

Significación Clínica de las Mutaciones en Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP)

Clinical Significance of Mutations in BCR-ABL1 Negative Myeloproliferative Neoplasms (MPN).

Musso, AM⁽¹⁾

1-Consultor en Hematología del Hospital Militar Central, B.A.

arturomusso@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 26/12/2014

Fecha de aprobación: 25/02/2015



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA: 54-59

Volumen 19 n° 1

Enero-Abril 2015

Resumen

La mutación JAK2V617F se presenta en más del 95% de pacientes con PV y en aproximadamente el 60% con TE ó MFP. No está demostrado que esta mutación afecte la probabilidad de transformación leucémica ni la sobrevida en PV ó TE. En TE se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial. En PV aumenta el riesgo de evolución a mielofibrosis y de eventos cardiovasculares mayores, si la carga alélica es elevada. En MFP aumenta la incidencia de trombosis cuando se asocia con leucocitosis. JAK-2V617F se encuentra en pacientes con trombosis esplácica y síndrome de Budd-Chiari. Las células JAK2V617F producen lipocalina-2, que es responsable de daño en ADN y leucemogénesis. Las mutaciones MPLW515L/K inducen activación de la vía JAK-STAT en ausencia de JAK2V617F. Se pueden encontrar en pacientes con MFP y TE, sin mutaciones en JAK2 ni en MPL. En MFP la sobrevida es menor si no están mutados los genes JAK2, CALR ni MPL ("triple negativo"). En NMP se detecta la mutación JAK2V617F en células progenitoras de médula ósea y en el bazo. A diferencia de los inhibidores de JAK2, la acción del Interferón sobre las células progenitoras mutadas permite obtener la remisión molecular en PV y en TE. Las mutaciones TET2, ASXL1, IDH1/2, CBL, IZF1, LNK, EZH2, TP53 y otras, se encuentran en estudio en relación con NMP.

Palabras clave: Neoplasias mieloproliferativas.
Mutaciones.
Interferón.

Abstract

JAK2V617F mutation is found in more than 95% of PV patients and in approximately 60% of patients with ET or PMF. The presence of this mutation does not appear to affect the risk of leukemic transformation or survival in PV or ET. In ET it has been associated with an increased risk of arterial thrombosis. In PV an increased risk of fibrotic transformation and cardiovascular events has been shown when the mutant allele burden is high. In PMF an increased risk of thrombosis is seen when this mutation is associated with leucocytosis. JAK2V617F mutation is found in patients with splanchnic vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome. Lipocalin-2 is overexpressed in JAK2V617F cells and is responsible for DNA damage and leukemic transformation. MPLW515L/K are mutations that induce constitutive activation of the JAK-STAT pathway, in JAK2V617F negative ET and PMF patients. CALR mutation can be found in ET and PMF patients, but not in PV. PMF patients who are "triple negative", for JAK2/CALR/MPL mutations, have worse outcome than patients with CALR type 1 or type 1-like mutations. JAK-2V617F mutation is found in bone marrow and spleen progenitor cells of MPN patients. JAK2 inhibitors do not affect mutated progenitor cells in patients. IFN α treatment achieves molecular remissions through its effects on MPN progenitor cells. TET2, ASXL1, IDH1/2, CBL, IKZF1, LNK, EZH2, TP53 and some other mutations are investigated in association with MPN.

Keywords: Myeloproliferative neoplasms.
Mutations.
Interferon.

El objetivo de esta comunicación es presentar la información existente, hasta el momento, sobre los datos del estudio mutacional de las NMP en relación con su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La importancia de la mutación **JAK2V617F (exón 14)**, y su relación con las NMP, es motivo de investigación desde su descripción original⁽¹⁻⁴⁾. Forma parte del protocolo de estudio de las NMP⁽⁵⁾⁽⁶⁾, ya que se presenta en más del 95% de los pacientes con policitemia vera (PV) y en aproximadamente el 60% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) o mielofibrosis primaria (MFP).

El diagnóstico de estas afecciones debe hacerse en base a la clínica y a la morfología de sangre periférica y médula ósea, con los estudios moleculares como complementarios⁽⁶⁻⁸⁾.

La pérdida de heterocigocidad en el cromosoma 9p24 (locus JAK2) es frecuente en NMP, y se debe a disomía uniparental en esta patología. La homocigocidad para JAK2V617F, detectada en el compartimiento granulocítico, es prevalente en PV y menos frecuente en TE⁽⁹⁾.

