

# 骨髓增生性疾病的基因學與臨床探討

吳懿峰<sup>1,2</sup>、沈銘鏡<sup>1</sup>、張正雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>財團法人彰化基督教醫院血液腫瘤科，彰化，台灣

<sup>2</sup>花蓮佛教慈濟綜合醫院血液腫瘤科，花蓮，台灣

## 摘要

骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorders; MPDs) 是一群源於骨髓的疾病，它們共同的特徵是異常或過度的細胞增生，且增生的細胞是由同一株造血幹細胞 (hematopoietic stem cell) 不斷分裂複製而來。傳統分類上，骨髓增生性疾病包含慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML)、真性紅血球增多症 (polycythemia vera; PV)、原發性血小板過多症 (essential thrombocythemia; ET) 和骨髓纖維化 (idiopathic myelofibrosis; IMF) 等四種疾病。慢性骨髓性白血病是最早被發現與基因重組有關的疾病。最初研究者看到一條很微小的異常第22號染色體，命名為費城染色體 (Philadelphia chromosome)。後來的研究證實其主要是因為第9對以及第22對染色體易位 (translocation) 所致。易位的染色體會形成 *BCR-ABL* 融合基因 (*BCR-ABL* fusion gene)，進而喪失對基因轉錄 (transcript)、轉譯 (translate) 後的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 之正常調控機轉，造成基因過度表現。此部份已被研究得相當清楚，因此可以和其他三種疾病做明確的鑑別診斷。至於費城染色體陰性 (negative) 的其他三種骨髓增生性疾病，研究人員對它們的基因與分子生物學上的病理機轉之瞭解一直相當有限。直到最近在相當比例的病人中發現詹納斯氏激酶2 (Janus Kinase 2; JAK2) V617F突變後，才讓這三種疾病的分子生物學病理機轉有新的研究方向，本文就這些新的發現與進展做介紹及討論。(生醫 2008;1(2):190-197)

關鍵字：骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorders; MPDs)、真性紅血球增多症 (polycythemia vera; PV)、原發性血小板過多症 (essential thrombocythemia; ET)、骨髓纖維化 (idiopathic myelofibrosis; IMF)、詹納斯氏激酶2基因突變 (Janus Kinase 2 mutation; JAK2 mutation)

## 前言

骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorders; MPDs) 是一群骨髓內單株病變 (clonal disorder) 的統稱，它們共同的特徵是細胞過度增生，且增生的細胞源自同一株造血幹細胞

(hematopoietic stem cell) 不斷分裂複製而來。依照世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 的分類，骨髓增生性疾病包括較常見的慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML)、真性紅血球增多症 (polycythemia vera; PV)、原發性血小板過多症 (essential

通訊作者：張正雄醫師

電話：886-4-7238595-7548

傳真：886-4-7200931

地址：500彰化縣彰化市南校街135號財團法人彰化基督教醫院血液腫瘤科

電子郵件：15120@cch.org.tw

2008年5月16日來稿；2008年7月14日修改；2008年7月17日同意刊登

thrombocythemia; ET)、骨髓纖維化 (idiopathic myelofibrosis; IMF) 及其他較少見的類型，如慢性嗜中性球白血病 (chronic neutrophilic leukemia)、慢性嗜酸性球白血病 (chronic eosinophilic leukemia)、全身性肥大細胞疾病 (systemic mast cell disease) 及未分類的慢性骨髓增生性疾病 (unclassifiable chronic MPD)<sup>1</sup>。

慢性骨髓性白血病是最早被發現和基因重組 (genetic recombination) 有關的疾病。最初研究者看到一條很微小的異常第22號染色體，命名為費城染色體 (Philadelphia chromosome)，後來的研究證實其主要是因為第9對以及第22對染色體易位 (translocation) 所致。易位的結果使位於第9對染色體的ABL原致癌基因 (Abelson (ABL) proto-oncogene) 接到第22對染色體的斷裂點叢集基因 (breakpoint cluster region; BCR) 上，形成BCR-ABL融合基因 (BCR-ABL fusion gene)，進而無法正常調控基因轉錄 (transcript)、轉譯 (translate) 後的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase)，造成基因過度表現的情形。BCR-ABL融合基因的發現為慢性骨髓性白血病的致病原因提供病理基因學機轉，此部份已於「生物醫學」第1卷第1期中被描述，本文不再贅述。

