

# 골수증식종양 환자에서 *MPL* W515 돌연변이 빈도와 임상혈액학적 특징

## Frequency and Clinicohematologic Characteristics of *MPL* W515 Mutations in Patients with Myeloproliferative Neoplasms

박성균<sup>1</sup> · 김경보<sup>1</sup> · 이원목<sup>1</sup> · 하정숙<sup>1</sup> · 류남희<sup>1</sup> · 전동석<sup>1</sup> · 김재룡<sup>1</sup> · 함지연<sup>2</sup> · 서장수<sup>2</sup> · 김유경<sup>3</sup>

Sung Gyun Park, M.D.<sup>1</sup>, Kyoung Bo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Wonmok Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jung Sook Ha, M.D.<sup>1</sup>, Nam Hee Ryoo, M.D.<sup>1</sup>, Dong Seok Jeon, M.D.<sup>1</sup>, Jae Ryong Kim, M.D.<sup>1</sup>, Ji Yeon Ham, M.D.<sup>2</sup>, Jang Soo Suh, M.D.<sup>3</sup>, Yu Kyung Kim, M.D.<sup>4</sup>

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실<sup>2</sup>, 영남대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Keimyung University School of Medicine, Daegu; Department of Clinical Pathology<sup>2</sup>, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea

**Background:** Recently, myeloproliferative leukemia (*MPL*) W515 mutations have been reported to be molecular markers for myeloproliferative neoplasms (MPNs). We studied the association between *MPL* W515 mutations and the clinico-hematological features of patients with MPNs.

**Methods:** Our study included 154 consecutive patients diagnosed with MPNs (31 had polycythemia vera [PV]; 106, essential thrombocythemia [ET]; and 17, primary myelofibrosis [PMF]). *MPL* W515 mutations were detected by real-time PCR and direct sequencing methods.

**Results:** The *MPL* W515L mutation was found in 4 patients and the *MPL* W515A mutation was detected in 1 patient. These 5 patients were diagnosed with *JAK2* V617F-negative ET, and they accounted for 12.5% of patients with *JAK2* V617F-negative ET. The patients with *MPL* W515-positive ET showed significantly lower hemoglobin levels and WBC counts than did patients with *MPL* W515-negative ET or *JAK2* V617F-positive ET.

**Conclusions:** *MPL* W515 mutation is a useful diagnostic marker for *JAK2* V617F-negative MPNs and it is associated with specific hematologic characteristics such as lower hemoglobin levels and WBC counts.

**Key Words:** Myeloproliferative neoplasm, Essential thrombocythemia, *MPL* W515, *JAK2* protein tyrosine kinase

## 서론

골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)이란, 하나 이상의 혈구계열에서 성숙세포가 과도하게 생성되는 클론성 조혈모세포질환이며, 2008 WHO 분류에 따라 *BCR-ABL1* 양성 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML), 만성호중구백혈

병(chronic neutrophilic leukemia), 진성적혈구증가증(polycythemia vera, PV), 일차골수섬유증(primary myelofibrosis, PMF), 진성고혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET), 만성호산구백혈병(chronic eosinophilic leukemia, NOS), 비만세포증(mastocytosis) 및 미분류 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, unclassifiable) 등이 이에 속한다[1]. 그 중 'classic' MPN으로 분류되는 진성적혈구증가증, 진성고혈소판증가증, 일차골수섬유증은 최근까지 뚜렷한 분자유전학적 표지자가 보고되지 않았으나, 2005년 *JAK2* 티로신 인산화효소의 V617F 돌연변이(*JAK2* V617F)가 보고되면서 진단과 연구의 새로운 전환점을 맞이하게 되었다[2-6]. 그러나, PV에서는 95% 이상에서 양성인 반면, ET와 PMF에서는 30-40% 이상이 *JAK2* V617F가 관찰되지 않아, *JAK2* V617F 이외 새로운 분자유전학적 표지자에 대한 필요성이 지속적으로 제기되어왔다[3-6].

