

Pathways in klinisch perspectief

Deel 1: De JAK2-siginaaltransductieroute: road to survival of doodlopende weg?

S. Slot
arts-onderzoeker
afdeling
Hematologie, VU
medisch centrum,
Amsterdam
P.A.W. te Boekhorst
internist-hematoloog
afdeling
Hematologie,
Erasmus Medisch
Centrum, Rotterdam
S. Commandeur
onderzoeker
afdeling
Dermatologie, Leids
Universitair Medisch
Centrum
J.J.W.M. Janssen
internist-hematoloog
S. Zweegman
internist-hematoloog
afdeling
Hematologie, VU
medisch centrum,
Amsterdam

De 'JAK2-siginaaltransductieroute', of wellicht beter '-routes', is een ingewikkeld en tot op heden nog onvolledig opgehelderd concept. De bekendste associatie is waarschijnlijk die met de myeloproliferatieve neoplasmata (MPN). Hieronder geven wij een korte uiteenzetting van de huidige kennis met betrekking tot JAK2, met name gericht op de rol van dit eiwit in de pathogenese en therapie van MPN.

Dit is het eerste deel in een nieuwe serie over 'Pathways in klinisch perspectief'.

De levensweg van JAK2

De familie van JAK-eiwitten werd ontdekt in het begin van de jaren negentig; zij bestaat uit de zogeheten non-receptortyrosinekinases JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2. Omdat men slechts wist dat ze deel uitmaakten van een grote groep nieuw ontdekte kinases, zonder dat hun precieze functie bekend was, kregen ze de naam *just another kinase* (JAK). Toen hun functie en activiteit opgehelderd werden, werd deze naam veranderd naar *Janus-kinase*, naar de Romeinse god Janus, die twee gezichten had. De JAK-eiwitten hebben namelijk twee intracellulaire domeinen voor siginaaltransductie die vrijwel identiek zijn: JAK-homologiedomein 1 (JH1) en 2 (JH2). Het kinasedomein JH1 is verantwoordelijk voor de enzymatische activiteit van JAK2. Het pseudo-kinasedomein JH2 ontbeert deze activiteit; dit domein is waarschijnlijk betrokken bij het reguleren van de activiteit van JH1.

Activatie van JAK2 leidt tot fosforylering en daarmee activatie van *signal transducers and activators of transcription* (STAT's), hetgeen resulteert in hun dimerisatie en translocatie naar

de nucleus, alwaar zij transcriptie van STAT-afhankelijke genen reguleren. Onafhankelijk van STAT's kan JAK2 ook transcriptie van genen reguleren door zichzelf te verplaatsen naar de nucleus. Via fosforylering van het histon H3 zorgt het aldaar voor vermindering van *heterochromatin protein 1* (HP1), hetgeen leidt tot minder vorming van onderdrukkend chromatine en daarmee meer transcriptie van betrokken genen.¹

Voorbeelden van moleculen die hun effect mediëren via de JAK/STAT-siginaaltransductieroute zijn *colony-stimulating factor* (C-SF), prolactine, groeihormoon en vele cytokines. JAK2 speelt dan ook een rol bij talrijke fysiologische processen, zoals groei, hematopoëse en inflammatie.

Van het rechte pad af

De JAK/STAT-siginaaltransductieroute wordt onder normale omstandigheden gereguleerd via meerdere negatieve terugkoppelingsmechanismen, waarbij onder andere SOCS, fosfatases en eiwitten van de PIAS-familie betrokken zijn. Als deze negatieve feedback

wegvalt, of als JAK2 door een genetische mutatie geen externe stimulus meer nodig heeft, treedt constitutieve activatie op. Deze constitutieve activiteit van de JAK/STAT-route leidt onder andere tot toegenomen hematopoëse en hogere plasmaspiegels van inflammatoire cytokines zoals TNF-alfa en IL-6.