真性紅血球增多症、原發性血小板過多症及骨髓纖維化等三種骨髓增生性疾病有很多相同的特徵，包括病患的骨髓為高細胞性骨髓 (hypercellular marrow)、有較高機會發生血栓 (thrombosis or embolism) 或出血的情形，以及有機會進一步發展成白血病。根據瑞典地區的一篇文獻，真性紅血球增多症及原發性血小板過多症的發生率為每年每10萬人中約有1到3人<sup>2</sup>。以下針對這三種疾病在基因學上的發現進行介紹及討論。

## 疾病發現史

真性紅血球增多症及骨髓纖維化疾病第一

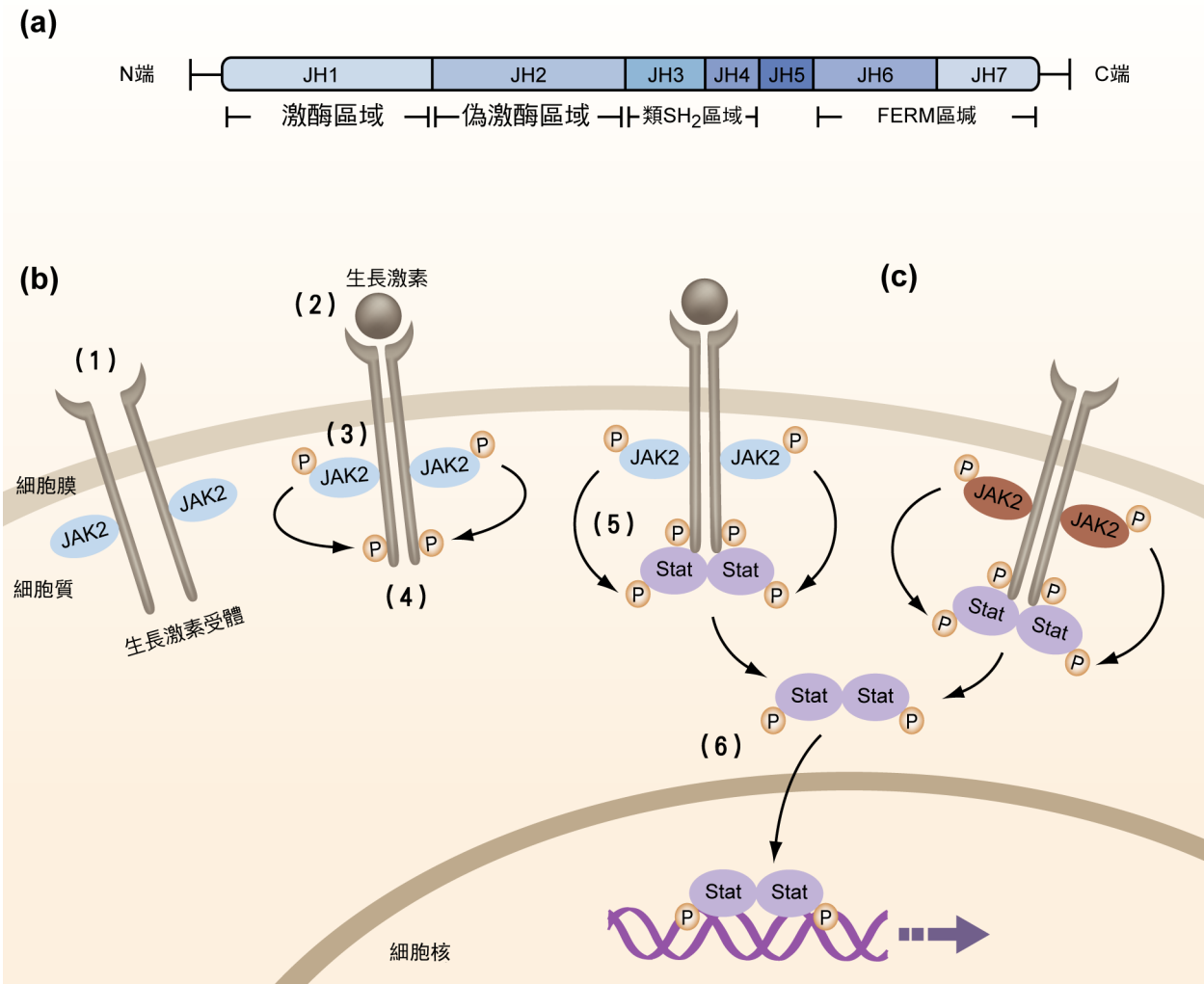
次被描述是在1892年，而原發性血小板過多症則是在1930年代被發表。Dameshek於1951年提出將這三種疾病及慢性骨髓性白血病統稱為骨髓增生性疾病<sup>3</sup>。後來研究人員進一步發現，這四種疾病都不只影響單一週邊細胞，例如原發性血小板過多症不只有血小板上升，也常看到合併有白血球上升的情況，特別是其中的顆粒球 (granulocyte)。而真性紅血球增多症也不只有紅血球數量增加，也常可見血小板或白血球數目同時上升的情形。故當時的研究人員推測，骨髓增生性疾病應該是源於比紅血球母細胞 (erythroblast) 或血小板母細胞 (megakaryoblast) 更加原始的細胞病變後分裂而來，甚至可能是源於造血幹細胞病變後分裂而來。

