

综述

JAK2 基因突变在急性白血病中的研究进展

张海艳 综述 翟晓文 审校

(复旦大学附属儿科医院血液肿瘤科, 上海 201102)

[摘要] JAK-STAT 信号通路介导细胞增殖、分化、迁移、凋亡等功能, 该通路造血系统的发育及一些血液系统疾病的发生密切相关。JAK2-STAT 作为 JAK-STAT 通路中的重要信号轴, 它的异常激活在血液系统肿瘤的形成中起重要作用。JAK2V617F 突变是骨髓增殖性疾病发生的重要分子机制, 近年来研究发现在不同类型的急性白血病中 JAK2 突变亦有不同的发生率, JAK2 突变可能与急性白血病的发生、治疗及预后密切相关。目前 JAK2 突变的致病机制尚未完全阐明, 可能与突变引起 JAK-STAT 信号通路的过度活化, 继而导致细胞过度增殖、凋亡分化受阻相关。JAK2 激酶抑制剂也逐渐进入临床试验用于 JAK2 突变的血液系统疾病的靶向治疗。该文就近年来 JAK2 基因突变与急性白血病的发生、临床特征及其分子靶向治疗等方面的研究进展作一综述。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 644-649]

[关键词] 急性白血病; JAK2 基因突变; JAK2 抑制剂; 靶向治疗; 儿童

Research advances in the role of JAK2 mutations in acute leukemia

ZHANG Hai-Yan, ZHAI Xiao-Wen. Department of Hematology & Oncology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Email:wendyzhxy@126.com)

Abstract: The Janus kinase -signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway plays pivotal roles in the regulation of cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis, which is closely related with the development of hematopoietic cells and some hematological diseases. As an important signaling axis in JAK-STAT pathway, abnormally activated JAK2-STAT signaling is involved in the development of the hematological malignancies. JAK2V617F mutation is the important molecular pathogenesis of myeloproliferative disorders. Recent studies have demonstrated that JAK2 mutations are present in different acute leukemia subtypes and the frequency of mutations is different and that JAK2 mutations might be closely correlated with acute leukemia formation, treatment and prognosis. The pathogenic mechanism of JAK2 mutations has not been completely elucidated. JAK2 mutations might lead to JAK-STAT overactivation, resulting in the excessive proliferation, apoptosis resistance and differentiation blocking of blood cells. JAK2 inhibitors have been rapidly developed as targeted therapies for hematological disorders with JAK2 mutations. This article mainly focuses on recent studies about the role of JAK2 mutations in the pathogenesis, clinical characteristics and targeted therapies of acute leukemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 644-649]

Key words: Acute leukemia; JAK2 mutation; JAK2 inhibitor; Targeted therapy; Child

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是儿童最常见的恶性肿瘤, 分为急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 其中以 ALL 最常见, 占儿童白血病总体的 75% 左右。最近十几年来 ALL 5 年生存率从 83.7% 升高至 90.4%^[1], AML 也升高至 70% 左右^[2]。尽管儿童急性白血病

总体治愈率有所提高, 但仍有近 10%~30% 的患儿未能得到治愈, 尽管加大化疗药物剂量可以提高一定治愈率, 但随之而来的药物毒性及不良反应也大大增加^[3]。研究这部分患儿的生物学特性, 对急性白血病的治疗、疗效评估及预后改善具有重要意义。环境因素和遗传因素在急性白血病发病中起重要作用^[4], 其中遗传因素涉及染色体核型

[收稿日期] 2014-12-10; [接受日期] 2015-02-08

[基金项目] 上海市人才发展基金 (2012051)。

[作者简介] 张海艳, 女, 硕士研究生, 住院医师。

异常和分子水平异常。既往对白血病的染色体核型的研究很多,比如经典的细胞染色体核型异常 t (12;21) /TEL-AML1、11q23/MLL-AF4、t (8;21) /AML1-ETO 等对 ALL 或 AML 的预后精确评估及治疗至关重要^[5-6]。近年来关于急性白血病的分子水平研究也成为研究的热点,目前已证实一些分子异常及相关信号通路失调与急性白血病的发病、治疗及预后有关^[5,7-8]。

