

BCR-ABL阴性的MPN的研究进展

杜杰鑫^{1*}, 耿惠^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月9日; 录用日期: 2022年9月2日; 发布日期: 2022年9月13日

摘要

根据2016年WHO修订的骨髓增殖性肿瘤分类标准, 经典费城阴性的骨髓增殖性肿瘤(Philadelphia negative myeloproliferative tumor, Ph-MPNs)主要包括真性红细胞增多症(Polycythemia Vera, PV)、原发性血小板增多症(Essential thrombocytopenia, ET)、原发性骨髓纤维化(Primary Myelofibrosis, PMF)。关于Bcr-abl-MPNs的发病机制目前主流观点是JAK-STAT通路激活。由于JAK2V617F、MPL、CALR基因突变的相继发现, 二代测序技术的发展, 非热点基因应用于三阴性骨髓增殖性肿瘤(Triple negative myeloproliferative tumor, TN-MPN)。使得MPN的治疗进入分子时代, 目前能治愈MPN使之达到临床完全缓解的方法只有异基因造血干细胞移植, 随着新药的问世以及临床试验阶段, 无治疗缓解最终会实现。

关键词

骨髓增殖性肿瘤, 基因突变, 药物, 预后

Research Progress of BCR-ABL Negative MPN

Jiexin Du^{1*}, Hui Geng^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 9th, 2022; accepted: Sep. 2nd, 2022; published: Sep. 13th, 2022

Abstract

According to the WHO classification criteria revised in 2016, classical Philadelphia negative myeloproliferative tumor (Ph-MPNs) mainly include Polycythemia Vera (PV), Essential thrombocyto-

*E-mail: 957706245@qq.com

#通讯作者 Email: gh0227@sina.com

penia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF). The current mainstream view on the pathogenesis of BCR-ABL-MPNs is JAK-STAT pathway activation. Due to the discovery of JAK2V617F, MPL and CALR mutations and the development of next-generation sequencing technology, non-hotspot genes were applied in Triple negative myeloproliferative tumor (TN-MPN). The treatment of MPN has entered the molecular era. At present, the only way to cure MPN and achieve complete clinical remission is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. With the advent of new drugs and clinical trials, treatment-free remission will eventually be achieved.

Keywords

Myeloproliferative Neoplasms, Genetic Mutations, Drug, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

费城阴性的骨髓增殖性肿瘤包括原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化。其特征是 9 号和 22 号染色体没有 BCR-ABL 融合基因相互易位。MPN 的发病机制主要是由造血干细胞、祖细胞及其突变后代驱动的, 导致造血干细胞不受控制的激活和增殖, 包括驱动及非驱动基因突变。本文对 MPN 的发生机理、流行病学、诊断标准变化、临床特征、并发症、治疗手段、预后进行综述。

2. 基因突变与 MPN

2.1. JAK2V617F 突变与 MPN

非受体型酪氨酸激酶的典型代表是 Janus 激酶家族, 其染色体定位于 9q24, 主要包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2。胸腺嘧啶在 JAK2 的核苷酸序列上 1849 处的位置取代鸟嘌呤, 苯丙氨酸在密码子的 617 处替换了缬氨酸, 使 JAK2 突变为 JAK2V617F [1]。下游的相关信号分子异常表达, JAK2V617F 在不受 TPO、EPO、TGB 等的调控下顺势激活 STAT 信号传导通路, 造血细胞不受控地增殖。

2.2. CALR 突变与 MPN

CALR 是一种钙调节蛋白, I 型有着高风险 ET 向 PMF 转化, II 型则和 I 型作用相反, 有着降低血栓发生, 延缓疾病的自然进程, CALR 的染色体定位于 19q13, CALRI 型突变为 9 号外显子的 C 末端发生 52 bp 缺失, CALR II 型突变为 56 bp 插入, 引起蛋白质结构和功能改变。CALR 突变型与 MPL 在内质网中的膜外信号受体结合, 最新的分子研究发现[2] CALR 特异性内质网保留序列 KDEL 在 C-羧基末端缺乏, 导致 P-结构域被 N-结构域所取代, N-结构域与 MPL 上的结构域 W515、S505N 突变协同, 诱导 JAK2 持续活化及非细胞因子依赖性生长。

2.3. MPL 突变与 MPN

MPL 编码血小板生长因子, 染色体定位于 1p34, MPL 突变是由第 515 位氨基酸的色氨酸被亮氨酸或赖氨酸取代。靠近细胞膜的胞浆有一结构域 W515 突变, MPL 一段跨膜区域 S505N 发生突变, 使这一区域的结果功能受损, 新生受体发生二聚作用, 通过跨膜运动逐渐从胞浆转移到细胞表面, 使细胞不断增殖[3]。CALR、MPL 仅存在于 ET、PMF 中, PV 暂没有发现有 CALR 和 MPL 的存在。

2.4. 非驱动基因突变

MPN 中还存在“非热点基因”，即在 ET、PV、PMF 中不存在 JAK2V617F、CALR、MPL 突变，也就是三阴性 MPN，但是随着科学技术的发展，越来越多的“不知名”基因被探索，非热点基因存在于 10% 的 MPN 患者中，是预后不好的指标，易向急髓、PMF 转化。