1974年，有研究利用不活動的X染色體 (inactive X chromosome) 及G6PD基因分析，間接證實骨髓增生性疾病是造血幹細胞的單株異常疾病<sup>4</sup>。但是在分子生物學及基因學的領域卻一直沒有新的發現。直到西元2005年，同時有幾個研究團體在真性紅血球增多症、骨髓纖維化疾病及原發性血小板過多症一定比例的病人細胞中，發現詹納斯氏激酶2 (Janus Kinase 2; JAK2) 基因的突變，骨髓增生性疾病的基因病理學研究才開始有新的進展<sup>5,6</sup>。

## JAK2

### 功能

詹納斯氏激酶 (Janus kinase ; JAK) 家族的成員包含JAKs 1-3及蛋白質酪氨酸激酶2 (tyrosine kinase 2)。除了JAK3只存在於造血細胞中之外，其他的成員在所有的細胞中均可被發現。而JAK的分子結構如圖一 a所示。其中，詹納斯氏同源區域1 (Janus homology domain 1; JH1) 及JH2是相當重要的兩個部分。JH1是酵素



圖一、詹納斯氏激酶2 (Janus Kinase 2; JAK2) 之分子結構、功能及其突變在細胞增生上扮演的角色。

(a) 詹納斯氏激酶 (Janus Kinase; JAK) 由一系列的詹納斯氏同源區域 (Janus homology domain; JH) 構成，JH1是酵酶性的激酶區域 (enzymatic kinase domain)，主要功能為磷酸化 (phosphorylation) 目標蛋白質；JH2是偽激酶區域 (pseudokinase domain)，並無酵酶 (enzyme) 的功能，反而是用來抑制JH1；JH6-JH7為一FERM 同源區域 (band-4.1, ezrin, radixin, moesin (FERM) homology domain)，其功能和JAK與穿膜蛋白質 (transmembrane protein) 的互動 (interaction) 有關；(b) JAK2被活化後，會藉由一系列的磷酸化 (phosphorylation) 反應與訊息傳遞及轉錄活化 (signal transducers and activators of transcription; STAT) 的傳遞路徑，調節細胞增生：(1) 細胞膜上的受體 (receptor) 未接收任何訊息；(2) 細胞膜上的受體接受到細胞激素 (cytokine) 或其他成長因子 (growth factors)，包括紅血球生成素 (erythropoietin; EPO)、血小板生成素 (thrombopoietin; TPO) 及顆粒球生長激素 (G-CSF)；(3) 活化受體上的JAK2，使其被磷酸化；(4) 磷酸化後的JAK2接著磷酸化受體；(5) STAT分子與受體結合，被JAK2磷酸化，並形成二聚體 (dimer)；(6) 將訊號傳遞至細胞核內，導致細胞不斷增生。(c) JAK2 V617F突變使其在沒有細胞激素或其他成長因子存在的情況下，也能傳遞訊息至細胞核中，而使細胞不受控制的大量增生。(彩圖請見本刊網頁)