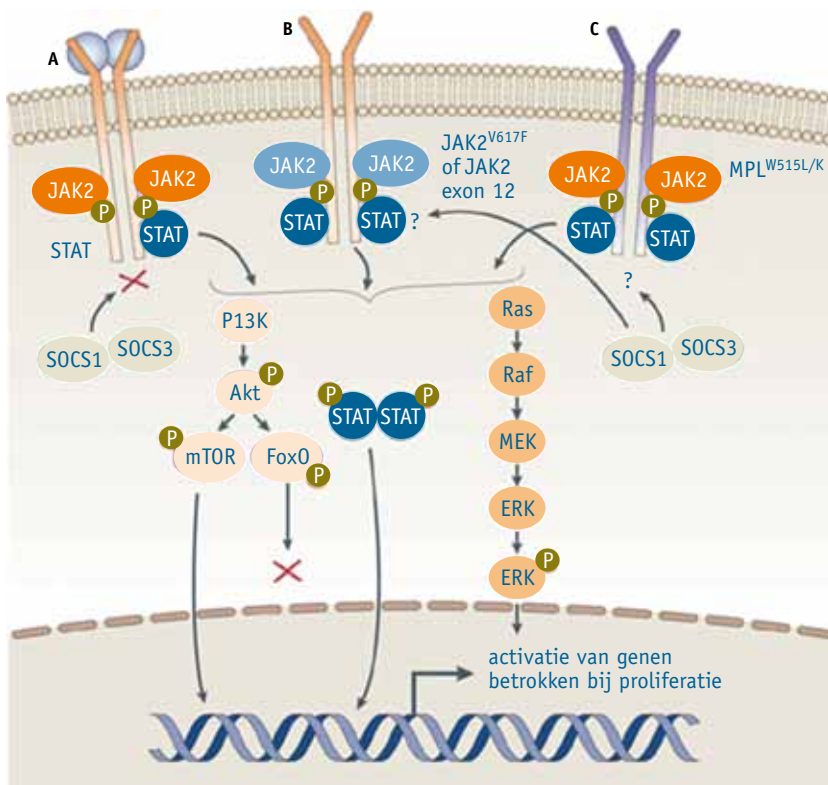
Bij verschillende tumoren zijn mutaties in

de JAK/STAT-route beschreven. De meeste van deze activerende mutaties zijn gelokaliseerd op het JH2-domein van JAK2 en werken via het verlies van auto-inhibitoire interacties tussen de JH1- en JH2-domeinen.¹ Enkele voorbeelden zijn de mutaties JAK2^{I682F} en JAK2^{R683G} bij B-celprecursor acute lymfatische leukemie (BCP-ALL) en amplificatie van

FIGUUR 1

DE LEVENSWEG VAN JAK2²¹

- A** ZONDER BINDING VAN EEN LIGAND AAN EEN CYTOKINERECEPTOR IS JANUSKINASE 2 (JAK2) EEN INACTIEVE DIMEER. BINDING VAN EEN LIGAND LEIDT TOT EEN CONFORMATIEVERANDERING IN DE RECEPTOR, HETGEEN RESULTEERT IN FOSFORILERING VAN JAK2. HIerna TREEDT ACTIVERING VAN SIGNALERINGSROUTES EN TRANSCRIPTIEFACTOREN OP, ZOALS *SIGNAL TRANSDUCERS AND ACTIVATORS OF TRANSCRIPTION* (STAT'S) EN DE FOSFATIDYLINOSITOL-3-KINASE/AKT- (PI3K/AKT-)PATHWAY.
- B** DE GEMUTEERDE RECEPTOREN JAK2^{V617F} EN JAK2-EXON 12 ZIJN GEFOSFORYLEERD IN AFWEZIGHEID VAN EEN LIGAND, HETGEEN LEIDT TOT CONSTITUTIEVE ACTIVATIE VAN BOVENGENOEMDE SIGNALERINGSROUTES.
- C** DE GEMUTEERDE TROMBOPOËTINERECEPTOREN MPL^{W515L/K} ZIJN IN STAAT WILDTYPE JAK2 TE FOSFORILEREN IN AFWEZIGHEID VAN TROMBOPOËTINE, HETGEEN EVENEENS RESULTEERT IN CONSTITUTIEVE ACTIVATIE VAN SIGNALERINGSROUTES. DE JAK2-SIGNALERING WORDT ONDER NORMALE OMSTANDIGHEDEN GEREGLEREERD DOOR *SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALLING* (SOCS-)EIWITTEN, MET NAME SOCS1 EN SOCS3. BIJ DE MUTATIE JAK2^{V617F} WERKT DEZE NEGATIEVE FEEDBACK NIET MEER.



de 9p24-locus bij het Hodgkin-lymfoom en het primair mediastinaal B-cellymfoom.¹ De bekendste mutatie is echter JAK2^{V617F}, geassocieerd met MPN.²⁻⁶

JAK2 en MPN: een driepuntskruising?

