиферативные заболевания.

CLINICAL SIGNIFICANCE AND DIAGNOSIS OF MUTATIONS IN EXON 12 OF THE *JAK2* GENE

Review article

Kuklina N.G.^{1,*}, Avdonina M.A.²¹ORCID : 0000-0002-8255-6226;²ORCID : 0000-0002-8605-7432;^{1,2} Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russian Federation¹ Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov, Moscow, Russian Federation¹ Institute of Synthetic Biology, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (ul_nk[at]mail.ru)

Abstract

Polycythemia vera (PV) is the most common form of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. In 90% of patients, it is associated with the V617F mutation in the *JAK2* gene, while in the remaining cases (2–3%), mutations are found in exon 12 of this gene. The pathogenesis of TP is determined by the hyperactivation of the *JAK-STAT* signalling cascade; most often, this condition is triggered by the V617F mutation located in exon 14 of the *JAK2* gene. Currently, there are more than 90 mutations located in exon 12. The most common of these are F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, N542-E543del, R541-E543delinsK, and H538-K539delinsL. A number of molecular genetic techniques are used to detect somatic mutations in exon 12 of the *JAK2* gene. These include DNA sequencing, fragment analysis, and various modifications of real-time PCR, including allele-specific PCR and methods based on melting curve analysis for mutation detection. However, none of the methods considered is capable of simultaneously and unambiguously detecting all possible variants of somatic mutations. This is due to both their considerable diversity and the fact that the number of mutant cells in the patient's blood is often below the sensitivity threshold of the methods used. For this reason, analysis of mutations in the 12th exon of the *JAK2* gene has not yet become part of routine practice in clinical diagnostic laboratories.

Identification of mutations in exon 12 of the *JAK2* gene is an important diagnostic tool in working with patients suffering from myeloproliferative neoplasms. These genetic changes are one of the key criteria for diagnosing pathologies such as PV, essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF).

Keywords: mutations in the JAK2 gene, exon 12, molecular genetic diagnosis, myeloproliferative disorders.

Введение

Одной из наиболее распространенных форм Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, согласно классификации ВОЗ 2022 г, является ИП [1]. Основным критерием необходимым для постановки диагноза является молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации V617F гена *JAK2* или мутаций в 12 экзоне гена *JAK2* [2], [3].

Большинство пациентов с установленным диагнозом истинной полицитемии (ИП) имеют мутацию V617F в гене *JAK2* — её выявляют примерно у 90% больных. Для 2–3% пациентов, у которых мутация V617F не обнаружена (V617F-отрицательные случаи), характерны другие генетические изменения в гене *JAK2*. Эти мутации локализуются в онкоассоциированной области 12-го экзона и включают микроделеции, микроинсерции и точечные мутации, затрагивающие аминокислотные остатки в позициях 532–547 белка *JAK2* [4].

Цель работы — систематизировать данные о клинической значимости мутаций в 12 экзоне гена *JAK2* и методах молекулярно-генетической диагностики.

Основная часть

В основе патогенеза ИП лежит неконтролируемая активация сигнального пути JAK-STAT, которая в большинстве случаев вызвана мутацией V617F в 14-м экзоне гена *JAK2* [5]. *JAK2* связывается с цитоплазматическими участками различных рецепторов ключевых гемопоэтических цитокинов, таких как эритропоэтин (ЭПО), тромбопоэтин (ТРО) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Конститутивная активация *JAK2* посредством точечной мутации или белка слияния приводит к активации пути JAK-STAT. Мутация *JAK2* V617F в домене JH2 нарушает ингибирующую функцию псевдокиназы JH2, что приводит к конститутивной активности фосфорилирования тирозина JH1, которая способствует гиперчувствительности к цитокинам [6]. Экзон 12 находится в области между доменами SH2 и JH2 гена *JAK2* и кодирует аминокислоты с 505 по 547. Среди них мутации были выявлены в 533–547 кодонах [7]. Частота встречаемости таких мутаций среди больных ИП составляет около 5% для европейской популяции [8] и около 10–20% для азиатской популяции [9], [10].

Мутации 12 экзона гена *JAK2* при ИП ассоциируются с более ранним возрастом дебюта заболевания, высоким уровнем гемоглобина, нормальными показателями лейкоцитов и тромбоцитов, а также субнормальным уровнем ЭПО сыворотки [11]. Изолированный эритроцитоз нередко является ведущим симптомом при мутации в 12-м экзоне. Однако по риску тромбозов и вторичного миелофиброза группы не различаются [12], [13].