JAK-STAT 信号通路 (Janus kinase-signal transducers and activators of transcription pathway) 调控细胞的增殖、分化、凋亡等重要的生物学过程,通路异常与人类多种肿瘤尤其是造血系统肿瘤的形成有关。JAK2 是通路中的重要一员,通过 JAK-STAT 信号通路介导 I 型细胞因子的胞内信号转导, JAKs 突变可导致 JAK/STAT 通路的异常活化,与血液系统肿瘤的发生密切相关。如 JAK2V617F 突变是骨髓增殖性疾病中最常见的突变,近年来在急性髓细胞及淋巴细胞白血病中,也都已发现 JAK2 基因突变, JAK2 某些位点突变可能与急性白血病的发生、治疗及预后密切相关。鉴于 JAK2 在血液肿瘤中的重要作用,目前已研制出 JAK2 突变靶向抑制剂,一些抑制剂已进入临床试验。本文就 JAK2 基因突变在急性白血病中的研究进展作一综述。

1 JAK2 及 JAK-STAT 信号通路

1.1 JAK2 基因的结构与功能

Janus kinases (JAKs) 蛋白家族是一类非受体型酪氨酸激酶,迄今已发现 4 个成员:分别为 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2^[9]。JAK1、JAK2 与 TYK2 在多种组织中广泛表达,而 JAK3 仅在血液、血管平滑肌及内皮细胞中表达^[10]。JAK2 基因位于 9 号染色体短臂 2 区 4 带, JAK2 由 7 个 JAK 同源结构域 (JAK homology domain, JH) 组成,从羧基端至氨基端依次为 JH1-JH7。JH1 位于羧基端,为具有酪氨酸激酶活性的主要催化结构域, JH2 为假激酶结构域,起到调节 JH1 激酶活性的作用。最新研究表明, JH2 可磷酸化 JAK2 中 2 个负性调节位点丝氨酸 523 及酪氨酸 570, JH2 催化活性的失活会使 JAK2 基础活性增加及下游信号转导增强^[11]。JH3 与 JH4 相邻,是类 SH2 结构域。

JH5-JH7 位于氨基端,称为 FERM 区域,是与多种细胞因子受体相结合的部位,介导 JAK2 与细胞因子受体之间的联系^[12]。

JAK2 通过 JAK-STAT 信号通路介导 I 型细胞因子的胞内信号转导,包括促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、干细胞因子 (stemcell factor, SCF)、生长激素、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10 等多种细胞因子^[13-15],参与调控细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等重要的生物学过程,与血液系统细胞的发育及一些血液系统疾病的发生密切相关。

1.2 JAK-STAT 信号转导

JAK-STAT 信号通路是多细胞生物体内最具特征性的分子信号转导通路之一,能介导 50 种以上的生长因子及细胞因子转导通路。STAT 家族即信号转导子和转录激活子,由 7 个成员组成,分别为 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6, STATs 在 JAK-STAT 信号转导及转录激活中起着关键作用。当细胞因子等配体与受体结合之后,受体亚单位发生同源或异源二聚化,使与受体耦联的 JAKs 靠近, JAKs 发生自身磷酸化成为活化状态,活化的 JAKs 募集下游的 STAT 蛋白分子,并催化 STAT 磷酸化,使 STAT 活化形成二聚体,进入细胞核,选择性地与核内靶基因上相应的转录元件结合,调控 MYC、cyclin D1、survivin、BCL2 等靶基因的转录,从而调控细胞的增殖、分化、迁移、凋亡、存活及免疫等生物过程^[16]。

在正常情况下, JAK-STAT 通路的活化受到严格的调控,在细胞因子等配体与受体结合后激活该通路的信号转导。JAKs 突变可导致不依赖于配体的 JAKs 的组成性活化,导致 JAK/STAT 的异常活化,该通路的异常激活可导致细胞持续增殖及凋亡减少,与一些肿瘤尤其是血液系统肿瘤的发生密切相关^[9]。

JAK2 作为 JAK-STAT 通路中的重要一员在生物体内各组织中广泛表达,在正常血液系统发育及血液系统肿瘤发生中起重要作用。JAK2 与细胞因子受体胞内段近膜区保守的 BOX1 和 BOX2 区