De groep myeloproliferatieve neoplasmata omvat essentiële trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) en primaire myelofibrose (pMF). Deze ziekten worden gekenmerkt door toegenomen (extramedullaire) hematopoëse en/of beenmergfibrose, organomegalie en constitutionele symptomen. In het verleden is het vaak lastig gebleken de diagnoses ET, PV en pMF goed te stellen. Diagnostische criteria richtten zich op beenmergmorfologie, klinische symptomen en exclusie van andere ziektebeelden zoals chronische myeloïde leukemie (CML) en het myelodysplastisch syndroom (MDS).

Deze situatie veranderde in 2006 toen de JAK2^{V617F}-mutatie ontdekt werd; deze bleek aantoonbaar bij nagenoeg alle PV-patiënten en bij ongeveer de helft van de patiënten met ET en pMF. Andere mutaties, zoals in exon 12 van het JAK2-gen en MPL^{W515}, komen ook voor, maar veel minder frequent. De mutatie in exon 12 is geassocieerd met geïsoleerde hyperproliferatie van de erythrocytaire reeks.

Na deze ontdekkingen zijn de diagnostische criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie aangepast en zijn bovengenoemde mutaties opgenomen als *major* criterium, hetgeen de diagnosestelling in een groot deel van de patiënten vergemakkelijkt.⁷

Er blijven echter vraagtekens bestaan over de rol van JAK2 bij MPN. Tot op heden is nog niet opgehelderd hoe één mutatie kan leiden tot deze drie verschillende ziekte-entiteiten. Meerdere hypothesen zijn geopperd om dit te verklaren. Zo zou het fenotype bijvoorbeeld afhankelijk kunnen zijn van 1) de differentiatiestatus van de voorlopercel binnen de

fractie van de hematopoëtische voorlopercellen waarin de JAK2-mutatie ontstaat, of van 2) de zogeheten *allelic burden* van JAK2^{V617F}, waarbij relatief veel JAK2^{V617F}-wildtype wordt gevonden bij PV en weinig bij ET. De meest waarschijnlijk geachte hypothese is echter het bestaan van additionele mutaties die reeds optreden voordat de JAK2-mutatie ontstaat. Deze eerste mutatie zou aanleiding kunnen geven tot monoclonale hematopoëse, waarna mutaties in JAK2 optreden die het uiteindelijke fenotype veroorzaken.⁸ Een extra argument voor het bestaan van een pre-JAK2-hit is dat de mutatie JAK2^{V617F} bij meer dan de helft van de patiënten verdwijnt wanneer de MPN transformeert naar een acute myeloïde leukemie (AML). Dit suggereert dat de leukemie ontstaat uit een aparte, pre-existente, JAK2-negatieve kloon.¹¹⁻¹³ Een veelgenoemde kandidaat is de mutatie in het tumorsuppressorgen *ten-eleven translocation-2* (TET2). Inactiverende mutaties in TET2 zijn aangetoond bij ongeveer 13% van de MPN-patiënten. Defecten kwamen zowel voor in vroege multipotente als in gecommitteerde voorlopercellen, waarvan sommige JAK2-negatief waren.^{9,10} Echter, ander onderzoek liet zien dat de TET2-mutatie bij enkele patiënten optrad na transformatie naar AML, hetgeen doet vermoeden dat er nog eerdere mutaties in het spel zijn.¹¹