С 2007 года в 12-м экзоне гена *JAK2* зарегистрировано свыше 90 мутаций. Хотя они обнаруживаются с различной частотой, все они важны для клинической верификации ИП [9], [14]. В 2009 году Ma W. et al. с соавторами выявили новые мутации в экзонах 12, 13, 14 и 15, а именно T514M, N533Y, L545V, F547L в экзоне 12; R564L, R564Q, V567A, G571S, G571R, L579F, H587N, S591L и F557L (со сдвигом рамки считывания и ранней терминацией) в экзоне 13; H606Q, H608Y, V617I, C618R в экзоне 14; и L624P, I645V в экзоне 15 с помощью метода ОТ-ПЦР и прямого секвенирования РНК [15].

Мутации 12 экзона встречаются исключительно при ИП, и не встречаются при первичном миелофиброзе, в отличие от *JAK2* V617F, что подтверждено различными исследованиями. Так, в 2012 году, группа исследователей под руководством Wang J.Y., проводя анализ мутационного статуса 12 экзона гена *JAK2* с помощью прямого секвенирования у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, выявила, что у пациентов с ЭТ, ПМФ, неклассифицированными миелопролиферативными новообразованиями (МПН-Н) — мутации 12 экзона гена *JAK2* не обнаружена. Из 13 пациентов с ИП, не имеющих мутацию V617F, у 2 пациентов (15,4%) была обнаружена N542_E543del [16].

В клинической практике наиболее часто верифицируются следующие мутации - F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, N542-E543del, R541-E543delinsK и H538-K539delinsL. Мутации V536-I546dup11 и F537-I546dup10 + F547L выявляются значительно реже, при этом их обнаружение возможно, как при семейных, так и при спорадических вариантах заболевания [11], [12]. В исследовании Pietra D. (2008) мутации N542-E543del, F537-K539delinsL и E543-D544del были выявлены у 15 из 26 пациентов со спорадическими случаями ИП и у 2 из 11 пациентов с семейными формами заболевания [17]. В работе Park C.H. и соавторов анализ ДНК 42 пациентов позволил обнаружить мутации в 12-м экзоне гена *JAK2* лишь у 5 человек [18].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, анализ мутаций в 12 экзоне гена *JAK2* является одним из больших критериев при постановке диагноза «истинная полицитемия» и проводится только в период первичной диагностики при отсутствии мутации V617F [2].

Диагностика соматических мутаций в области 12 экзона гена *JAK2* проводится с использованием различных молекулярно-генетических методов, таких как - секвенирование ДНК, фрагментный анализ, а также различные модификации ПЦР в реальном времени: аллель-специфичная ПЦР, методы детекции мутаций на основании анализа кривых плавления и др. [19].

В 2008 году Jones A.V. et al. представили метод выявления делеций в 12 экзоне с помощью анализа плавления высокого разрешения (HRM), который оказался более чувствительным, чем прямое секвенирование, при этом полученные данные предполагали нагрузку не ниже 20% [20]. В 2010 г. Laughlin T.S. с коллегами опубликовали исследование по разработке теста для выявления мутации в 12 экзоне с аналитической чувствительностью 0,1%. Анализ представлял собой ПЦР с последующим секвенированием с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI Prism 3100. Для повышения аналитической чувствительности использовался блокирующий праймер, состоящий из LNA-нуклеотидов и имеющий на 3' конце C3 линкер [21]. Kjaer L. et al. в 2012 году был разработан высокочувствительный ПЦР-анализ для оценки аллельной нагрузки мутаций экзона 12. Метод

позволяет контролировать мутационный статус даже при очень низкой аллельной нагрузке. Также были разработаны различные анализы HRM с чувствительностью 1-20% в зависимости от анализа и мутации [22].

Существуют исследования, в которых проводится анализ на мутации в 12 экзоне гена *JAK2* с помощью двух различных методов. В 2013 году Furtado L.V. et al. представили мультиплексный метод анализа фрагментов для комплексного выявления мутаций экзона 12 *JAK2* в клинических условиях. Тест включает в себя анализ длины фрагментов для выявления делеционных и дупликационных мутаций и аллель-специфическую ПЦР для выявления замены K539L в одной пробирке. Такой подход демонстрирует высокую аналитическую чувствительность (от 1% до 2%), которая превосходит прямое секвенирование и HRM, а также возможность выявлять широкий спектр мутаций 12 экзона [23].