La presencia de la mutación JAK2V617F no parece afectar la probabilidad de transformación leucémica ni la sobrevida en pacientes con PV ó TE. En TE se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial y con una menor probabilidad de evolución a mielofibrosis⁽⁶⁾.

Investigaciones realizadas en un modelo murino de TE mostraron que la presencia de la mutación JAK2V617F aumenta la formación de proplaquetas, la capacidad migratoria de los megacariocitos y la reactividad plaquetaria ante el estímulo de agonistas de la agregación⁽¹⁰⁾.

Deficiencias en JAK2 y en MPL serían causantes de una desregulación en el turnover de trombopoyetina, con aumento en su producción, y en la proliferación y diferenciación de los megacariocitos. De este modo, los inhibidores de JAK2 podrían causar trombocitosis⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

En MFP la mayor incidencia de trombosis (fatal y no fatal) se observó cuando JAK2V617F se asoció con leucocitosis. La mutación JAK2V617F está relacionada con trombosis esplácnica y con Síndrome de Budd-Chiari⁽²²⁾.

En PV se ha observado aumento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con JAK2V617F cuya carga alélica es superior al 75%⁽²²⁾.

Una carga alélica alta de JAK2V617F en PV tam-

bién se ha asociado con edad avanzada, prurito, alta concentración de hemoglobina, leucocitosis, poco aumento del número de plaquetas y aumento del riesgo de evolución a mielofibrosis. Las **mutaciones de JAK2 en el exón 12** se asocian con eritrocitosis, baja concentración de eritropoyetina en sangre y edad temprana al diagnóstico⁽⁶⁾.

Otras mutaciones relacionadas con la patogénesis de las NMP, cuya participación se encuentra en estudio, comprometen los genes **MPL, TET2, ASXL1, IDH1/2, CBL, IZF1, LNK, EZH2 y TP53**⁽⁵⁾⁽⁴⁶⁾.

La mutación **MPLW515L** fue identificada en MFP. Es una mutación adquirida que, en ausencia de JAK2V617F, induce en forma constitutiva activación de la vía JAK-STAT⁽¹³⁾.

Estudios posteriores mostraron que las mutaciones **MPLW515L/K** son más comunes y que se encuentran tanto en MFP como en TE⁽¹⁴⁾. Con menor frecuencia se ha encontrado la mutación **MPLS505L**, y aumento de fibrosis medular asociado a homocigocidad para la mutación MPL⁽¹⁵⁾. Una paciente de 83 años con MFP y elevada trombocitosis presentó mutación en el **codón 507 de MPL**⁽¹⁶⁾.

El descubrimiento de mutaciones en **CALR** (gen de calreticulina), en pacientes con TE y MFP, sin mutación en JAK2 ni en MPL, ha permitido obtener nuevas informaciones⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Se encontró mutación en CALR (exón 9) en 25% de pacientes con TE, en 30% con MFP y en ninguno con PV. Los pacientes con mutación en CALR no tenían mutación en JAK2, y viceversa. La sobrevida de los pacientes, mayor en TE que en PV, no dependía del estado mutacional de JAK2, CALR ó MPL. En cambio, la sobrevida de los pacientes con MFP que tenían mutación en CALR fue más prolongada, y más corta si no tenían mutaciones en JAK2, CALR ó MPL ("triple negativo"). Estos últimos también tenían mayor riesgo de transformación blástica⁽¹⁹⁾. La ventaja en el pronóstico de los pacientes con MFP estaría reservada para aquellos que presentan la mutación CALR tipo 1 o similar⁽²⁰⁾. Se ha comunicado que la presencia de mutaciones en CALR y en ASXL1 aumenta el riesgo de menor sobrevida en MFP⁽⁴⁶⁾. Recientemente se publicaron dos casos de PV con mutación en CALR tipo 1 y sin mutaciones en BCR-ABL, ni en JAK2 (exones 12, 13 y 14), ni en MPL exon 10⁽⁵⁰⁾.

En TE la mutación de CALR no modifica la probabilidad (IPSET score) del riesgo de trombosis⁽²¹⁾.

Como datos de mal pronóstico en NMP, se mencionan las **mutaciones y deleciones de p53** en los pacientes que evolucionan a leucemia aguda⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

JAK2V617F es constitutivamente activa y se relaciona directamente con la proliferación clonal en las NMP. Las células portadoras de la mutación JAK2V617F ejercen una acción deletérea sobre células normales por su capacidad para producir lipocalina-2. Esta molécula provoca aumento del hierro intracelular y formación de especies reactivas del oxígeno que, a su vez, son causa de activación de p53, daño en ADN, apoptosis y leucemogénesis. Las células portadoras de la mutación JAK2V617F no escapan a estas modificaciones, pero tendrían ventaja proliferativa sobre las células normales por una menor activación de p53⁽²³⁾. Se ha propuesto que la lipocalina-2 actuaría en forma autocrina, favoreciendo el desarrollo de células mutadas, y paracrina afectando la hematopoyesis normal y el estroma medular⁽⁴⁸⁾.

En los últimos años los ensayos terapéuticos con **inhibidores de JAK** se han multiplicado, lográndose en algunos casos reducir la esplenomegalia, controlar los síntomas constitucionales y mejorar la evolución de los pacientes⁽²⁴⁾. En MFP y en MF asociada a PV/TE el tratamiento con Ruxolitinib permitió mejorar el cuadro y disminuir el riesgo de muerte de los pacientes, sin hacer desaparecer las células JAK2V617F⁽²⁵⁾. Estas observaciones sugieren que la medicación no afecta el clon de células malignas primitivas, que estarían protegidas por factores del estroma medular⁽⁴⁹⁾. Algunos autores han llamado la atención sobre un efecto inmunosupresor del Ruxolitinib, que favorecería el desarrollo de infecciones⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Inhibidores de JAK2, con menores efectos adversos, como Momelotinib y Pacritinib se encuentran en ensayo. También están siendo estudiados diversos agentes cuyo blanco terapéutico no es JAK2⁽⁴⁶⁾. Estudios experimentales en ratones permitieron demostrar que las células progenitoras CD34+ de pacientes con PV y MFP migran en la sangre y se alojan preferentemente en el bazo, donde persisten a pesar del tratamiento con inhibidores de JAK⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. En pacientes con NMP ha sido posible detectar la mutación JAK2V617F en células progenitoras de la médula ósea y en líneas celulares derivadas de las mismas. Asimismo, se ha encontrado en células iniciadoras de cultivos prolongados y en célu-

las multipotentes con capacidad de repoblación y diferenciación mieloide. Usando modelos murinos de PV, se demostró que el **Interferón alfa** induce activación del ciclo celular en las células mutadas y depleción del clon JAK2V617F. A diferencia de los inhibidores de JAK2, la acción del Interferón sobre las células progenitoras mutadas es la que permitiría obtener la remisión molecular en NMP⁽³¹⁾⁽³²⁾.

El **Interferón alfa-2a pegilado**, solo o combinado con un inhibidor de p53-MDM2, ha demostrado ser efectivo para inhibir la viabilidad en trasplante de células CD34+ JAK2V617F obtenidas de pacientes con PV (sangre) y MFP (bazo), en ratones⁽³³⁾.

La heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con Interferón estaría relacionada con la presencia de diversas mutaciones y mecanismos aun poco conocidos⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Los portadores de JAK2V617F asociada con mutación en TET2 presentan mayor carga alélica de la primera y menor respuesta al tratamiento con Interferón⁽³⁶⁾.

Estudios realizados en personas sin afecciones hematológicas mostraron que, en menores de 40 años de edad las mutaciones somáticas en células de la sangre son muy raras. En cambio, a partir de los 70 años por lo menos 9,5% presentaba mutaciones, y el porcentaje aumentaba con la edad llegando al 18,4% en ≥ 90 años. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron DNMT3A, TET2 y ASXL1, cuya participación en procesos oncohematológicos ha sido señalada. Los portadores de estas mutaciones, que se podrían considerar parte del proceso de envejecimiento, tendrían mayor riesgo de desarrollar afecciones cardiovasculares y neoplasias hematológicas⁽³⁸⁾.