相互作用,能够特异地介导细胞因子的胞内信号转导。近来 Dawson 等^[17]研究表明,除了依赖于 STAT 的信号转导,活化的 JAK2 还可以直接进入细胞核内磷酸化组蛋白 H3,使异染色质蛋白 1 α (heterochromatin protein 1 alpha, HP1 α) 与磷酸化的组蛋白 H3 亲和力降低,HP1 α 从异染色质上解离,导致 Lmo2 等原癌基因的表达上调,此 JAK2-H3-HP1 α 信号通路在白血病等血液系统肿瘤的发生中起重要作用。目前很多研究已证实 JAK2 突变可导致许多血液系统疾病,如白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增殖性肿瘤等^[18-20]。

2 JAK2 基因突变与急性白血病的发生

研究表明,在 AML 及 ALL 中,都已发现 JAK2 基因突变。JAK2 突变多发生在 JH2 结构域,这些突变总的效应是 JH2 结构发生异常,抑制作用消失,从而 JH1 过度磷酸化,引起 JAK2 持续活化,导致下游转导信号异常激活^[11],从而导致细胞过度增殖、凋亡分化受阻。

2.1 JAK2 突变与 AML

AML 是一种造血干细胞的恶性克隆性疾病。AML 可由髓系细胞分化发育过程中造血干细胞或造血祖细胞恶性转化而来,也可继发于化疗、放疗或由其他疾病如骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 演变而来,继发性 AML 在分子遗传特性上与原发性 AML 不同且临床预后较差^[21]。在 AML 中有很大大一部分病例发生基因突变从而导致了相应信号转导通路的异常,在原发性 AML 中,FLT3、NPM1、DNMT3 α 等是常见的突变^[22],而在继发于 MPNs 的 AML 中,JAK2、TET1、IDH1/2、ASXL1 等突变常见,JAK2-STAT 信号通路异常活化在 AML 发生中有重要作用^[23]。

大量研究发现 JAK2V617F 为 MPNs 的高突变位点,约 76% 的真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 及 60% 的特发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 和 37.5% 特发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) 患者存在 JAK2V617F 突变,发生率显著高于普通人群,与 MPNs 发病密切相关^[24-25]。JAK2V617F 突变位于 JAK2 基因第

1849 位,原来的碱基由鸟嘌呤 G 突变为胸腺嘧啶 T,第 617 位的缬氨酸变为苯丙氨酸,导致 JH2 结构不稳定,抑制 JH1 自身磷酸化的功能减弱,引起 JAK2 持续活化^[13],导致细胞持续增殖、凋亡减少。MPNs 可以转化为 AML,继发于 MPNs 的 AML 中 JAK2V617F 突变阳性率约为 40%~50%^[26],而原发性的 AML 中 JAK2V617F 突变阳性率仅为 2.7%^[27]。目前 MPNs 转化为 AML 的发生机制还不十分清楚,可能至少涉及两条通路。第一条为 JAK2V617F 阳性的 MPNs 转化为 JAK2V617F 阳性的 AML 通路,这条通路上有新的获得性基因突变,如癌蛋白 53^[28]、精氨酸/丝氨酸丰富剪接因子 2 基因 (SRSF2) 突变^[23]等,与 JAK2V617F 突变共同参与转化过程。另一条为 JAK2V617F 阳性的 MPNs 转化为 JAK2V617F 阴性的 AML 通路,研究发现 JAK2V617F 阳性的 MPNs 与继发性 JAK2V617F 阴性的 AML 存在克隆联系,但二者是否由同一祖系分化而来尚未研究清楚^[29]。在 AML 中还发现了其他突变,如 JAK2K607N 突变^[27]等。

JAK2 突变与 AML 的预后有关。有研究表明 JAK2V617F 突变在 t (8;21) AML 发生中起重要作用,且与 t (8;21) AML 不良预后密切相关^[30]。另一项研究表明在 AML 中,JAK2 高水平磷酸化与化疗敏感性差、预后不佳相关^[31]。