Maslah N. et al. (2019) провели сравнительное исследование по обнаружению мутаций в 12 экзоне гена *JAK2* с помощью NGS и аллель-специфической количественной ПЦР. В результате было выявлено, что NGS является надежным методом, высоко коррелирующим с кПЦР, хотя и менее чувствительным, но дающим возможность идентифицировать другие варианты *JAK2*, потенциально влияющие на возникновение или развитие заболевания. Среди образцов ДНК 427 пациентов, проанализированных с помощью кПЦР и NGS, авторы обнаружили высокую корреляцию между обоими методами, в том случае, когда аллельная нагрузка превышала 2% [24].

Согласно результатам исследования, выполненного Субботиной Т.Н. и коллективом авторов, при скрининге инсерционно-делеционных мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* установлены следующие показатели чувствительности — для гетеродуплексного анализа с электрофорезом в полиакриламидном геле — от 3,13 до 6,25% доли мутантного аллеля в образце; для HRM-анализа — от 6,25 до 12,5%. На основании полученных данных оба метода рекомендованы в качестве инструментов предварительного скрининга мутаций указанного типа [19].

Следует отметить, что ни один из представленных выше методов диагностики не позволяет в полном объеме и с однозначной достоверностью идентифицировать весь спектр возможных соматических мутаций. Данное ограничение связано с двумя ключевыми факторами — высокой вариативностью мутационных событий, а также тем, что уровень аллельной нагрузки соматическими мутациями в крови пациента зачастую оказывается ниже уровня чувствительности предложенного метода. В результате исследование мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* до настоящего времени не получило широкого распространения в рутинной работе клинико-диагностических лабораторий.

На сегодняшний день на рынке представлены следующие наборы для выявления мутаций:

1. Набор ООО «ГеноТехнология», предназначенный для количественного выявления 3 делеций (p.N542_E543del, p.R541_E543del, p.R541_E543delinsK) методом ПЦР-РВ.

2. LightMix® Kit *JAK2* Exon 12 Mutation Screening идентифицирует мутации 539Leu, 538Q-539L, del537-539inL, E543-D544del и N542-E543del с помощью анализа кривых плавления Roche LightCycler® 2.0 или анализатора cobas z 480.

3. HemeScreen *JAK2* Exon 12 Kit предназначен для обнаружения мутаций гена *JAK2* Exon 12 с помощью методов HRM (предел обнаружения 5%).

4. Набор *JAK2* GENEMAP *JAK-2* Exon12 GeneMAP™ предназначен для выявления и количественной оценки 10 мутаций (N542-E543del, E543-D544del, K539L, H538-K539delinsL, I540-E543delinsMK, H538QK539L, R541-E543delinsK, F537-K539delinsL, V536-I546dup11, F537-I540delinsLV) в экзоне 12 гена *JAK2* с помощью ДНК, выделенной из периферической крови. Предел обнаружения составляет 0,5%, с достоверностью 95%.

Все представленные выше наборы не имеют регистрационного удостоверения в РФ.

Заключение

Выявление мутаций в 12-м экзоне гена *JAK2* — значимый диагностический инструмент в работе с пациентами, страдающими миелопролиферативными заболеваниями. Эти генетические изменения служат одним из ключевых критериев диагностики таких патологий, как ИП, ЭТ и ПМФ.

Обнаружение мутаций позволяет подтвердить диагноз у пациентов с характерными клиническими проявлениями или отклонениями в анализах крови (например, при повышенном уровне эритроцитов, тромбоцитов или лейкоцитов), провести дифференциальную диагностику, отделив миелопролиферативные заболевания от состояний со схожей симптоматикой (в частности, от реактивных изменений крови). Например, при подозрении на ИП выявление мутации помогает исключить вторичный эритроцитоз, который может развиваться на фоне гипоксии, онкологических заболеваний и иных причин.

Наличие мутации в 12-м экзоне *JAK2* способно влиять на клиническое течение заболевания и определять тактику лечения. В частности, такие мутации часто ассоциируются с истинной полицитемией при субнормальном уровне ЭПО и более ранним началом заболевания. Хотя риски тромбозов и развития миелофиброза сопоставимы при мутациях в 12 и 14 экзонах *JAK2*, точная идентификация типа мутации критически важна для персонализации терапии.

Таким образом, анализ мутаций в 12 экзоне гена *JAK2* представляет собой неотъемлемый элемент комплексной оценки пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Он обеспечивает своевременную и точную диагностику, корректную стратификацию риска, разработку индивидуализированной стратегии лечения.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.



