



迈杰转化医学技术创新再次荣获国家发明专利

近日，迈杰转化医学《一种环形阻滞探针、含有所述环形阻滞探针的扩增阻碍突变系统及其应用》获得国家发明专利（见图 1）。本发明主要涉及一种环形阻滞探针技术及其应用，该项技术能够有效地对 PCR 反应中的野生型基因模板进行封闭，而突变型基因模板可以正常扩增，并产生荧光信号，实现检测目的。与传统技术相比，本技术能够进一步提高 PCR 反应的特异性和线性表现，实现对低频突变基因的精确定量，可以广泛地应用于微小残留病（Minimal Residual Disease, MRD）的定量监测，例如慢性粒细胞白血病（BCR-ABL1）、骨髓增殖性肿瘤（JAK2-V617F）等其他多种生物标志物的定量监测。

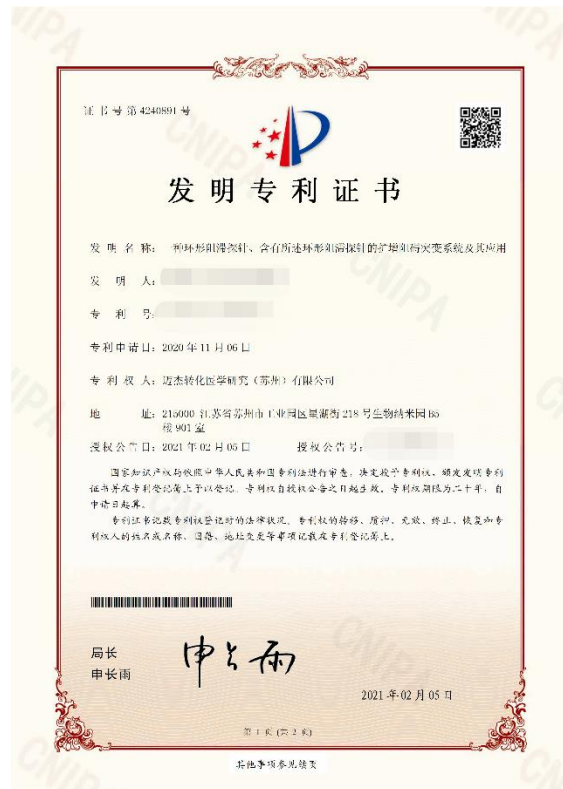


图 1. 专利证书

JAK2 即 Janus Kinase 2，是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶，受到 JAK 基因家族的编码调控。JAK2 酪氨酸激酶信号通路是细胞分化中一种主要的细胞因子信号传导通路。细胞因子与 JAK2 结合使其活化，从而激活下游 STAT 蛋白，由 STAT 蛋白将信号导入细胞核内，从而起到调控基因表达的作用，参与造血系统、免疫系统等多条信号通路（见图 2）。然而，JAK2 激酶的持续激活，会导致下游 STAT 蛋白的持续激活，继而便诱发骨髓增殖性肿瘤(MPN)等多种肿瘤^[1-4]。

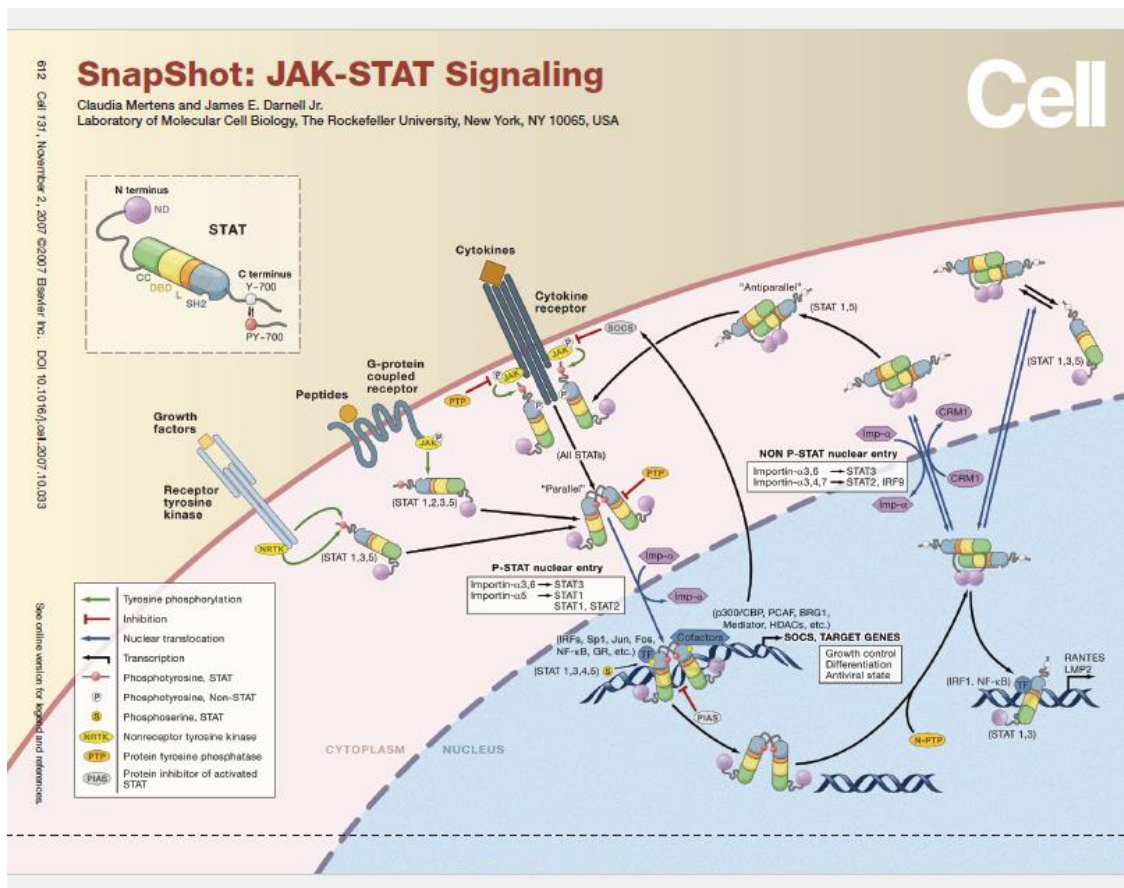


图 2. JAK-STAT 信号通路^[8]

骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative Neoplasms, MPN)主要包括真性红细胞增多症(Polycythemia Vera, PV)、原发性血小板增生多症(Essential Thrombocythemia, ET)、原发骨髓纤维化(Primary Myelofibrosis, PMF)、慢性粒细胞性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)^{[6]、[7]}。研究表明,骨髓增殖性肿瘤(MPN)通常伴有 JAK2 基因 1849 位(G/T)突变,导致该蛋白第 617 位的缬氨酸(V)改变为苯丙氨酸(F),从而引起一系列病变^[3]。

在 PV 患者中 JAK2-V617F 大约有 90%-95%的突变率,而在 ET 和 PMF 中突变率约为 50-60%^[5]。世界卫生组织(WHO)明确将 JAK2-V617F 的突变作为 MPN 主要诊断指标之一^{[6]、[7]}。

WHO PV Major Criteria

1. Hemoglobin > 16.5 g/dL in men
Hemoglobin > 16.0 g/dL in women
or,
Hematocrit > 49% in men
Hematocrit > 48% in women
or,
increased red cell mass (RCM)
2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)
3. Presence of **JAK2V617F** or **JAK2 exon 12 Mutation**

WHO ET Major Criteria

1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers
3. Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1 CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
4. Presence of **JAK2, CALR, or MPL mutation**

WHO overt PMF Major Criteria

1. Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3
2. Not meeting WHO criteria for ET, PV, BCR-ABL1 CML, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
3. Presence of **JAK2, CALR, or MPL mutation** or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker, or absence of reactive myelofibrosis

图 3. WHO 关于 PV、ET、PMF 的主要诊断标准^[6]

目前迈杰转化医学自主研发有 JAK2-V617F 基因突变检测定性检测和定量检测两款产品，并同步开发了 JAK2 exon12+CALR+MPL 联合检测试剂盒。其中，JAK2-V617F 基因突变定性检测产品预计 2021 年上半年获得 NMPA 批准，将成为国内首个获批的同类产品。除此之外，我司血液肿瘤产品线还布局有 FLT3-ITD/TKD+NPM1+CEBPA 联合检测试剂盒（用于急性髓系白血病预后分层及用药指导等）、BCR-ABL1 检测试剂盒（辅助诊断慢性粒细胞白血病，CML）、sBCMA 检测试剂盒（辅助诊断多发性骨髓瘤，MM）等其他多款产品，并即将申报 NMPA 注册。

迈杰转化医学一直以来致力于转化医学服务和伴随诊断产品开发及商业化，公司全力打造中国最全面、最前沿的基因组学、蛋白质组学、细胞组学及病理学等综合性转化医学服务平台，产品涵盖靶向治疗、免疫治疗与细胞治疗，已经有多款产品获批上市，同时有多个产品进入临床实验以及研发管线。公司实体瘤与血液瘤双赛道布局，目前布局的部分实体瘤产品有 PD-L1 检测产品—迈普康、MSI 检测产品—迈卫康等，致力于肿瘤精准医疗领域！相关产品咨询：MARKETING@MEDxTMC.com

参考文献

1. James, C., Ugo, V., Le Couedic, J.P., et al. (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*. 434, 1144.2. Kralovics, R., Passamonti, F., Buser, A.S., et al. (2005) A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 352, 1779.3. Levine, R.L., Wadleigh, M., Cools, J., et al. (2005) Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 7, 387.4. Baxter, E.J. Scott, L.M., Campbell, P.J., et al. (2005) Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 365, 1054.5. Tefferi, A., Skoda, R., Vardiman, J.W. (2009)

Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. Nat. Rev. Clin. Oncol. 6, 627.6. Arber A., Orazi A., Hasserjian R., et al, (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127, 2391.7. Tefferi, A., Vardiman, J.W. (2008) Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 22, 14.8. Claudia, Mertens, and, James, E., & Darnell, et al. (2007). Snapshot: jak-stat signaling. Cell.