性的激酶區域 (enzymatic kinase domain)，主要功能為磷酸化 (phosphorylation) 目標蛋白質，

而JH2是偽激酶區域 (pseudokinase domain)，並沒有酵酶 (enzyme) 的功能，反而是用來抑制

JH1的酵素功能。詹納斯氏激酶2基因所製造的分子主要是扮演傳達訊息的角色，當細胞膜上的受體（receptor）接受到細胞激素（cytokine）或其他成長因子（growth factors），如紅血球生成素（erythropoietin; EPO）、血小板生成素（thrombopoietin; TPO）及顆粒球生長激素（G-CSF）時，JAK2會活化，並藉由一系列的磷酸化（phosphorylation）反應與訊息傳遞及轉錄活化（signal transducers and activators of transcription; STAT）的傳遞路徑，將訊號傳遞至細胞核內，藉以調節細胞的增生或暫時中止增生<sup>7</sup>（圖一 b）。另外也有研究指出，JAK2也會刺激其他的訊息傳遞路徑，包括RAS、促細胞分裂因子活化型激酶（mitogen-activated protein kinases）、磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3 kinases）、蛋白激酶B（protein kinase B）以及丙型磷脂酶（phospholipase C）<sup>8</sup>，而影響造血細胞的分裂、分化及存活。

## 基因突變

關於JAK2基因突變的發現，最初是先發現真性紅血球增多症病人的第9對染色體短臂上有失去異型合子形態（loss of heterozygosity; LOH）的情形，稱為9qLOH。接著研究人員利用微衛星標記定位（micro-satellite mapping）技術發現，9qLOH的染色體區域包含了JAK2基因。隨後的研究證實，具有9q失去異型合子形態的病人都有JAK2基因突變。2005年發現的JAK2基因突變是位於JH2上的第617個氨基酸（amino acid），其纈氨酸（valine; val, V）被轉變成苯丙氨酸（phenylalanine; phe, F），即V617F。當突變發生時，JH2對JH1原本的抑制作用就消失了，造成在沒有細胞激素或其他成長因子存在的情況下，也能傳遞訊息至細胞核中，而使細胞不受控制的大量增生（圖一 c）<sup>9</sup>。另外JAK2 V617F突變也影響酵素活性的迴路，使其無法進入不活化的狀態（inactive state）。

後續的研究報告則發現，JAK2基因突變不只有V617F，有些病人是因為發生在外顯子12（exon 12）上的突變而致病<sup>9</sup>。相對於V617F，外顯子12上的突變有較多變化，也沒有侷限於影響哪些確定的核苷酸（nucleotide）或氨基酸，而有外顯子12突變的病人之臨床表現常只有紅血球增加、特殊的骨髓型態變化及紅血球生成素濃度降低<sup>9</sup>，和典型骨髓增生性疾病並不全然相同。