최근 트롬보포이에틴수용체(thrombopoietin receptor, TPO-R; myeloproliferative leukemia, *MPL*) 10번 엑손에 위치한 트립토판

**Corresponding author:** Jung-Sook Ha

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalsung-ro, Joong-gu, Daegu 700-712, Korea  
Tel: +82-53-250-7266, Fax: +82-53-250-7275, E-mail: ksksmom@dsmc.or.kr

Received: March 4, 2014

Revision received: May 29, 2014

Accepted: July 1, 2014

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(tryptophan)이 다른 아미노산으로 치환되는 *MPL* W515 돌연변이가 MPN에서 보고되었다. 이 돌연변이는 *JAK2* V617F 음성 PMF의 약 7-25%, ET의 1-24%에서 관찰되고[7-15], *MPL* W515 돌연변이 양성군은 음성군에 비해 낮은 혈색소와 총백혈구수, 높은 혈소판수를 보인다[13-16].

한국에서 *MPL* W515 돌연변이에 관한 보고는, 2010년 Kim 등이 59명의 ET 환자와 4명의 진성혈소판증가증 후 골수섬유증(post-ET myelofibrosis) 환자 63명을 대상으로 2명(3%)의 *MPL* W515 돌연변이(*MPL* W515L 1명, *MPL* W515K 1명)를 보고하였을 뿐, 현재까지 ET 이외의 다른 MPN에서 돌연변이의 빈도 분석이나 연관된 임상양상 및 검사소견에 대한 보고는 없다[9]. 본 연구에서는 ‘classic’ MPN 154명에 대한 *MPL* W515 돌연변이의 빈도 및 그에 따른 임상양상 및 검사소견을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

2007년 3월부터 2013년 7월까지 MPN으로 진단받은 환자 중, DNA분석이 가능했던 154명의 골수 검체를 이용하여 검사를 시행하였다. 대상 환자는 남자 80명, 여자 74명으로 중간 연령은 67 (22-86)세였다. MPN의 진단은 2008년 WHO 진단기준에 따라 재검토하였고[17], ET 106명, PMF 17명, PV 31명으로 구성되었다. 본 연구는 본원 연구윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행되었다.

### 2. *MPL* W515 돌연변이와 *JAK2* V617F 의 분석

*MPL* W515 돌연변이 검출은 실시간중합효소연쇄반응법으로, Real-Q *MPL* W515L/K screening Kit (Biosewoom, Seoul, Korea)을 이용하여 제조사의 지침에 따라 진행하였고, *MPL* 10번 엑손의 직접염기서열분석법으로 다시 한번 확인하였다. *JAK2* V617F은 지침(Biosewoom)에 따라, 대립형질특이중합효소연쇄반응법으로 검출하였다.

### 3. 임상양상 및 검사소견의 분석

진단 당시의 임상양상(성별, 나이, 장기비대증의 유무)과 검사소견(혈색소, 백혈구수, 혈소판수, 핵형분석결과, 골수섬유화정도)은 의무기록을 통하여 조사하였다. 진단 이후 추적관찰 기간 동안 발생한 혈전색전질환의 유무를 의무기록을 통하여 조사하였다.

### 4. 통계분석

*MPL* W515 돌연변이와 범주변수(핵형분석결과, 장기비대증의 유무, 혈전색전질환의 유무, 성별)는 Fisher’s exact test를 통해 비교하였고, 연속변수(나이, 총백혈구수, 혈색소, 혈소판수, 골수섬

유화정도)는 Mann-Whitney test를 사용하여 검정하였다. 모든 분석은 SPSS v20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 시행하였고, 양측검정상 *P*값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. *MPL* W515 돌연변이의 빈도 분석 및 *JAK2* V617F와의 관계