La experiencia acumulada a lo largo de más de 25 años en el tratamiento de las NMP con Interferón alfa, y más recientemente con Interferón alfa pegilado, ha demostrado su efectividad en PV en fase eritrémica (FE), en TE y en las formas tempranas de MFP y MF asociada a PV/TE⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾. En PV y en TE ha permitido obtener la remisión molecular con desaparición del clon JAK2V617F⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾. Asociado con hidroxiurea, para lograr una rápida citorreducción de la leucocitosis y la trombocitosis, el **Interferón alfa-2b** es efectivo en PV en FE y en MFP en estadio temprano⁽¹⁶⁾⁽⁴³⁾. El tratamiento con Interferón en primera línea a cualquier edad está aceptado en PV⁽⁴⁴⁾, y actualmente está en estudio en protocolos de ensayo terapéutico⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾.

Por el momento el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de CPH, que debe ser considerado especialmente en pacientes con signos clínicos y de laboratorio de mal pronóstico⁽⁴⁷⁾.

El Grupo Italiano para Estudio de las Enfermedades Mieloproliferativas (Rumi, E et al. -Blood.2014;123(10):1544-1551), revisó los antecedentes de 1185 pacientes con TE ó PV atendidos entre 1980 y 2012. Observaron que: 1) JAK2V617F confiere a la TE la condición de “prepolicitemia”, y representa un “factor independiente de alto riesgo de trombosis”; 2) los pacientes con TE y mutación en CALR, y los que no presentan mutación en JAK2, CALR ni MPL, tienen menor riesgo de trombosis; 3) la TE con mutación en CALR es una NMP que afecta a individuos relativamente jóvenes, cursa con marcada trombocitosis y tiene bajo riesgo de trombosis.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Referencias

- (1) Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. “Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis”. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387-397.
- (2) James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. “A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera”. *Nature*. 2005; 434(7037):1144-1148.
- (3) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al; Cancer Genome Project. “Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders”. *Lancet*. 2005; 365(9464):1054-1061.
- (4) Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. “A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders”. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-1790.
- (5) Tefferi A and Vainchenker W. “Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies”. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5):573-582.
- (6) Tefferi A. “Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2012;87:285-293.
- (7) Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. “Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment”. *Leukemia*. 2008; 22:437-438.
- (8) Aumann K, Frey A-V, May A, et al. “Subcellular mislocalization of the transcription factor NF-E2 in erythroid cells discriminates prefibrotic primary myelofibrosis from essential thrombocythemia”.
- (9) Chen E and Mullally A. “How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms?”. 56th ASH Annual Meeting; Educational Book 2014; pages 268-274.
- (10) Hobbs CM, Manning H, Bennett C, et al. “JAK-2V617F leads to intrinsic changes in platelet formation and reactivity in a knock-in mouse model of essential thrombocythemia”. *Blood*. 2013;122(23):3787-3797.
- (11) Besancenot R, Roos-Weil D, Tnetti C, et al. “JAK2 and MPL protein levels determine TPO-induced megakaryocyte proliferation vs differentiation”. *Blood*. 2014;124(13):2104-2115.
- (12) Meyer SC, Keller MD, Woods BA, et al. “Genetic studies reveal an unexpected negative regulatory role for Jak2 in thrombopoiesis”. *Blood*. 2014;124(14):2280-2284.
- (13) Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. “MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia”. *PLoS Med*. 2006;3:e270.
- (14) Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. “MPLW515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients”. *Blood*. 2006;108(10):3472-3476.
- (15) Nangalia J and Green TR. “The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms”. 56th ASH Annual Meeting; Educational Book 2014; pages 287-296.
- (16) Musso, AM. “Adultos mayores con Neoplasia Mieloproliferativa BCR/ABL negativa (NMP) tratados con interferón”. *Hematología*. 2013;17(NE):213 (PA177).
- (17) Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. “Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms”. *N Engl J Med*. 2013; 369(25):2379-2390.
- (18) Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. “Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms

- with nonmutated JAK2". *N Engl J Med.* 2013; 369(25):2391-2405.
- (19) Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. "Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis". *Blood.* 2014; 124(16):2507-2513.
 - (20) Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, et al. "The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants". *Blood.* 2014; 124(15):2465-2466.
 - (21) Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, et al. "Calreticulin mutación does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia". *Blood.* 2014; 124(16):2611-2612.
 - (22) Barbui T, Finazzi G, Falanga A. "Myeloproliferative neoplasms and thrombosis". *Blood.* 2013;122(13):2176-2184.
 - (23) Kagoya Y, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, et al. "JAK2V617F+ myeloproliferative neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2". *Blood.* 2014;124(19):2996-3006.
 - (24) Tefferi A. "JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths". *Blood.* 2012;119(12):2721-2730.
 - (25) Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. "Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis". *Blood.* 2013;122(25):4047-4053.
 - (26) Tefferi A. "Ruxolitinib targets DCs: for better or worse?". *Blood.* 2013;122(7):1096-1097.
 - (27) Heine A, Held SA, Daecke SN, et al. "The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo". *Blood.* 2013;122(7):1192-1202.
 - (28) Heine A, Brossart P, Wolf D. "Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis?". *Blood.* 2013;122(23):3843-3844.
 - (29) Horton B, Zafrir M, Wales P, et al. "Polycythemia Vera and Chronic Idiopathic Myelofibrosis CD34+ Cells Preferentially Traffic to Splenic Niches". *Blood.* 2012;120(21):Abstract 1750.
 - (30) Wang X, Ye F, Tripodi J, et al. "JAK2 inhibitors do not affect stem cells present in the spleens of patients with myelofibrosis". *Blood.* 2014;124(19):2987-2995.
 - (31) Mullally A, Brueedigam C, Poveromo L, et al. "Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera". *Blood.* 2013;121(18):3692-3702.
 - (32) Hasan S, Lacout C, Marty C, et al. "JAK2V617F expression in mice amplifies early hematopoietic cells and gives them a competitive advantage that is hampered by IFN α ". *Blood.* 2013;122(8):1464-1477.
 - (33) Lu M, Xia L, Wang X, Hoffman R. "The orally bioavailable MDM2 antagonist RG7112 and pegylated interferon α 2a target JAK2V617F-positive progenitor and stem cells". *Blood.* 2014;124(5):771-779.
 - (34) Tsurumi S, Nakamura Y, Maki K, et al. "N-ras and p53 gene mutations in Japanese patients with myeloproliferative disorders". *Am J Hematol.* 2002;71(2):131-133.
 - (35) Harutyunyan A, Klampf T, Cazzola M, Kralovics R. "p53 lesions in leukemic transformation". *N Engl J Med.* 2011;364(5):488-490.
 - (36) Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. "Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a". *Blood.* 2013;122(6):893-901.
 - (37) Hasan S, Cassinat B, Droin N, et al. "Use of the 46/1 haplotype to model JAK2(V617F) clonal architecture in PV patients: clonal evolution and impact of IFN treatment". *Leukemia.* 2014;28(2):460-463.
 - (38) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. "Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes". *N Engl J Med.* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa 1408617.
 - (39) Kiladjian JJ, Mesa RA and Hoffman R. "The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies". *Blood.* 2011;117(18):4706-4715.
 - (40) Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. "Recombinant interferon- α may retard progresión of early primary myelofibrosis: a preliminary report". *Blood.* 2011;117(24):6669-6672.
 - (41) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. "Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombo-

- cythemia and polycythemia vera". J Clin Oncol. 2009;27(32):5418-5424.
- (42) Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. "Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera". Blood. 2008;112(8):3065-3072.
- (43) Musso, AM. "Tratamiento de la Policitemia Vera (PV) ¿Se utilizan oportunamente los recursos terapéuticos disponibles?". Hematología. 2013;17(2):147-152.
- (44) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. "Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-770.
- (45) Vannucchi AM. "How I treat polycythemia vera". Blood. 2014;124(22):3212-3220.
- (46) Geyer HL, Mesa RA. "Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?". Blood. 2014;124(24):3529-3537.
- (47) Gupta V, Hari P, Hoffman R. "Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors". Blood. 2012;120(7):1367-1379.
- (48) Lu M, Xia L, Liu Y-C, et al. "The Effects of Lipocalin (LCN2) on Hematopoiesis in Primary Myelofibrosis". 56th ASH Annual Meeting. Blood. 2014;124:1878 Abstract.
- (49) Manshouri T, Estrov Z, Knez L, et al. "Bone Marrow Stromal Cell Paracrine Factors from PMF Patients, but not Healthy Donors, Protect JAK2V617F Cells from Ruxotinib-Induced Apoptosis". 56th ASH Annual Meeting. Blood. 2014;124:1872 Abstract.
- (50) Broséus J, Park J-H, Carillo S, et al. "Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera". Blood. 2014;124(26):3964-3966.