## 診斷應用

在JAK2 V617F被發現之後，對於真性紅血球增多症、原發性血小板過多症及骨髓纖維化三種骨髓增生性疾病分別有此基因突變的比率，也開始被陸續發表。在國外的統計資料中，JAK2 V617F突變所佔的比率分別為：真性紅血球增多症佔74-97%，原發性血小板過多症佔23-57%，骨髓纖維化中有43-57%<sup>6,7,10-14</sup>（表一）。大部份的研究剛開始是利用去氧核糖醣酸定序（DNA sequencing）的方法，其結果陽性（positive）率較低，後來的研究大多改用對偶基因聚合酶連鎖反應（allele-specific polymerase chain reaction; allele-specific PCR）的方式，比率明顯上升，對真性紅血球增多症的病人甚至達到90%以上。在彰化基督教醫院，我們利用對偶基因聚合酶連鎖反應的方法，分析JAK2基因中V617F的變化，發現有JAK2 V617F突變者在真性紅血球增多症佔75.7%，在原發性血小板過多症佔47%，在骨髓纖維化中佔50%。從我們的研究結果看起來，上述比率較西方人略低。參考國內最近發表的另一篇文獻<sup>14</sup>也發現類似的情形，因此需有更多個案數的研究，以證實人種的差異是否確實存在。

在未發現JAK2基因突變之前，骨髓增生性疾病的診斷主要依據WHO在2001年發表的診斷準則，主要是藉由臨床上的特徵，包括紅血球量（red blood cell mass; RBCM）、血紅素（Hb）與血小板數目，加上骨髓變化，以及在病史或病理學檢查上排除其他原因，進行診斷。但是在JAK2

表一、JAK2 V617F突變在三種骨髓增生性疾病所佔的比率。

研究團隊	真性紅血球增多症	原發性血小板過多症	骨髓纖維化
<b>DNA定序</b>			
James等人 (引用文獻5)	40/45 (89%)	9/21 (43%)	3/7 (43%)
Levine 等人 (引用文獻12)	121/164 (74%)	37/115 (32%)	16/46 (35%)
Kralovics等人 (引用文獻7)	83/128 (65%)	21/93 (23%)	13/23 (57%)
Baxter等人 (引用文獻6)	53/73 (73%)	6/51 (12%)	7/16 (44%)
Zhao等人 (引用文獻13)	20/24 (83%)	NA <sup>a</sup>	NA <sup>a</sup>
Jones等人 (引用文獻11)	58/81 (81%)	24/59 (41%)	15/35 (43%)
總計	375/506 (74%)	97/339 (29%)	55/127 (43%)
<b>對偶基因聚合酶連鎖反應</b>			
Baxter等人 (引用文獻6)	71/73 (97%)	29/51 (57%)	8/16 (50%)
Lieu等人 (引用文獻14)	85%	59%	33%
彰化基督教醫院	75.5%	47.0%	50.0%

<sup>a</sup>not available, 無數據提供。

基因突變發現後，已經有新的診斷基準被提出，特別是由於真性紅血球增多症可以有90%以上的陽性比率，所以JAK2 V617F與JAK2外顯子12突變被納入，成為主要診斷準則中的一點<sup>15</sup>。

## 與臨床症狀之關係

眾所周知，骨髓增生性疾病在臨床上有較高機會發生血栓或出血的情形。而JAK2基因突變是否在此現象扮演一定角色？之前的研究指出，對於原發性血小板過多症的病人，有無JAK2基因的突變在臨床上是有一些差異性的。有突變的病人會有較高的血紅素及白血球，平均的血小板數較低，且有較高的靜脈栓塞的機率<sup>6,16</sup>。而彰化基督教醫院的研究統計中也有類似的發現，但現在還沒有較好的研究結果來解釋此現象。所以在未來，針對JAK2基因突變的病人，可能需要更積極地預防靜脈栓塞。

## 與白血病急性轉化之關係

骨髓增生性疾病有機會進一步發展成急性白血病是另一個眾所皆知的現象，而JAK2 V617F與此是否有直接的相關性？有研究發現，原發性的急性骨髓性白血病 (*de novo* acute myeloid leukemia) 只有1-2%有JAK2 V617F突變，但是