Список литературы / References

1. Khoury J.D. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J.D. Khoury, E. Solary, O. Abla [et al.] // *Leukemia*. — 2022. — № 36 (7). — P. 1703–1719. — DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Меликян А.Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г) / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина [и др.] // *Клиническая онкогематология*. — 2024. — № 17 (3). — С. 291–334. — DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334.
3. Абдулкадыров К.М. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич [и др.] // *Вестник гематологии*. — 2015. — Т. 11. — № 1. — С. 4–46.
4. Suknuntha K. Clinicopathologic characteristics of myeloproliferative neoplasms with JAK2 exon 12 mutation / K. Suknuntha, J.T. Geyer, K.P. Patel [et al.] // *Leukemia Research*. — 2023. — Vol. 127. — Art. 107033. — DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107033.
5. Baxter E.J. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell [et al.] // *Lancet*. — 2005. — № 365 (9464). — P. 1054–1061.
6. Nangalia J. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes / J. Nangalia, A.R. Green // *Blood*. — 2017. — № 130 (23). — P. 2475–2483. — DOI: 10.1182/blood-2017-06-782037.
7. Maddali M. JAK2 exon 12 mutations in cases with JAK2V617F-negative polycythemia vera and primary myelofibrosis / M. Maddali, U.P. Kulkarni, N. Ravindra [et al.] // *Ann Hematol*. — 2020. — № 99 (5). — P. 983–989. — DOI: 10.1007/s00277-020-04004-7.
8. Pardanani A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera / A. Pardanani, T.L. Lasho, C. Finke [et al.] // *Leukemia*. — 2007. — № 21 (9). — P. 1960–1963. — DOI: 10.1038/sj.leu.2404810.
9. Suknuntha K. Clinicopathologic characteristics of myeloproliferative neoplasms with JAK2 exon 12 mutation / K. Suknuntha, J.T. Geyer, K.P. Patel [et al.] // *Leuk Res*. — 2023. — № 127. — P. 107033. — DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107033.
10. Wu Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, X. Zhang, X. Xu [et al.] // *J Hematol Oncol*. — 2014. — Vol. 15. — № 7. — P. 48. — DOI: 10.1186/s13045-014-0048-6.
11. 刘丹. 伴 JAK2 exon12 突变与 JAK2 V617F 突变真性红细胞增多症患者的临床与实验室特征比较 / 刘丹, 张培红, 徐泽锋, 等 // *中华血液学杂志*. — 2022. — № 43 (2). — P. 107–114. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.004.
12. Passamonti F. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // *Blood*. — 2011. — № 117 (10). — P. 2813–2816. — DOI: 10.1182/blood-2010-11-316810.
13. Меликян А.Л. Биология миелопролиферативных новообразований / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // *Клиническая онкогематология*. — 2016. — № 9 (3). — С. 314–325. — DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
14. Scott L.M. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review / L.M. Scott // *Am J Hematol*. — 2011. — № 86 (8). — P. 668–676. — DOI: 10.1002/ajh.22063. — PMID: 21674578.
15. Ma W. Mutation profile of JAK2 transcripts in patients with chronic myeloproliferative neoplasias / W. Ma, H. Kantarjian, X. Zhang [et al.] // *J Mol Diagn*. — 2009. — № 11 (1). — P. 49–53. — DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080114.
16. 王婕妤. Ph 染色体阴性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2 基因第 12 外显子突变研究 / 王婕妤, 艾晓菲, 徐俊卿, 等 // *中华血液学杂志*. — 2012. — № 33 (9). — P. 705–709. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.004.
17. Pietra D. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders / D. Pietra, S. Li, A. Brisci [et al.] // *Blood*. — 2008. — № 111 (3). — P. 1686–1689. — DOI: 10.1182/blood-2007-07-101576.
18. Park C. High frequency of JAK2 exon 12 mutations in Korean patients with polycythemia vera: novel mutations and clinical significance / C. Park, K. Lee, J. Jang [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. — 2016. — № 69. — P. 737–741.
19. Субботина Т.Н. Оценка чувствительности методов скрининга мутаций в экзоне 12 гена JAK2, основанных на гетеродуплексном и HRM-анализах / Т.Н. Субботина, А.А. Шалёва, А.И. Шевченко [и др.] // *Онкогематология*. — 2024. — № 19 (1). — С. 92–98. — DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-92-98.
20. Jones A.V. Rapid identification of JAK2 exon 12 mutations using high resolution melting analysis / A.V. Jones, N.C.P. Cross, H.E. White [et al.] // *Haematologica*. — 2008. — № 93 (10). — P. 1560–1564. — DOI: 10.3324/haematol.12883.
21. Laughlin T.S. Detection of exon 12 Mutations in the JAK2 gene: enhanced analytical sensitivity using clamped PCR and nucleotide sequencing / T.S. Laughlin, A.R. Moliterno, B.L. Stein [et al.] // *J Mol Diagn*. — 2010. — № 12 (3). — P. 278–282. — DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090177.
22. Kjær L. A Highly Sensitive Quantitative Real-Time PCR Assay for Determination of Mutant JAK2 Exon 12 Allele Burden / L. Kjær, M. Westman, R.C. Hasselbalch [et al.] // *PLoS ONE*. — 2012. — № 7 (3). — Art. e33100. — DOI: 10.1371/journal.pone.0033100.
23. Furtado L.V. A multiplexed fragment analysis-based assay for detection of JAK2 exon 12 mutations / L.V. Furtado, H.C. Weigelin, K.S. Elenitoba-Johnson [et al.] // *J Mol Diagn*. — 2013. — № 15 (5). — P. 592–599. — DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.04.006. — PMID: 23810504.



24. Maslah N. Next-generation sequencing for JAK2 mutation testing: advantages and pitfalls / N. Maslah, E. Verger, M.H. Schlageter [et al.] // *Ann Hematol.* — 2019. — № 98 (1). — P. 111–118. — DOI: 10.1007/s00277-018-3499-y. — PMID: 30259120.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Khoury J.D. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J.D. Khoury, E. Solary, O. Abla [et al.] // *Leukemia.* — 2022. — № 36 (7). — P. 1703–1719. — DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Melikyan A.L. Natsionalnie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu Ph-negativnykh mieloproliferativnykh zabolevaniy (istinnoi politsetemii, essentsialnoi trombotsitemii, pervichnogo mielofibroza) (redaktsiya 2024 g) [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythaemia, essential thrombocythaemia, primary myelofibrosis) (2024 edition)] / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.M. Kovrigina [et al.] // *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical Oncohaematology].* — 2024. — № 17 (3). — P. 291–334. — DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334. [in Russian]
3. Abdulkadirov K.M. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii istinnoi politsetemii [Modern concepts of diagnosis and treatment of true polycythaemia] / K.M. Abdulkadirov, V.A. Shuvaev, I.S. Martinkevich [et al.] // *Vestnik gematologii [Bulletin of Haematology].* — 2015. — Vol. 11. — № 1. — P. 4–46. [in Russian]
4. Suknuntha K. Clinicopathologic characteristics of myeloproliferative neoplasms with JAK2 exon 12 mutation / K. Suknuntha, J.T. Geyer, K.P. Patel [et al.] // *Leukemia Research.* — 2023. — Vol. 127. — Art. 107033. — DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107033.
5. Baxter E.J. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell [et al.] // *Lancet.* — 2005. — № 365 (9464). — P. 1054–1061.
6. Nangalia J. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes / J. Nangalia, A.R. Green // *Blood.* — 2017. — № 130 (23). — P. 2475–2483. — DOI: 10.1182/blood-2017-06-782037.
7. Maddali M. JAK2 exon 12 mutations in cases with JAK2V617F-negative polycythemia vera and primary myelofibrosis / M. Maddali, U.P. Kulkarni, N. Ravindra [et al.] // *Ann Hematol.* — 2020. — № 99 (5). — P. 983–989. — DOI: 10.1007/s00277-020-04004-7.
8. Pardanani A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera / A. Pardanani, T.L. Lasho, C. Finke [et al.] // *Leukemia.* — 2007. — № 21 (9). — P. 1960–1963. — DOI: 10.1038/sj.leu.2404810.
9. Suknuntha K. Clinicopathologic characteristics of myeloproliferative neoplasms with JAK2 exon 12 mutation / K. Suknuntha, J.T. Geyer, K.P. Patel [et al.] // *Leuk Res.* — 2023. — № 127. — P. 107033. — DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107033.
10. Wu Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, X. Zhang, X. Xu [et al.] // *J Hematol Oncol.* — 2014. — Vol. 15. — № 7. — P. 48. — DOI: 10.1186/s13045-014-0048-6.
11. Liu D. Ban JAK2 exon12 tubian yu JAK2 V617F tubian zhenxing hongxibao zengduo zheng huanzhe de linchuang yu shiyanshi tezheng bijiao [Clinical and laboratory features compared between JAK2 exon12 and JAK2 V617F mutated polycythemia vera] / D. Liu, P.H. Zhang, Z.F. Xu [et al.] // *Zhonghua xueyexue zazhi [Chinese Journal of Hematology].* — 2022. — № 43 (2). — P. 107–114. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.004. [in Chinese]
12. Passamonti F. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // *Blood.* — 2011. — № 117 (10). — P. 2813–2816. — DOI: 10.1182/blood-2010-11-316810.
13. Melikyan A.L. Biologiya mieloproliferativnykh novoobrazovaniy [Biology of myeloproliferative neoplasms] / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical Oncohaematology].* — 2016. — № 9 (3). — P. 314–325. — DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. [in Russian]
14. Scott L.M. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review / L.M. Scott // *Am J Hematol.* — 2011. — № 86 (8). — P. 668–676. — DOI: 10.1002/ajh.22063. — PMID: 21674578.
15. Ma W. Mutation profile of JAK2 transcripts in patients with chronic myeloproliferative neoplasias / W. Ma, H. Kantarjian, X. Zhang [et al.] // *J Mol Diagn.* — 2009. — № 11 (1). — P. 49–53. — DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080114.
16. Wang J.Y. Ph ranseti yinxing gusui zengzhixing zhongliu huanzhe JAK2 jiyin di 12 waixianzi tubian yanjiu [JAK2 exon 12 mutations in patients with Philadelphia (Ph) chromosome-negative myeloproliferative neoplasms] / J.Y. Wang, X.F. Ai, J.Q. Xu [et al.] // *Zhonghua xueyexue zazhi [Chinese Journal of Hematology].* — 2012. — № 33 (9). — P. 705–709. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.004. [in Chinese]
17. Pietra D. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders / D. Pietra, S. Li, A. Brisci [et al.] // *Blood.* — 2008. — № 111 (3). — P. 1686–1689. — DOI: 10.1182/blood-2007-07-101576.
18. Park C. High frequency of JAK2 exon 12 mutations in Korean patients with polycythaemia vera: novel mutations and clinical significance / C. Park, K. Lee, J. Jang [et al.] // *Journal of Clinical Pathology.* — 2016. — № 69. — P. 737–741.
19. Subbotina T.N. Otsenka chuvstvitelnosti metodov skringinga mutatsii v ekzone 12 gena JAK2, osnovannykh na geterodupleksnom i HRM-analizakh [Sensitivity assessment of screening methods for mutations in exon 12 of the JAK2 gene based on heteroduplex and HRM analyses] / T.N. Subbotina, A.A. Shalyova, A.I. Shevchenko [et al.] // *Onkogematologiya [Oncohaematology].* — 2024. — № 19 (1). — P. 92–98. — DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-92-98. [in Russian]
20. Jones A.V. Rapid identification of JAK2 exon 12 mutations using high resolution melting analysis / A.V. Jones, N.C.P. Cross, H.E. White [et al.] // *Haematologica.* — 2008. — № 93 (10). — P. 1560–1564. — DOI: 10.3324/haematol.12883.



21. Laughlin T.S. Detection of exon 12 Mutations in the JAK2 gene: enhanced analytical sensitivity using clamped PCR and nucleotide sequencing / T.S. Laughlin, A.R. Moliterno, B.L. Stein [et al.] // J Mol Diagn. — 2010. — № 12 (3). — P. 278–282. — DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090177.
22. Kjær L. A Highly Sensitive Quantitative Real-Time PCR Assay for Determination of Mutant JAK2 Exon 12 Allele Burden / L. Kjær, M. Westman, R.C. Hasselbalch [et al.] // PLoS ONE. — 2012. — № 7 (3). — Art. e33100. — DOI: 10.1371/journal.pone.0033100.
23. Furtado L.V. A multiplexed fragment analysis-based assay for detection of JAK2 exon 12 mutations / L.V. Furtado, H.C. Weigelin, K.S. Elenitoba-Johnson [et al.] // J Mol Diagn. — 2013. — № 15 (5). — P. 592–599. — DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.04.006. — PMID: 23810504.
24. Maslah N. Next-generation sequencing for JAK2 mutation testing: advantages and pitfalls / N. Maslah, E. Verger, M.H. Schlageter [et al.] // Ann Hematol. — 2019. — № 98 (1). — P. 111–118. — DOI: 10.1007/s00277-018-3499-y. — PMID: 30259120.