실시간중합효소연쇄반응으로 분석한 결과, 총 4명의 환자에서 *MPL* W515L 변이가 검출되었고, 직접염기서열분석으로 확인한 결과 모두 같은 *MPL* W515L가 관찰되었다(Fig. 1). 실시간중합효소연쇄반응으로 *MPL* W515 돌연변이가 확인되지 않은 나머지 150개의 검체를 직접염기서열분석으로 다시 확인한 결과, 1명의 *MPL* W515A 환자가 추가로 발견되었다(Fig. 1). 이 5명의 환자는 모두 ET 환자였고, *JAK2* V617F 음성이었다. 따라서 본 연구 결과, 전체 MPN 환자에서의 *MPL* W515 돌연변이의 빈도는 약 3.2% (5/154), ET환자에서는 약 4.7% (5/106)로 나타났으며, *JAK2* V617F 음성 ET환자에서는 12.5% (5/40)로 나타났다. PMF와 PV환자에서 *MPL* W515 돌연변이는 관찰되지 않았고, *JAK2* V617F와 *MPL* W515 돌연변이가 동반된 경우는 없었다.

### 2. ET 환자에서 *MPL* W515 돌연변이와 임상양상 및 검사소견과의 연관성

106명의 ET 환자를 *MPL* W515 양성군(*MPL*<sup>+</sup>)과 *MPL* W515 음성

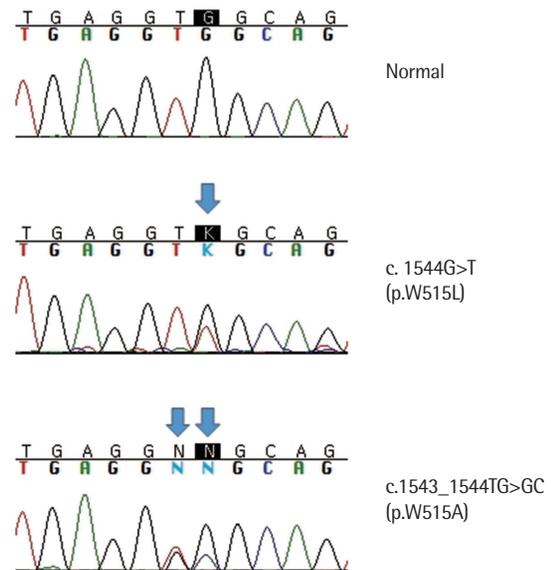


Fig. 1. Electropherograms of normal control (upper), *MPL* W515L mutation (middle), and *MPL* W515A mutation (lower).

**Table 1.** Comparison of laboratory and clinical features between patients with *MPL* W515 positive ET and *MPL* W515 negative ET

	<i>MPL</i> W515 positive	<i>MPL</i> W515 negative			P value		
		<i>JAK2</i> V617F positive	<i>JAK2</i> V617F negative	Total	<i>MPL</i> W515 positive vs. <i>MPL</i> W515 negative	<i>MPL</i> W515 positive vs. <i>JAK2</i> V617F positive	<i>MPL</i> W515 positive vs. <i>JAK2</i> V617F negative
Number (%)	5 (4.7)	66 (62.3)	35 (33.0)	101 (95.3)			
Men:Women	4:1	33:33	15:20	48:53	0.201	0.359	0.172
Median age, yr (range)	69 (62-72)	68 (22-86)	63 (27-84)	67 (22-86)	0.764	0.957	0.358
Median WBC count, 10 <sup>9</sup> /L (range)	8.1 (4.4-11.4)	13.3 (5.2-56.9)	9.9 (1.6-64.4)	11.7 (1.6-64.4)	0.015	0.002	0.197
Median Hb, g/dL (range)	11.1 (6.9-12.8)	13.9 (6.7-17.6)	12.9 (8.6-16.5)	13.5 (6.7-17.6)	0.019	0.010	0.078
Median platelet, 10 <sup>9</sup> /L (range)	1,187.0 (823.0-1527.0)	1,038.0 (579.0-1917.0)	1,086.0 (370.0-2539.0)	1,071.0 (370.0-2539.0)	0.521	0.436	0.751
Organomegaly (%)	2/2 (100)	21/30 (70)	6/11 (54.5)	27/41 (65.9)	1.000	1.000	0.487
Thromboembolic event (%)	2/5 (40)	18/58 (31)	6/32 (18.8)	24/90 (26.7)	0.612	0.649	0.292
Median fibrosis grade (range)	0 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.502	0.45	0.682
Abnormal karyotype (%)	0/5 (0)	2/52 (3.8)	4/30 (13.3)	6/82 (7.3)	1.000	1.000	1.000

Abbreviations: *MPL*, myeloproliferative leukemia; *JAK2*, Janus kinase 2; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin.

군(*MPL*)으로 나누고, *MPL*- 환자군은 다시 *JAK2* V617F 양성군 (*MPL**JAK2*<sup>+</sup>)과 *JAK2* V617F 음성군(*MPL**JAK2*<sup>-</sup>)으로 나누어 분석하였다. *MPL*<sup>+</sup> ET 환자는 *MPL*- 환자에 비해 총백혈구수(8.1 (4.4-11.4) × 10<sup>9</sup>/L vs. 13.3 (5.2-56.9) × 10<sup>9</sup>/L, *P*=0.015), 혈색소(11.1 (6.9-12.8) g/dL vs. 13.9 (6.7-17.6) g/dL, *P*=0.019)가 유의하게 낮았고, *MPL**JAK2*<sup>+</sup> 환자군에 비해서도 총백혈구수 (8.1(4.4-11.4) × 10<sup>9</sup>/L vs. 9.9 (1.6-64.4) × 10<sup>9</sup>/L, *P*=0.002)와 혈색소 (11.1(6.9-12.8) g/dL vs. 12.9 (8.6-16.5) g/dL, *P*=0.010)가 유의하게 낮은 결과를 보였다 (Table 1). 그러나 *MPL*<sup>+</sup> 환자군과 *MPL**JAK2*<sup>+</sup> 환자군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 성별, 나이, 혈소판, 장기 비대증의 유무, 혈전색전질환의 유무, 골수섬유화 정도, 비정상 핵형분석의 빈도에서는 환자군간 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

## 고찰

*MPL*은 트롬보포이에틴 신호전달에 관여하는 세포막수용체로 거대핵세포분화와 혈소판증식의 주요 조절인자 및 조혈모세포의 재생, 증식에 관여한다. *MPL* 막통과-세포질 접합부(엑손 10)에 위치한 5개의 양친매성 아미노산 모티프(KWQFP)는 *MPL*의 자발적 활성화를 억제하는데 중요한 역할을 한다. *MPL* W515 돌연변이는 이 아미노산 모티프 내 위치한 515번째 아미노산 트립토판이 다른 아미노산으로 치환되는 기능획득돌연변이이다[8, 11-13].

*MPL* W515 변이는 주로 MPN 중 PMF와 ET에서 보고되어 있다. *JAK2* V617F 음성 PMF의 약 7-25%, ET의 1-24%에서 검출되며[7-10, 12-15], PV에서는 현재까지 단 2개의 증례만이 보고된 상태이다 [18]. 본 연구에서도 *JAK2* V617F 음성 ET의 약 12.5%에서 *MPL*

W515 돌연변이가 관찰되어 앞선 보고와 유사한 결과를 보였으나, PMF에서는 변이가 관찰되지 않았다. *JAK2* V617F와 *MPL* W515 돌연변이가 동시에 존재하는 경우는 전체 *MPL* W515 양성 환자의 최고 30%까지 다양하게 보고되고 있으나, 본 연구에서는 *JAK2* V617F와 *MPL* W515가 동시에 존재하는 경우 또한 발견되지 않아 앞선 보고와 차이를 보였다[7, 12-16]. 이러한 차이는 낮은 빈도로 관찰되는 *MPL* W515 돌연변이로 인한 적은 연구대상의 수에서 기인함으로써 볼 수 있다.

MPN에서 *MPL* W515 돌연변이의 아형은 지금까지 총 5가지가 알려져 있고, 트립토판이 류신으로 치환되는 W515L [8], 라이신(lysine)으로 치환되는 W515K [8], 아스파라긴(asparagines)으로 치환되는 W515R [10], 알라닌(alanine)으로 치환되는 W515A [11], 세린 (serine)으로 치환되는 W515S [15]이다. 그 중 W515L과 W515K가 가장 흔하며, ET에서 각각 55%, 21%, PMF에서 각각 93%, 7%로 W515L이 더 흔히 관찰된다[15, 19-21]. 본 연구에서는 총 101명의 ET환자에서 *MPL* W515L 4명이 관찰되고 *MPL* W515K는 관찰되지 않아 *MPL* W515L이 가장 흔하다는 앞선 보고들과 유사한 결과를 나타내었다. 본 연구에서는 *MPL* W515A 1예가 관찰되었는데, 이 돌연변이는 2008년 Chaligne 등에 의해 최초로 보고되었고, PMF와 ET 모두에서 1% 미만에서 매우 드물게 나타난다고 알려져 있다[10-12, 15]. 본 연구에서 확인된 *MPL* W515A 환자는 62세 남자 환자로, 골수생검결과 정상 세포층실성을 보이며 거대핵세포의 개수가 증가한 전형적인 ET 소견을 보였으며, *JAK2* V617F는 동반되지 않았다.

*MPL* W515 돌연변이와 임상양상의 연관성에 대한 몇몇 보고에 따르면, ET의 경우, *MPL* W515 돌연변이를 가질 경우 *JAK2* V617F 양성에 비해 혈색소와 총백혈구수가 낮고 혈소판수가 높았다[13-

15]. 골수소견상으로는 세포충실도가 비교적 낮고 적혈구 계열의 혈구수가 적었지만, 거대핵세포수는 비교적 많았다[13-15]. 본 연구에서도 *MPL W515* 돌연변이 양성 ET 환자군은 음성 환자군에 비해 혈색소가 낮고, 총백혈구수도 낮아, 이전 보고들과 유사한 결과를 나타내었다[15]. 그러나, 혈소판수에는 유의한 차이가 없었고, 나이, 성별, 장기비대증, 골수 섬유화의 정도, 혈전색전증의 유무, 비정상 핵형의 유무 등은 *MPL W515* 돌연변이의 유무와 큰 연관성이 없음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 *MPL W515* 돌연변이가 있을 경우, 적혈구계열이나 백혈구계열의 혈구수보다는 거대핵세포의 증식에 조금 더 특이적이라는 사실을 뒷받침한다[13, 14, 22].

본 연구에서는 *MPL W515L*과 *W515K* 검출에 특이적인 실시간 중합효소연쇄반응키트를 사용하여 분석하여 총 4명의 환자에서 검출하였고, 직접 염기서열분석법으로 확인한 결과 일치하는 소견을 보였다. 일반적으로 실시간 중합효소연쇄반응법이 더 높은 민감도를 가져 *MPL W515L/K* 검출에는 더 유리하지만, *W515L/K* 이외의 소수의 아형들을 확인하기 위해서는 추가적인 직접 염기서열 분석법이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가진다. 첫 번째로 대상이 되는 환자군, 특히 PMF 질환군의 숫자가 적었다. 따라서 PMF 질환군에서 앞선 보고와는 다르게 *MPL W515* 돌연변이가 발견되지 않았다. 둘째, *MPL W515* 돌연변이의 유전자 변이량에 대한 연구가 이루어지지 않았고, 추적관찰이 비교적 짧아, 다양한 인자에 대한 예후관련 분석이 이루어지지 못하였다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 한국인에서 *MPL W515* 돌연변이가 *JAK2 V617F* 음성 ET의 진단에 중요한 표지자가 됨을 보여주고 있으며, 앞서 다른 보고들과 같이, *MPL W515* 돌연변이를 가진 경우 낮은 혈색소와 총백혈구수를 보인다는 사실을 확인할 수 있었다. 더 많은 수의 PMF, PV 환자군에서 *MPL W515* 돌연변이 빈도분석과 임상양상 및 검사소견과의 연관성에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 하겠고, 장기적 추적관찰을 통해, 급성백혈병이나 이차 골수섬유화로의 진행 등의 예후관련 분석이 이루어져야 하겠다.

## 요 약

**배경:** 최근 myeloproliferative leukemia (*MPL*) *W515* 돌연변이가 골수증식종양(MPN)에서 발견되었고, 새로운 분자유전학적 표지자로 제시되었다. 본 연구에서는 *MPL W515* 돌연변이 빈도 및 임상 혈액학적 지표들과의 상관성을 알아보려 하였다.

**방법:** 진성적혈구증가증(PV) 31명, 일차골수섬유증(PMF) 17명, 진성고혈소판증(ET) 106명을 포함한 총 154명의 MPN 환자를 대상으로 *MPL W515* 돌연변이를 실시간중합효소연쇄반응으로 검출하

였고, 직접염기서열분석을 통해 재확인하였다.

**결과:** 전체 154명의 환자 중 5명(3.2%)의 환자에서 *MPL W515* 돌연변이가 확인되었다. 이들은 모두 ET환자였고, *JAK2 V617F* 음성으로, *JAK2 V617F* 음성 ET환자의 12.5%를 차지하였다. *MPL W515* 돌연변이 양성 ET 환자들은 *MPL W515* 음성이나 *JAK2 V617F* 양성 ET 환자에 비해 총백혈구수와 혈색소가 유의하게 낮았다.

**결론:** *MPL W515* 돌연변이는 *JAK2 V617F* 음성 MPN 환자의 진단에 중요한 표지자로 이용할 수 있으며, 심한 빈혈 양상이나 낮은 백혈구수 등 특징적인 임상혈액학적 소견을 가져 *JAK2 V617F* 음성 ET 및 다른 MPN 병태생리의 이해에 도움이 될 것이다.

## REFERENCES

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the *JAK2 V617F* mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
- Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. *MPL515* mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-6.
- Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. *MPLW515L* is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3:e270
- Kim HJ, Jang JH, Yoo EH, Kim HJ, Ki CS, Kim JW, et al. *JAK2 V617F* and *MPL W515L/K* mutations in Korean patients with essential thrombocythemia. *Korean J Lab Med* 2010;30:474-6.

10. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Beelen D, Bojko P, Burkle D, et al. Characterization of 35 new cases with four different MPLW515 mutations and essential thrombocytosis or primary myelofibrosis. *Haematologica* 2009;94:141-4.
11. Chaligne R, Tonetti C, Besancenot R, Roy L, Marty C, Mossuz P, et al. New mutations of MPL in primitive myelofibrosis: only the MPL W515 mutations promote a G1/S-phase transition. *Leukemia* 2008;22:1557-66.
12. Boyd EM, Bench AJ, Goday-Fernandez A, Anand S, Vaghela KJ, Beer P, et al. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 2010;149:250-7.
13. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 2008;112:141-9.
14. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood* 2008;112:844-7.
15. Rumi E, Pietra D, Guglielmelli P, Bordoni R, Casetti I, Milanesi C, et al. Acquired copy-neutral loss of heterozygosity of chromosome 1p as a molecular event associated with marrow fibrosis in MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013;121:4388-95.
16. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, Rosti V, Villani L, Antonioli E, et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol* 2007;137:244-7.
17. Tefferi A and Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
18. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Am J Hematol* 2011;86:701-2.
19. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24:1128-38.
20. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:1723-35.
21. He X, Chen Z, Jiang Y, Qiu X, Zhao X. Different mutations of the human c-mpl gene indicate distinct hematopoietic diseases. *J Hematol Oncol* 2013;6:1-8.
22. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood* 2006;107:1864-71.