如果是從骨髓增生性疾病轉化成急性白血病的病人，則30-40%有JAK2 V617F突變，不過此比率和骨髓增生性疾病中，有該突變的比率相比之下還是偏低的<sup>17</sup>。另一個回溯性研究針對從骨髓增生性疾病轉化成急性白血病的病人之血液或骨髓進行分析<sup>18</sup>，發現他們的母細胞 (blast) 幾乎都沒有JAK2 V617F突變，而且有兩個病人的母細胞與之前於骨髓增生性疾病期的骨髓與血液細胞，具有其他類似的染色體異常，因此可證實兩時期的細胞來自同一株細胞來源。故目前普遍認為，JAK2 V617F突變並非白血病急性轉化很重要的因子。在JAK2 V617F陰性 (negative) 的幹細胞 (stem cell)，應該有另一基因變化是骨髓增生性疾病發展為急性白血病轉化期的病理發生機轉。

## 治療應用

在JAK2基因被發現之前，真性紅血球增多症的治療依據是依靠紅血球的數量，並不考慮血小板的數目；而原發性血小板過多症則正好相反，只考慮血小板的數目。但是由於JAK2基因突變同時被發現存在於真性紅血球增多症及原發性血小板過多症，所以其致病原因有可能是相同的，因此未來在治療這兩種疾病時，必須同時考量紅血球數量及血小板數<sup>19,20</sup>。另外，一些研究也發現，有JAK2基因突變的原發性血小板過多症病人對

hydroxyurea的治療反應較沒有突變的病人好<sup>21,22</sup>，此結果應該也可以列入選擇治療藥物時的參考。

對於骨髓增生性疾病的治療，在真性紅血球增多症是以放血為主，藥物方面以hydroxyurea和anagrelide等為主。不過因為JAK2基因突變的發現，目前已有不少針對JAK2基因突變的藥物正在被研發當中。相信在不久的未來，也許會有與治療慢性骨髓性白血病的基立克（Imatinib）類似的標靶藥物產生，可用來治療骨髓增生性疾病。

## JAK2 V617F於骨髓增生性疾病之角色上待解的問題

雖然JAK2 V617F的發現使研究人員對骨髓增生性疾病的致病原因有進一步的瞭解，也在其診斷、臨床症狀及治療上提供新的發展方向。但是有些病人雖然有相同的臨床表徵，卻沒有JAK2 V617F的突變，因此，可能還有其他的基因突變存在。另外，有證據顯示，在還未有JAK2 V617F突變之前就有單株細胞的分裂發生，推測可能在骨髓增生性疾病剛發病時，先有異型合子狀態（heterozygous state）或是一些未知基因（as-yet-unknown）突變的發生，直到透過有絲分裂重組（mitotic recombination），使基因變成同型合子狀態（homozygous state），將野生型（wild-type）的JAK2完全消除後，疾病的臨床表現才開始惡化。

JAK2 V617F突變解釋了很多骨髓增生性疾病的臨床表現，在動物實驗中也發現，將JAK2 V617F的基因移植到老鼠的基因裡，可以使老鼠表現出類似真性紅血球增多症的臨床症狀，包括紅血球數目增加及脾臟腫大，然而大部份老鼠的血小板數目卻是正常或是減少的，這和臨床上真性紅血球增多症的病人亦可見到血小板數增加的情形不同，所以JAK2 V617F可能不是唯一造成骨髓增生性疾病的基因突變。

## 其它的基因學病理如血小板生成素受體（thrombopoietin receptor; c-Mpl）的表現與突變

血小板生成素（thrombopoietin）經由和位於細胞表面的血小板生成素受體結合，可調控血小板母細胞或血小板的生成。血小板生成素受體是c-mpl原致癌基因（c-mpl proto-oncogene）的蛋白產物。c-mpl原致癌基因存在於造血組織，特別是CD34陽性的造血母細胞、血小板母細胞與血小板。西元1998年（JAK2 V617F被發現之前），真性紅血球增多症及骨髓纖維化的病人被發現其血小板生成素受體的表現是受損的。而在原發性血小板過多症的病人也有相同的情形，因此血小板生成素受體表現受損被推測和骨髓增生性疾病的血小板上升有關<sup>23</sup>。接著在JAK2 V617F被發現的初期，研究人員認為，基因突變影響下游（downstream）血小板生成素受體的表現，兩者應有相關性，並朝JAK2 V617F是骨髓增生性疾病的主要基因學病理機轉進行探討。根據文獻，骨髓增生性疾病的血小板生成素受體的表現與JAK2 V617F對偶基因（allele）的百分比成負相關（ $r = 0.39, p < .001$ ）<sup>24</sup>。此外，血小板生成素受體的表現和骨髓增生性疾病的臨床表徵（phenotype）有正相關性。然而，部分JAK2 V617F陰性的個案也有血小板生成素受體受損，此結果並不支持原先的理論。