Onderweg naar verbetering in de kliniek

Naast haar rol bij de diagnostiek leek de JAK2-mutatie ook een veelbelovend doel voor nieuwe therapieën. Men hoopte, in navolging van imatinib bij CML, een medicament te kunnen ontwikkelen dat genezing zou bieden bij MPN. Inmiddels worden meerdere JAK2-remmers getest in fase-I-, -II- of -III-trials. Deze tyrosinekinaseremmers zijn vaak niet geheel selectief voor JAK2, maar remmen ook in meer of mindere mate JAK1, JAK3 en TYK2. Vanwege hun theoretisch brede wer-

king worden deze middelen dan ook getest voor een verscheidenheid aan andere ziekten, waaronder reumatoïde artritis (RA), systemische lupus erythematoses (SLE), andere auto-immuunziekten en metabole en cardiovasculaire ziekten.¹

Bij MPN is momenteel de meeste ervaring opgedaan met ruxolitinib (INCB018424). Dit is een ATP-competitieve remmer van JAK1 en JAK2, en getest bij MF-patiënten in de fase-III-onderzoeken COMFORT-I en COMFORT-II.

In COMFORT-I werden patiënten behandeld met ruxolitinib ($n = 155$) of placebo ($n = 154$).¹⁴ Na een mediane follow-up van 24 weken werd een afname in miltgrootte van $\geq 35\%$ gezien bij respectievelijk 41,9% en 0,7% van de patiënten. De gemiddelde afname na 24 weken was 31,6% in de ruxolitinibarm, tegenover een gemiddelde toename van 8,1% in de controlearm. Een significante vermindering van anemie werd niet waargenomen. Aanwezigheid van ziektegerelateerde symptomen werd gemeten met de Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF), een in de Verenigde Staten ontwikkelde vragenlijst met 27 items over ziektespecifieke symptomen zoals vermoeidheid, constitutionele symptomen, klachten van organomegalie en problemen met seksualiteit. De MF-SAF is recentelijk door ons gevalideerd voor gebruik bij Nederlandse patiënten.¹⁵ In COMFORT-I werd een verlaging van meer dan 50% in de totale symptom score gezien bij 45,9% van de patiënten in de ruxolitinibarm versus 5,3% in de placeboarm. In de ruxolitinibarm werden vervolgens patiënten vergeleken met een afname in miltgrootte van meer en minder dan 35%. Een verbetering van niet-splenomegaliegerelateerde klachten werd gezien bij respectievelijk 58,6% en 54,1% van de patiënten. In beide groepen werd ook een verbetering gemeten van splenomegaliegerelateerde klachten, bij respectievelijk 62,7% en 46,9% van de patiënten.

In COMFORT-II werden patiënten vergeleken die behandeld werden met ruxolitinib ($n = 146$) of met de beste beschikbare therapie ($n = 73$). Ook hier werd na 24 weken een forse afname in miltgrootte gezien in de ruxolitinibarm ($\geq 35\%$ afname bij 31,9% versus 0% in de controlearm), en ook hier hield deze afname aan (na 48 weken nog $\geq 35\%$ afname bij respectievelijk 28,5% en 0%). Interessant genoeg werden deze effecten zowel gezien bij patiënten met gemuteerd JAK2 als bij patiënten met wildtype JAK2. Dit valt te verklaren doordat het remmen van wildtype JAK2 ook leidt tot minder proliferatie van cytokineproducerende hematopoëtische voorlopercellen, en daarmee tot een lagere concentratie inflammatoire cytokines in beenmerg en perifere bloed.¹⁶

De conclusie is dat de JAK2-remmer ruxolitinib significante symptoomverlichting geeft bij een flink deel van de MF-patiënten. Vermindering van beenmergfibrose werd echter niet waargenomen, en hoewel er een lichte afname van de JAK2^{V617F}-kloon werd geobserveerd (gemiddeld 10,9% na 24 weken), lijken JAK2-remmers geen curatie tot stand te kunnen brengen.¹⁴

Wel blijkt uit de meest recente data, die gepresenteerd werden op de laatste ASH Annual Meeting, dat de totale overleving verbetert. In de COMFORT-I was na een mediane follow-up van 51 weken respectievelijk 8,4% en 15,7% van de patiënten uit de ruxolitinib- en de placebo-groep overleden (hazardratio (HR) 0,50; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 0,25-0,98; $p = 0,04$). Het betrof hier MF-patiënten met een intermediate-2 of hoog risico.

Daarnaast zijn 107 MF-patiënten die in een fase-I/II-onderzoek behandeld werden met ruxolitinib vergeleken met 310 gematchte controlepatiënten uit het MDACC-cohort. Na

een mediane follow-up van respectievelijk 32 en 22 maanden was in de ruxolitinibgroep 30,8% van de patiënten overleden versus 60,9% in de controlegroep (HR 0,61; 95%-BI 0,41-0,89; $p = 0,022$).¹⁷ De resultaten uit dit onderzoek konden echter niet gereproduceerd worden in het Mayo-Rochester cohort. In deze vergelijking tussen 51 patiënten die in een fase-I/II-studie behandeld werden met ruxolitinib en 410 patiënten die de standaardbehandeling ontvingen, kon een significant verschil in totale overleving niet worden aangetoond.¹⁸ Dit zou verklaard kunnen worden door de gemiddeld lagere dosis ruxolitinib die deze groep ontving, en doordat in dit cohort meer patiënten voortijdig met de behandeling stopten dan in de COMFORT-I- en MDACC-cohorten.

Over het algemeen wordt ruxolitinib goed verdragen. In de genoemde onderzoeken traden niet-hematologische bijwerkingen in gelijke mate op in de ruxolitinib- en de placebogroep. De meest voorkomende hematologische bijwerkingen waren anemie en trombocytopenie. Een langetermijnanalyse van de 51 met ruxolitinib behandelde patiënten uit het Mayo-Rochester cohort liet zien dat na één, twee en drie jaar respectievelijk 51%, 71% en 92% van de patiënten de therapie gestaakt had. Voor het MDACC-cohort waren deze percentages 24%, 39% en 93%. Bij het stoppen van de ruxolitinib komen de ziektegerelateerde symptomen snel terug, vaak

binnen een week. In enkele gevallen leidde dit tot een *ruxolitinib withdrawal syndrome*, dat mogelijk veroorzaakt wordt door een snelle stijging van inflammatoire cytokinespiegels. De incidentie en het klinische belang van dit syndroom zijn vooralsnog niet duidelijk; het is slechts vanuit één centrum gerapporteerd. Het is echter raadzaam om patiënten bij het staken van de therapie op korte termijn te controleren, goed te instrueren en zo mogelijk de dosering langzaam af te bouwen.

Meerdere wegen naar Rome

Naast ruxolitinib zijn er ook andere JAK2-remmers in klinische ontwikkeling (tabel 1). Deze worden getest bij MF-patiënten met voornamelijk een intermediate-2 of hoog risico. Bij al deze middelen wordt in meer of mindere mate afname van de miltgrootte gezien, en vermindering van klachten als moeheid en constitutionele symptomen. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard.

Er zijn echter wel enkele verschillen tussen deze nieuwe JAK2-remmers. Zo treden bij lestaurtinib (CEP701) minder symptoomverlichting en meer ernstige bijwerkingen op dan bij ruxolitinib, SAR302503 en CYT387. Patiënten die in eerste instantie behandeld werden met ruxolitinib of SAR302503 en daarop geen verbetering lieten zien, vertoonden wel een verbetering van de klachten bij gebruik van CYT387. Bij CYT387 werd overigens bij een

TABEL 1
JAK2-REMMERS IN
ONTWIKKELING

JAK-remmer	remt	onderzoeksfase
ruxolitinib	JAK1- en JAK2-eiwit	fase III
TG101348	JAK2-eiwit	fase III
CYT387	JAK1- en JAK2-eiwit	fase I/II
lestaurtinib	JAK2- en JAK3-eiwit	fase III
SB1518	JAK2-eiwit	fase I/II

groot deel van de patiënten een verbetering van anemie gezien. Normalisatie van het aantal trombocyten en leukocyten trad op bij lestaurtinib en SAR302503. Opvallend bij dit laatste middel was ook dat een afname van de *allelic burden* van JAK2^{V617F} werd gezien.

Al met al bieden de JAK2-remmers een goede mogelijkheid om ziektegerelateerde symptomen bij MF te bestrijden. De huidige aanbeveling is om JAK2-remmers te gebruiken voor patiënten met symptomatische splenomegalie en/of significante constitutionele symptomen maar met genoeg hematologische reserve, die niet in aanmerking komen voor alternatieve therapieën zoals allogene stamceltransplantatie.¹⁹

In de Verenigde Staten is ruxolitinib op basis van de genoemde fase-III-gegevens geregistreerd, en ook in Nederland zijn registratie en vergoeding op afzienbare termijn te verwachten. Momenteel is het middel op *compassionate use*-basis beschikbaar voor MF-patiënten met een intermediair-1 of hoger risico volgens de International Prognostic Scoring System-International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IPSS-IWG).²⁰ Voor een ziekenhuis in de buurt van uw kliniek dat participeert in dit programma, kunt u contact opnemen met de auteurs (s.zweegman@vumc.nl). In het Erasmus MC te Rotterdam is een fase-III-onderzoek met ruxolitinib geopend voor PV-patiënten die resistent zijn voor hydroxycarbamide.

De paden op, de lanen in

Concluderend: JAK2 is betrokken bij vele fysiologische en pathologische processen, waarvan de meeste nog lang niet volledig zijn opgehelderd. De meeste kennis bestaat op het gebied van MPN, maar ook hier blijven grote vraagtekens bestaan. Meer onderzoek is nodig naar de precieze rol van JAK2 bij het ontstaan van deze ziekten, en naar additionele mutaties.

Met de ontwikkeling van de JAK2-remmers is een geheel nieuw onderzoeksgebied ontstaan. Een aantal fase-III-trials heeft aangetoond dat deze middelen zeer effectief zijn bij patiënten met intermediair-2- of hoogrisico-MF. Daarnaast zijn er de eerste aanwijzingen dat de behandeling de levensduur van deze patiënten verlengt. In de toekomst zal moeten worden uitgezocht welke patiënten het meest baat hebben bij een JAK2-remmer, en of combinaties met andere middelen zoals de HDAC- en HSP90-remmers kunnen leiden tot minder bijwerkingen en tot vermindering van de *allelic burden* van JAK2. Misschien mag men zelfs een gunstig effect op het ziektebeloop en de prognose van MF verwachten.

Literatuur

- 1 Seavey MM, Dobrzanski P. The many faces of Janus kinase. *Biochem Pharmacol* 2012;83:1136-45.
- 2 Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosinekinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- 3 James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
- 4 Jones AV, Kreil, S, Zoi K. Widespread occurrence of JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
- 5 Levine RL, Wadleigh M, Cools J. Activating mutation in the tyrosinekinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
- 6 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- 7 Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals

- and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
- 8 James C. The JAK2V617F mutation in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders: One mutation for three diseases? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:69-75.
- 9 Delhommeau F, Dupont S, James C, et al. TET2 is a novel tumor suppressor gene inactivated in myeloproliferative neoplasms: Identification of a pre-JAK2 V617F event. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112:Abstract 3.
- 10 Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23:905-11.
- 11 Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res* 2010;70:447-52.
- 12 Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: Timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood* 2006;108:3548-55.
- 13 Theocharides A, Boissinot M, Girodon F, et al. Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. *Blood* 2007;110:375-9.
- 14 Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
- 15 Slot S, Zweegman S, Boekhorst PW, et al. Prospective validation of the Dutch Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form (MPN-SAF: Dutch) in 236 MPN patients. *Haematol* 2011;96:0924.
- 16 Vannucchi AM. How do JAK2-inhibitors work in myelofibrosis: An alternative hypothesis. *Leuk Res* 2009;33:1581-3.
- 17 Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Comparison of outcomes of advanced myelofibrosis patients treated with ruxolitinib (INCB018424) to those of a historical control group: Survival advantage of ruxolitinib therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:793.
- 18 Tefferi A, Begna K, Hogan WJ, et al. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:1752.
- 19 Pardanani A. Ruxolitinib for myelofibrosis therapy: Current context, pros and cons. *Leukemia* 2012 Jan 30.
- 20 Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901.
- 21 Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007;7:673-83.