3. MPN 的流行病学

MPN 的流行病学还是比较局限的，研究发现[4]性别、年龄、吸烟、高糖饮食、自身免疫性疾病等可能是 MPN 的危险因素，男性患病略大于女性，虽然女性更易患风湿免疫性疾病。截至 2016 年，ET 发病率为每年 1.1~2/100,000 例，PV 每年 0.5~4/100,000 例，PMF 每年 0.3~2/100,000 例[5]。根据 2016 年 SEER 数据的分析发现[6] PV 患者的中位生存 12.4 年，5 年生存为 89%。ET 患者中位生存 12.9 年，5 年生存为 91%。PMF 患者的中位观察生存率为 3.6 年，5 年相对生存率为 46%，5 年生存率相对有所提升。可能得益于芦可替尼的上市及 Fedratinib 等新药的成功研发。PV 患者 10 年演变为 MF 概率分别为 4.9%~6.0%，ET 为 0.8%~4.9%，PV 患者 10 年转为 AML 为 2.3%~14.4%，ET 为 0.7%~3.0% [7]。与 ET 相比，血栓形成及向 MF 转化的风险在 PV 中更常见。

4. MPN 诊断标准的变化

WHO2016 版在 2010 版的基础上略加改动[8]，PV 中血红蛋白含量男性 > 16.5 g/dL，女性 > 16 g/L，或者红细胞压积男性大于 49%，女性 > 48%；PMF 分为 Pre-MF 和 Overt-MF，以此与继发性 MF 相衔接。增加非驱动基因 ASXL1、EZH2、TET2 等为 ET 及 MF 诊断标准。骨髓组织病理学增加了造血细胞增生程度、红系、粒系、巨核系增生情况及纤维分级。

5. MPN 的临床特征

MPN-10 对初诊患者进行症状评估，ET 患者常有无力、气短、易合并自身免疫性疾病等。JAK2 突变阳性患者血红蛋白水平高，血液浓缩，有较高的血栓形成风险，JAK 突变患者相比 CALR、MPL 突变者更易向 AML、MF 转化。CALR 突变白细胞计数、血红蛋白含量低，虽然血小板计数低，但血栓发生的概率并不高，可能与突变类型有关。CALRI 型相对于 CALR11 型危险系数小，CALR II 型有着致恶化高风险。MPL 突变患者血红蛋白含量低，血小板计数高，患者易发生血栓、出血。

PV 患者常有面色潮红、皮肤瘙痒、乏力等，JAK2V617F 突变者血红蛋白含量、红细胞计数、白细胞计数均较高，有研究指出[9]纯合子 4G4G 突变或杂合子 4G5G 突变者较 5G5G 突变有着更低血栓风险，还与 JAK2V617F 等位基因负荷有关，等位基因负荷越高恶化的可能性越高。

PMF 患者造血匮乏，血细胞减少，患者易乏力、头晕、胸闷、气短等。JAK2V617F 突变、MPL 突变发生血栓、AML 的风险大于 CALR 突变。JAK2V617F 突变的患者的实验室指标中血红蛋白含量及白细胞计数较高，大多发生在中老年患者中。PMF、ET 患者的 CALR 突变结果相似。MPL 突变者血红蛋白低，患者很大程度需要住院输血治疗。

TN-MPN 患者虽然没有上述驱动突变，但是随着二代测序等技术的突飞猛进，非驱动基因突变成为焦点，为 TN-MPN 患者的诊治提供有效帮助。非“热点”基因可能为预后不好指标，其预后差，转白、出现严重并发症相对于有驱动基因突变的风险高。

6. MPN 与并发症

6.1. MPN 与血栓

有研究报道 JAK2V617F 突变更易发生血栓，MPN 患者存在血小板异常增生且 JAK2V617F、CALR、

MPL 突变均与血栓形成显著相关联。JAK2V617F 突变等位基因负荷越大, MPN 患者更容易出血。其中 JAK2V617F 突变可以导致内皮细胞受损, 启动内源性凝血机制, 血小板聚集, 血栓形成。内皮细胞会使 P-选择素的表达有所抑制, 加速血栓的形成。MPN 患者血液中血红蛋白、血小板、红细胞计数异常的增多, 使血液浓稠, 血栓风险大。血管中血液的流速、应切力可能是血栓形成的原因。在 ET 和 PV 患者中白细胞计数增多尤其是大于 $15 \times 10^9/L$, 是预测血栓形成的关键指标[10]。非驱动基因也会促进血栓的形成。活化的血小板使血小板反应蛋白、纤维蛋白原受体等促凝物质表达增加。一些实验室指标也可反应血栓形成情况、预测血栓的发生。如高尿酸血症促进 ET、PV 患者的血栓形成, C 反应蛋白也可间接反应血栓生成的情况。

6.2. MPN 与 AML

当外周血或骨髓血中原始细胞 $\geq 20\%$, 提示 MPN 急性变(MPN-BP)。其预后差, PMF 最易转化为 MPN-BP, 热点基因、非热点基因、染色体异常均可增加 MPN 向 AML 转化。MPN 转变为 AML 的机制至今尚不清楚, 可能涉及 2 种方式, 即 JAK2 V617F(+)MPN 转化为 JAK2 V617F(+)AML, 另一种为 JAK2 V617F(+)MPN 转化为 JAK2 V617F(-)AML。这 2 种转化类型可能赋予肿瘤增殖克隆和不依赖细胞因子存活优势, 诱导基因组不稳定性, 具有白血病潜能的易感位点, 使其易向急性髓系白血病转化[11]。

6.3. MPN 与 MF

ET、PV 均可转化为 MF, 其机制不明, JAK2V617F 等位基因负荷可能与 MF 发生呈正相关。

7. MPN 的治疗药物

7.1. 芦可替尼

芦可替尼作为一种 JAK1/JAK2 选择性抑制剂, 抑制 JAK-STAT 信号通路的传导, 有关 ET 研究数据显示芦可替尼可以使 ET 的临床症状大幅缓解, 相关的检验指标如血小板计数下降。芦可替尼联合其他药物如达那唑、泊马度胺、阿扎胞苷比单一用药效果好, 明显升血小板、缩脾[12]。但是使用芦可替尼也会有些许副作用, 主要为血液毒性, 血红蛋白、血小板减少造成的免疫力低下致病毒、细菌感染, 实体瘤和淋巴瘤的发生风险升高。

7.2. Fedratinib

Fedratinib 也是 JAK2 抑制剂, 临床 III 期试验已完成, 其结果显示 Fedratinib 使骨髓纤维化程度稳定, 有效缩小脾脏体积。Fedratinib 的主要不良反应为贫血、血小板减少、感染等。Fedratinib 主要用于中高危 MF 患者。

其他的 JAK 抑制剂如 Pacritinib、Momelotinib、Gandotinib 等正在临床试验阶段, 疗效有待进一步研究证实。除了抑制 JAK-STAT 信号传导通路外, 不同信号通路的新药也在试验阶段, 像端粒酶抑制剂、抗纤维化药物、Aurora 激酶抑制剂、凋亡抑制蛋白抑制剂等也在抗 MPN 过程中发挥着独特作用[13]。

8. 预后

ET、PV 的预后略好于 PMF, MPN 患者预后取决于是否存在多种不良的危险因素, 如高龄、血红蛋白含量、白细胞计数、血小板计数、既往血栓病史、脾大、心血管危险因素等。随着越来越多的非驱动基因的发现、新药的不断研发及 MPN 的认知提高, MPN 会达到临床无症状缓解。

9. 小结

MPN 的发生机制较为复杂, 成为近年来的热点领域。其并发症不容小觑, 严重威胁患者的生命。随

着二代测序的发展诊断标准有所更新, 治疗手段的进步为 MPN 患者带来福音。

参考文献

- [1] Tremblay, D., Yacoub, A. and Hoffman, R. (2021) Overview of Myeloproliferative Neoplasms: History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **35**, 159-176. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.12.001>
- [2] 史妍, 杨建征, 石光, 等. 骨髓增殖性肿瘤发病机制及预后转归的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 525-530.
- [3] Constantinescu, S.N., Vainchenker, W., Levy, G. and Papadopoulos, N. (2021) Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. *HemaSphere*, **5**, e578. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000578>
- [4] Varghese, C., Immanuel, T., Ruskova, A., et al. (2021) The Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasms in New Zealand between 2010 and 2017: Insights from the New Zealand Cancer Registry. *Current Oncology*, **28**, 1544-1557. <https://doi.org/10.3390/curroncol28020146>
- [5] Shallis, R.M., Zeidan, A.M., Wang, R. and Podoltsev, N.A. (2021) Epidemiology of the Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **35**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.11.005>
- [6] McMullin, M.F. and Anderson, L.A. (2020) Aetiology of Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers*, **12**, Article No. 1810. <https://doi.org/10.3390/cancers12071810>
- [7] Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., et al. (2020) Epidemiology of the Classical Myeloproliferative Neoplasms: The Four Corners of an Expansive and Complex Map. *Blood Reviews*, **42**, 100706. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100706>
- [8] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤的诊疗现状[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 268-271.
- [9] 武永强, 何巧玉, 孟君霞, 等. BCR/ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤的临床特征分析[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(3): 76-79.
- [10] Hasselbalch, H.C., Elvers, M. and Schafer, A.I. (2021) The Pathobiology of Thrombosis, Microvascular Disease, and Hemorrhage in the Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*, **137**, 2152-2160. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008109>
- [11] 宋溶哲, 袁佳佳, 周圆. 骨髓增殖性肿瘤异质性与克隆演化[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 93-100.
- [12] 邹民. 芦可替尼治疗 JAK2V617F 阳性骨髓增殖性肿瘤的临床效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(2): 79-81.
- [13] Kirito, K. (2021) Perspectives on a New Therapeutic Approach for Myeloproliferative Neoplasms. *Rinsho Ketsueki*, **62**, 582-591.