最近又有兩個新的基因突變—MPL515K與MPL515L被發現，它們位於血小板生成素受體的基因上，會影響STAT的傳遞路徑<sup>25</sup>，主要見於原發性血小板過多症及骨髓纖維化，而未見於真性紅血球增多症。因此骨髓增生性疾病確實是多重基因病變。所以有研究人員推論，JAK V617F可能主要是影響紅血球生成，而MPL515突變則是影響血小板。不過由於動物實驗的結果還無法證實此理論，未來仍需要更多的研究證實。

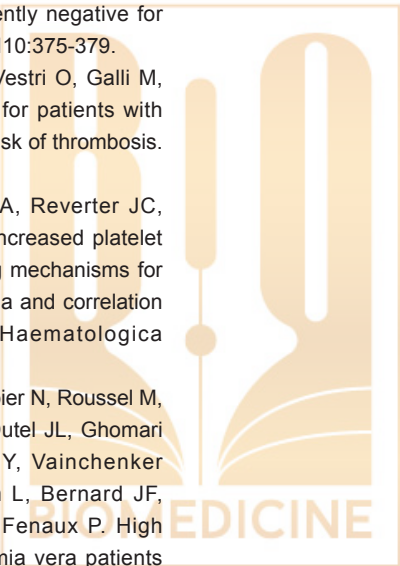
## 總結

JAK2基因突變的發現促使吾人對骨髓增生性疾病的致病機轉有更進一步的瞭解，也在其診斷、臨床症狀及治療上有新的進展，特別是它在診斷依據上扮演越來越重要的角色。但單是JAK2 V617F並不能完全解釋骨髓增生性疾病的發生，目前的證據顯示，真性紅血球增多症、原發性血小板過多症及骨髓纖維化三種骨髓增生性疾病的致病機轉，應該是多重分子機轉異常所致。「是否有其他JAK2基因的突變？」以及「JAK2基因突變和血小板生成素受體基因變化的先後次序與關聯性？」等問題，都有待更多的研究去證實和釐清，這對沒有JAK2 V617F突變的病患更是重要。雖然針對JAK2 V617F突變的標靶治療藥物可能在未來被開發出來，但是在三種骨髓增生性疾病的急性白血病轉化和JAK2 V617F突變不相關的證據之下，如何預防急性白血病轉化可能成為未來治療上另一個更重要的課題。

## 引用文獻

- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-2466.
- Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med* 2004;256:161-165.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-375.
- Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976;295:913-916.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-1061.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
- Ihle JN. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995;377:591-594.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-468.
- James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 2005;11:546-554.
- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulos D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T, Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-2168.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397.
- Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, Zhao ZJ. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-22792.
- Lieu CH, Wu HS, Hon YC, Tsai WH, Yang CF, Wang CC, Lin YC, Shih CH, Hsu HC. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J* 2008 (in press).
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-1097.
- Heller PG, Lev PR, Salim JP, Kornblihtt LI, Goette NP,