2.2 JAK2 突变与 ALL

JAK2 突变在 ALL 发生中起重要作用。Kratz 等^[32]在一位 3 岁的前 B-ALL 患者骨髓 DNA 中发现了 L611S 突变。研究发现在 BaF3 细胞内 L611S 突变导致 JAK2 异常激活,从而产生抗凋亡蛋白,导致肿瘤发生,JAK2 激酶异常激活的分子机制尚不清楚,推测与 JAK2V617F 突变的机制类似^[33]。Li 等^[34]和 Wu 等^[35]研究表明,R683G (S) 突变与 B-ALL 的发病有关,且在同年的研究发现 R683 引起 B-ALL 发病的机制为 R683 与 E627 相互作用能够维持 JH2 的紧凑结构,从而使 JH1 处于未激活状态。若 683 位点的精氨酸被丝氨酸或甘氨酸替代,或者 627 位点的谷氨酸被丙氨酸替代,突变后的氨基酸组成的蛋白不能维持 JH2 正常的二级、三级结构紧凑,破坏 JH1/JH2 之间的联系,使 JH1 处于激活状态。R683G (S) 突变可导致 JH1 持续激活,激活下游的 STAT5,进而可导致 Ba/F3 细胞在没有生长因子的环境中持续过度

增殖,从而导致 B-ALL。

JAK2 突变与 ALL 预后密切相关。Mullighan 等^[36]对 187 位 BCR-ABL1 阴性的高危 ALL 患儿 DNA 检测发现,其中 16 位患儿(占 8.6%)具有 JAK2 突变,这些突变包括 R683G(S)、I682F、QGinsR683、R687Q、D873N、P933R,研究提示这些 JAK2 突变与高危 ALL 的预后较差相关。Chen 等^[37]对 JAK2 基因外显子 16、20、21 突变检测提示 JAK2 突变与 ALL 预后差有关,尤其是和高危 ALL 预后差有高度相关性,且这些突变与高危 ALL 的较高复发率有关,但与标危 ALL 的复发率无关。但 Buitenkamp 等^[38]的研究发现 JAK2 突变与唐氏 ALL 危险度分级无明显相关性。以上研究提示 JAK2 突变与急性白血病尤其是高危 ALL 预后差有关,因此 JAK2 激酶抑制剂靶向治疗可能成为治疗急性白血病的有效策略。

2.3 JAK2 基因多态性与急性白血病

还有研究表明 JAK2 基因多态性与急性白血病的发病也有关系。研究发现 32 个 JAK2 多态性与血液系统疾病或增殖性肿瘤发病有关,其中 K607N(Exon14)、L611S(Exon14)、V617F(Exon14)、I682F(Exon16)、I682A/QG(Exon16)、R683G(Exon16)等几个多态性与急性白血病有关^[39]。Zhong 等^[40]对 260 位急性白血病患者和 280 位健康对照者采用 MALDI-TOF 法对 DNA 进行检测发现 rs2230724 与急性白血病的易感性有关,rs56118985 也可能与急性白血病易感性有关,而 rs55953208、rs2230727、rs2230728 与急性白血病易感性无关。Nahajevszky 等^[41]对 176 位 AML 患者研究发现 rs12343867 与 AML 的易感性有关。

3 JAK2 突变与急性白血病靶向治疗

鉴于 JAK2 在急性白血病发病及预后中的重要意义,关于 JAK2 突变靶向治疗的研究也越来越多。这些研究提示 JAK2 激酶的靶向治疗抑制剂对血液系统疾病有显著疗效,部分靶向治疗抑制剂已进入临床实验研究^[42-45]。Weisberg 等^[46]研究发现单独应用 FLT3 抑制剂 dasatinib 治疗 FLT-3 突变阳性的 AML 时只能诱导外周血异常细胞凋亡,对骨髓基质中的异常细胞无作用,如果与 JAK2 突变抑制剂 PKC412 协同可以显著增加细胞毒性,作用

于骨髓基质细胞,提高疗效。Levis 等^[43]的研究也发现 CEP-701 可以作用于 FLT3 位点,在 AML 患者的二期临床试验具有一定疗效,但并不能够延长患者的生存期。Hart 等^[47]的研究表明 pacritinib(SB1518)能够通过抑制 JAK2 突变来诱导细胞凋亡、抑制细胞周期及细胞增殖,从而治疗淋系和髓系恶性肿瘤。Novotny-Diermayr 等^[48]开展的 AML 临床前期模型研究发现,组蛋白脱乙酰酶抑制剂 pracinostat(SB939)和 JAK2 抑制剂 pacritinib 能够协同作用减少 JAK 通路激活、抑制肿瘤生长及转移。

鲁索利替尼(ruxolitinib)是第一个通过美国 FDA 认证的用于治疗血液系统肿瘤的 JAK2 抑制剂类药物,已进入四期临床试验,用于患者治疗,能够减轻疾病相关的症状,提高患者的生存质量^[49-50]。但目前发现的 JAK2 抑制剂大多处于一期或二期临床试验,进入三期临床试验尚需一定时间。原因在于 JAK2 突变抑制剂有其优点,也有其不足之处,虽然使用抑制剂能提高急性白血病患者治愈率,但是目前发现的抑制剂特异性较低,在抑制 JAK2 突变的同时对其他 JAKs 也有抑制作用,导致一些不良反应,如血小板减少、反复贫血、呕吐或腹泻等^[44,51-52],因此需要进一步寻找特异性较高的抑制剂。Shide 等^[53]在 Ba/F3-JAK2V617F 细胞中研究发现 R723 的化学和晶体结构能够和 JAK2 的激酶催化区结合,抑制 JAK2/STAT5 通路活化,R723 对 JAK2 的抑制作用具有较高的特异性,是对 JAK3 抑制的 13 倍、对 JAK1 和 Tyk2 的几百倍。Cook 等^[54]对 AML 患者的外周血或骨髓标本分析证明,JAK1/2 突变抑制剂 AZD1480 为 ATP 竞争性抑制剂,能够区分出正常的造血干细胞,选择性地靶向攻击异常的 AML 细胞,从而诱导 AMLCD34⁺38⁻及 CD34⁺38⁺细胞凋亡,减少集落细胞形成,但是 AZD1480 目前只应用在动物模型中。以上研究表明,JAK2 抑制剂可改善急性白血病的预后,在急性白血病的靶向治疗中有非常好的临床应用前景。

4 总结与展望

综上所述,JAK2 突变使 JAK2-STAT 信号通路持续活化,参与了急性白血病的发生发展,但

具体的分子机制仍不十分清楚。JAK2 突变是持续激活 STATs 的经典通路, 此外, 还有其他分子异常, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变, 也可持续激活 STATs, 参与急性白血病的发生发展^[55], 且 EGFR 抑制剂 gefitinib 已应用于 AML 的治疗性研究^[56-57]。对 JAK2 抑制剂的研究为进一步揭示 JAK2 在急性白血病中的作用和机制提供了线索, JAK2 抑制剂靶向治疗是治疗 JAK2 突变的急性白血病的有效策略, 临床前及临床研究已表明 JAK2 抑制剂对这类疾病的治疗有显著疗效, JAK2 抑制剂的研发对进一步提高急性白血病的治愈率具有重要意义。但目前多数 JAK2 抑制剂尚未进入临床治疗, 且一些抑制剂的不良反应较多, 因此找到特异性强、不良反应少的 JAK2 抑制剂是亟待解决的问题, 对提高急性白血病的疗效和改善预后具有重要意义。

【参 考 文 献】

- [1] Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1663-1669.
- [2] Zhai XW, Cheng FW, Lee V, et al. Improved survival outcome of childhood acute myeloid leukemia with intensified chemotherapy in Chinese children[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 28(4): 269-278.
- [3] 陈波, 宪莹, 苏庸春, 等. CCLG-ALL08 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病副作用的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 737-742.
- [4] Eden T. Aetiology of childhood leukaemia[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(4): 286-297.
- [5] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 551-565.
- [6] 竺晓凡. 如何提高儿童急性髓系白血病的疗效[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(2): 108-110.
- [7] Offenmuller S, Ravindranath Y, Goyette G, et al. Focused screening of a panel of cancer-related genetic polymorphisms reveals new susceptibility loci for pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(8): 1411-1415.
- [8] Gutierrez-Camino A, Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, et al. Intron 3 of the ARID5B gene: a hot spot for acute lymphoblastic leukemia susceptibility[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(11): 1879-1886.
- [9] Seavey MM, Dobrzanski P. The many faces of Janus kinase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(9): 1136-1145.
- [10] Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: Implications for future therapeutic approaches[J]. *Drug Resistance Updates*, 2010, 13(3): 67-78.
- [11] Ungureanu D, Wu J, Pekkala T, et al. The pseudokinase domain of JAK2 is a dual-specificity protein kinase that negatively regulates cytokine signaling[J]. *Nature Struct Mol Biol*, 2011, 18(9): 971-976.
- [12] Lee HJ, Daver N, Kantarjian HM, et al. The role of JAK pathway dysregulation in the pathogenesis and treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 9(2): 27-335.
- [13] Silvennoinen O, Ungureanu D, Niranjani Y, et al. New insights into the structure and function of the pseudokinase domain in JAK2[J]. *Bioch Society Transact*, 2013, 41(4): 1002-1007.
- [14] Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor[J]. *Science*, 2014, 344(6185): 1249783.
- [15] Agrawal S, Gollapudi S, Su H, et al. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(3): 472-478.
- [16] Zhang F, Li C, Halfter H, et al. Delineating an oncostatin M-activated STAT3 signaling pathway that coordinates the expression of genes involved in cell cycle regulation and extracellular matrix deposition of MCF-7 cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(6): 894-905.
- [17] Dawson MA, Bannister AJ, Göttgens B, et al. JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1 α from chromatin[J]. *Nature*, 2009, 461(7265): 819-822.
- [18] Zamora L, Xandri M, Garcia O, et al. Association of JAK2 mutation status and cytogenetic abnormalities at diagnosis in myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(4): 677-678.
- [19] Salmoiraghi S, Montalvo ML, D'Agostini E, et al. Mutations and chromosomal rearrangements of JAK2: not only a myeloid issue[J]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6(4): 429-439.
- [20] Etheridge SL, Cosgrove ME, Sangkhae V, et al. A novel activating, germline JAK2 mutation, JAK2R564Q, causes familial essential thrombocytosis[J]. *Blood*, 2014, 123(7): 1059-1068.
- [21] Rampal R, Mascarenhas J. Pathogenesis and management of acute myeloid leukemia that has evolved from a myeloproliferative neoplasm[J]. *Current Opin Hematol*, 2014, 21(2): 65-71.
- [22] Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic Landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *NEJM*, 2013, 368(22): 2059-2074.
- [23] Zhang SJ, Rampal R, Manshour T, et al. Genetic analysis of patients with leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms shows recurrent SRSF2 mutations that are associated with adverse outcome[J]. *Blood*, 2012, 119(19): 4480-4485.
- [24] Wang M, He N, Tian T, et al. Mutation analysis of JAK2V617F, FLT3-ITD, NPM1, and DNMT3A in Chinese patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 485645.
- [25] Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate[J]. *Haematologica*, 2014, 99(9): 1448-1455.
- [26] Abdel-Wahab O, Manshour T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative

- neoplasms to leukemias[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 447-452.
- [27] Lee JW, Kim YG, Soung YH, et al. The JAK2 V617F mutation in de novo acute myelogenous leukemias[J]. *Oncogene*, 2006, 25(9): 1434-1436.
- [28] Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(50): E5401-E5410.
- [29] Beer PA, Delhommeau F, LeCouedic JP, et al. Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm[J]. *Blood*, 2010, 115(14): 2891-2900.
- [30] Swaminathan S, Madkaikar M, Ghosh K, et al. Novel immunophenotypic and morphologic presentation in acute myeloid leukemia (AML) with[J]. *Europ J Haematol*, 2010, 84(2): 180-182.
- [31] Ikezoe T, Kojima S, Furihata M, et al. Expression of p-JAK2 predicts clinical outcome and is a potential molecular target of acute myelogenous leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2512-2521.
- [32] Kratz CP, Böll S, Kontny U, et al. Mutational screen reveals a novel JAK2 mutation, L611S, in a child with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2005, 20(2): 381-383.
- [33] Funakoshi-Tago M, Tago K, Sumi K, et al. The Acute Lymphoblastic Leukemia-associated JAK2 L611S Mutant Induces Tumorigenesis in Nude Mice[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(19): 12680-12690.
- [34] Li F, Guo HY, Wang M, et al. The effects of R683S (G) genetic mutations on the JAK2 activity, structure and stability[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 60: 186-195.
- [35] Wu QY, Guo HY, Li F, et al. Disruption of E627 and R683 interaction is responsible for B-cell acute lymphoblastic leukemia caused by JAK2 R683G(S) mutations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(12): 2693-2700.
- [36] Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(23): 9414-9418.
- [37] Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3512-3522.
- [38] Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations[J]. *Leukemia*, 2012, 26(10): 2204-2211.
- [39] Haan C, Behrmann I, Haan S. Perspectives for the use of structural information and chemical genetics to develop inhibitors of Janus kinases[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(3): 504-527.
- [40] Zhong Y, Wu J, Ma R, et al. Association of Janus kinase 2 (JAK2) polymorphisms with acute leukemia susceptibility[J]. *Int J Lab Hematol*, 2012, 34(3): 248-253.
- [41] Nahajevszky S, Andrikovics H, Batai A, et al. The prognostic impact of germline 46/1 haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(11): 1613-1618.
- [42] Verstovsek S, Silver RT, Talpaz M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *NEJM*, 2012, 366(9): 799-807.
- [43] Levis M, Ravandi F, Wang ES, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse[J]. *Blood*, 2011, 117(12): 3294-3301.
- [44] Pardanani A, Laborde RR, Lasho TL, et al. Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2013, 27(6): 1322-1327.
- [45] Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 789-796.
- [46] Weisberg E, Liu Q, Nelson E, et al. Using combination therapy to override stromal-mediated chemoresistance in mutant FLT3-positive AML: synergism between FLT3 inhibitors, dasatinib/multi-targeted inhibitors and JAK inhibitors[J]. *Leukemia*, 2012, 26(10): 2233-2244.
- [47] Hart S, Goh KC, Novotny-Diermayr V, et al. SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies[J]. *Leukemia*, 2011, 25(11): 1751-1759.
- [48] Novotny-Diermayr V, Hart S, Goh KC, et al. The oral HDAC inhibitor pracinostat (SB939) is efficacious and synergistic with the JAK2 inhibitor pacritinib (SB1518) in preclinical models of AML[J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(5): e69.
- [49] Verstovsek S, Silver RT, Talpaz M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *NEJM*, 2012, 366(9): 799-807.
- [50] Barosi G, Zhang MJ, Peter GR. Does ruxolitinib improve survival of persons with MPN-associated myelofibrosis? Should it?[J]. *Leukemia*, 2014, 28(11): 2267-2270.
- [51] Kesarwani M, Huber E, Azam M. Overcoming AC220 resistance of FLT3-ITD by SAR302503[J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3: e138.
- [52] Verstovsek S, Tam CS, Wadleigh M, et al. Phase I evaluation of XL019, an oral, potent, and selective JAK2 inhibitor[J]. *Leukemia Res*, 2014, 38(3): 316-322.
- [53] Shide K, Kameda T, Markovtsov V, et al. R723, a selective JAK2 inhibitor, effectively treats JAK2V617F-induced murine myeloproliferative neoplasm[J]. *Blood*, 2011, 117(25): 6866-6875.
- [54] Cook AM, Li L, Ho Y, et al. Role of altered growth factor receptor-mediated JAK2 signaling in growth and maintenance of human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Blood*, 2014, 123(18): 2826-2837.
- [55] Abdel-Aziz MM. Clinical significance of serum p53 and epidermal growth factor receptor in patients with acute leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(7): 4295-4299.
- [56] DeAngelo DJ, Neuberg D, Amrein PC, et al. A phase II study of the EGFR inhibitor gefitinib in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(4): 430-434.
- [57] Lainey E, Wolfromm A, Sukkurwala AQ, et al. EGFR inhibitors exacerbate differentiation and cell cycle arrest induced by retinoic acid and vitamin D[J]. *Cell Cycle*, 2014, 12(18): 2978-2991.