- Chazarreta CD, Glembotsky AC, Vassallu PS, Marta RF, Molinas FC. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur J Haematol* 2006;77:210-216.
17. Rossi D, Deambrogi C, Capello D, Cerri M, Lunghi M, Parvis G, Saglio G, Gaidano G, Cilloni D. JAK2 V617F mutation in leukaemic transformation of philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2006;135:267-268.
  18. Theocharides A, Boissinot M, Girodon F, Garand R, Teo SS, Lippert E, Talmant P, Tichelli A, Hermouet S, Skoda RC. Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. *Blood* 2007;110:375-379.
  19. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136.
  20. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91:169-175.
  21. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Menot ML, Massonnet G, Dutel JL, Ghomari K, Rousselot P, Grange MJ, Chait Y, Vainchenker W, Parquet N, Abdelkader-Aljasseem L, Bernard JF, Rain JD, Chevret S, Chomienne C, Fenaux P. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2006;108:2037-2040.
  22. Jones AV, Silver RT, Waghorn K, Curtis C, Kreil S, Zoi K, Hochhaus A, Oscier D, Metzgeroth G, Lengfelder E, Reiter A, Chase AJ, Cross NC. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. *Blood* 2006;107:3339-3341.
  23. Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, Shiraga M, Kosugi S, Tadokoro S, Kato T, Miyazaki H, Tomiyama Y, Kurata Y, Matsuzawa Y, Kanakura Y. Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood* 1997;90:4031-4038.
  24. Moliterno AR, Williams DM, Rogers O, Spivak JL. Molecular mimicry in the chronic myeloproliferative disorders: reciprocity between quantitative JAK2 V617F and Mpl expression. *Blood* 2006;108:3913-3915.
  25. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, Steensma DP, Elliott MA, Wolanskyj AP, Hogan WJ, McClure RF, Litzow MR, Gilliland DG, Tefferi A. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-3476.



生物醫學  
BIO MEDICINE JOURNAL



# 骨髓增生性疾病的基因學與臨床探討

郭景元醫師（財團法人長庚紀念醫院高雄院區血液腫瘤科主治醫師）

骨髓增生性疾病（myeloproliferative disorders; MPDs）診斷的演進過程是基礎醫學、分子生物學與臨床結合的最佳典範。因分子生物學的進步而衍生出慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia; CML）的標靶治療（target therapy），更是為疾病治療帶來新的標竿。本文對費城染色體陰性的骨髓增生性疾病（Philadelphia-negative myeloproliferative disorders）或BCR-ABL陰性的骨髓增生性疾病（BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders）之基因學變化有詳細的介紹，讀者若能熟悉此種疾病以往的診斷依據，再詳讀本篇文章，應該會對骨髓增生性疾病有更深一層的認識，也會更清楚基因結構的變化對疾病致病機轉的重要性。更可貴的是，本篇文章以華語書寫，其內容詳盡且文筆精采通順，相信對不喜歡閱讀英文論文的醫護同仁會有很大的幫助。

詹納斯氏激酶2（Janus Kinase 2; JAK2）V617F基因突變的發表是2005年的重要醫學發現，它使世界衛生組織（World Health Organization; WHO）在2007年修改對骨髓增生性疾病的診斷標準。尤其是真性紅血球增多症（polycythemia vera; PV）的病人，其JAK2基因突變陽性（positive）率達到90%以上，此結果會讓臨床醫師認為，若病人無JAK2突變，則可排除其為真性紅血球增多症的可能。但本文作者提到他們自己的經驗及國內另一篇研究發現：國內真性紅血球增多症病人的JAK2基因突變率並沒有那麼高，此結果是因為實驗方法不同造成的差距？亦或是人種上的差異？則需要更多國內的數據來加以證實。

本文的重點是在討論骨髓增生性疾病的基因

學變化，並未將診斷標準列入介紹，讀者可自行參考文中所列的第15篇參考文獻。

到底JAK2基因突變對骨髓增生性疾病病人的臨床表現有何影響？有它的存在是否會增加疾病的嚴重性？或在治療上是否會有不同？本文皆逐一加以介紹。當然JAK2基因突變是否就可以解釋一切？正常人身上有多少機率會有此基因變化？有此基因突變的正常人以後會有什麼發展？或有此基因突變的非骨髓增生性疾病病人代表何種意義等，都是讀了本篇文章後啟發的一些思考，值得相關研究人員密切觀察及研究。

本篇論文值得醫護同仁深入研讀，筆者在此鄭重推薦。

BIOMEDICINE

生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL