Research on the Progress of CD7, CD19 and CD56 Antigen Expression in Acute Myeloid Leukemia

Wanxia Wang

The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Province, Xinxiang, Henan, 453100, China

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common type of acute leukemia in adults. With the emergence of new fluorescent labeled antibody count in recent years, the flow cytometry technology has been a breakthrough development, which has greatly improved the technical means of detection of AML cell surface and intracellular antigen, and can accurately detect the expression of AML cell surface specific or abnormal antigen. The single or co expression of these abnormal antigens makes AML patients have unique clinical characteristics, poor prognosis, easy to relapse, is also a sign of identifying poor cytogenetics, which is of great help to the choice of clinical treatment plan and prognosis evaluation. However, targeted immunotherapy based on abnormal antigens shows great potential and application prospects, and it has attracted more and more attention from scholars all over the world. Checking the relevant literature in recent years, we now elaborate on whether CD7, CD19, and CD56 antigens have unique clinical features, genetic markers, and prognostic information in acute myeloid leukemia.

Keywords

acute myeloid leukemia; lymphoid system antigen; prognosis

CD7、CD19、CD56 抗原表达在急性髓系白血病的研究进展

王晚霞

河南省新乡医学院第一附属医院,中国·河南新乡 453100

摘要

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是成人急性白血病最常见的类型。随着近几年新的荧光标记抗体计数的出现,流式细胞术技术得到了突破性的发展,其对 AML 细胞表面及胞浆内抗原检测的技术手段得到了很大的提高,可准确的检测出 AML 细胞表面特异性或异常抗原的表达,这些异常抗原的单一或共表达使 AML 患者具有独特的临床特征,预后不佳、易复发,也是识别不良细胞遗传学的标志,对临床上治疗方案的选择和预后评估都有很大的帮助。而基于异常抗原的靶向免疫治疗显示出巨大的潜力和应用前景,日益受到世界上学者的广泛关注。查阅近年来相关文献,现就 CD7、CD19、CD56 抗原在急性髓系白血病方面是否有独特临床特征、遗传标志及预后方面的信息进行阐述。

关键词

急性髓系白血病; 淋系抗原; 预后

1 急性髓系白血病

急性髓系白血病是一种高度异质性的髓系造血干细胞恶性克隆性的疾病,克隆中的白血病细胞无限制的自我增殖失调,失去进一步分化的能力,停滞在细胞早期发育的某一个阶段,临床上表现为不同程度的贫血、出血、感染、发热、肝脾淋巴结肿大、骨骼疼痛等各器官浸润症状。AML疾病进展迅速,影响因素也较为复杂,目前认为,AML常见的不良预后因素主要包括:细胞遗传学及染色体核型异常、年龄>60岁,初诊时白细胞计数明显增高、治疗相关的AML、伴骨髓增生异常综合征(MDS)病史。其中,细胞

遗传学作为白血病重要的的诊断和预后指标,目前认为是急性髓系白血病重要的独立预后因素之一。有文献报道^[1],急性髓系白血病中只有53-60%的概率可检测到异常的核型,其中最常见的异常核型为t(15;17)(q22;q12-21)和t(8;21)(q22;q22),部分AML患者显示为正常核型,缺乏特征性的染色体变化,然而这部分预后差异明显。另外,遗传学分层的中危组作为AML中最大的一个分组,组间的临床疗效和长期生存时间存在明显的不同。因此,结合更多的预后指标将AML患者进行更细化的分层,有助于指导临床方案的选择及预后判断。

传统 AML 的分型是依靠细胞形态学和化学染色的,仍

有一部分白血病不能辨别出精确的细胞来源,远远不能满足 临床需要。20世纪80年代,研究发现免疫分型对白血病的诊 断、治疗及预后判断有重大意义,免疫分型是通过流式细胞 术检测, 特异性和敏感性更高, 可以识别不同分化阶段的抗原, 目可利用抗原表达差异,获得免疫表型结果,是鉴别白血病细 胸和正常细胞的重要手段,并可进一步判断白血病细胞淋系、 髓系来源,便于明确白血病亚型。随着近些年对白血病细胞免 疫表型的深入研究,发现其临床特征、治疗反应及预后都有 很大的差异,一些研究表明细胞表面异常抗原表达可引起独 特的临床特征。据报道 13%~60% 的 AML 伴有淋系抗原表达, 以 CD7 抗原表达最高, 其次为 CD56、CD19 也较为常见, 这 些异常抗原的表达为我们提供了更多的临床证据,标志着独 特的临床特征及预后。因此,认识这些免疫表型的临床异质 性及分子生物学变化,分析白血病细胞的来源以及所处的分 化阶段,对于 AML 患者的临床治疗方案制定及预后判断都有 很重要的临床价值。

2 CD7 抗原在 AML 中的表达

CD7 抗原是一种分子量为 40kDA 的细胞膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超级基因家族,该家族由染色体 17q25.2-25.3 上的 CD7 基因编码而的。CD7 抗原是 T 系祖细胞分化成熟的早期标志物,是 T 细胞成熟过程中的第一个标志物,在早期髓样祖细胞表面就可以检测到,其表达早于 CD2、CD3、CD4、CD8 及 T 细胞受体(T cell recePtor TCR),但是在成熟和分化过程中被下调^[2]。CD7 早期研究多认为特异性的 T 系抗原,但后来随着免疫表型检测技术的快速进展,早期干细胞及微小分化型髓系白血病均能表达 CD7 抗原 ^[3]。曾有学者 ^[4] 报道了 CD34+CD38-的造血干细胞(LSC)中有 CD7 的表达,而且发现不管是 CD7 阳性还是阴性的 CD34+CD38-细胞都具有干细胞基因表达特性,说明 CD7 抗原在白血病的干细胞阶段即可表达,进一步说明 CD7 抗原是 AML 患者 LSC 的的标志。

目前有研究认为,CD7+AML 患者预后差,易复发,认为 CD7 抗原表达是 AML 的一个预后不良因素,但该观点目前尚存在争议 ^[5]。多个文献显示 CD7 抗原阳性表达是预后不佳相关 ^[6],CD7 抗原阳性率越低,CR(完全缓解率)越低,达到 CR 的疗程越长,无病生存期(DFS)及总生存期(OS)越短,但对 CD7 抗原表达对 AML 患者的临床特征无明显影

响^[7],CD7抗原阳性组的性别、年龄、白细胞计数及肝脾肿大、髓外疾病的发生率与阴性组无明显差异。而方芳等 ^[8] 对 227 例 AML 患者进行分析,结果显示 CD7 阳性 AML 患者组首程缓解率、总缓解率、获得缓解中位时间、无进展生存、总体生存均和 CD7 阴性组无统计学差异,这与卢业健等研究结果一致 ^[9]。以往有学者分析伴有 CD7 表达的 AML 患者好发于年轻男性,有更显著的肝肿大、中枢神经系统浸润和弥散性血管内凝血等临床表现,并对治疗反应差 ^[10]。部分学者认为CD7 抗原阳性表达 AML 患者临床预后不良与 CD7 抗原是多能干细胞早期分化抗原之一,表达率越高,细胞分化程度越低,预后越差 ^[11],也有部分学者认为 CD7 阳性 AML 患者预后较差与同时表达早期抗原 CD34 或 HLA-DR 有关 ^[12]。

AML 患者 CD7 抗原表达与细胞遗传学也有相关性。 Ogata K^[13]等人的研究指出, CD7 抗原在细胞遗传学分类有利、 中等、不利中, 其表达率是逐渐增加的, 对 256 例 AML 患者 使用单变量分析得出 CD7 阳性和细胞遗传学的不利组均与总 体生存期短(OS)和无病生存期(DFS)相关,具有统计学意义, 而在有利或中等的细胞遗传学类别, CD7 阳性对 OS 或 DFS 不产生明显影响。这些数据表明,在研究 CD7 在 AML 中的 预后价值时,如果大多数病例具有中等细胞遗传学,则CD7 表达没有预后价值,细胞遗传学不良的 CD7 表达病例预后极 差,这可能是CD7在AML中预后价值存在矛盾的主要原因。 尽管细胞遗传学不良病例数量相对较少, 但这些病例中更容 易出现复发和死亡现象。国内有文献 [14] 报道在具有良好细胞 遗传学 [t(8; 21), t(15; 17) 或 inv(16)] 的 AML 患者 中 CD7 表达率明显下降 (P<0.05)。先前有研究发现 CD7 阳 性和 FLT3 阳性之间有显著的关联, FLT3-ITD 突变的存在是 预后不良的指标, Baqai 等[15]研究显示 FLT3-ITD 基因阳性 患者较 FLT3-ITD 阴性患者可检测到 CD7 抗原阳性更高的表 达率, 预后更差, 在149 名患者中, 有20 例 ITD 阳性病例中 有 13 例 CD7 阳性,这与以往 Rausei 等人研究一致, Rausei 还提出在 FLT3-ITD 基因阳性的 AML 患者中血循环中具有更 高的白细胞计数。因此, CD7 抗原可能是 AML 的一个预后不 良的指标。这些研究结果也提出了问题,为什么在细胞遗传 学不良的患者中 CD7 表达频繁? 这个细胞遗传学组中是否有 一个常见的遗传事件会诱导 AML 细胞上 CD7 表达?这需要 进一步的研究来回答这些问题。

3 CD56 抗原在 AML 中的表达

CD56 是一种 200-220kDA 的的糖蛋白,又称神经细胞 粘附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM), 是由 11 号染色体基因编码,主要表达于在 NK 细胞、淋巴细胞和小 部分 T 细胞上表达。CD56 抗原作为粘附分子家族成员,可 与粘附分子 L1, 成纤维细胞生长因子受体, 细胞外基质的几 种成分以及血管粘附分子 P-和 L-选择素结合,是 AML -个独立的阴性预后标志物,与化疗反应差,复发率增加、生 存期缩短有关,然而,目前 AML 表面 CD56 抗原表达的调节 机制尚不清楚。RUNX1(也称为AML1)是确定造血功能必 需的转录因子,并且是在人类 AML 发现的最常见的突变基 因, RUNX1 突变导致约 10%的急性髓细胞性白血病 (AML。 RUNX1 是由 mRNA 剪切不同位点产生的 4 种亚型,包括 P48、P38a、P30、P24, RUNX1 P48能够上调 AML 细胞表 面 CD56 抗原表达,其余三种亚型均抑制 AML 抗原表达,而 P30 是迄今为止在 AML 中体内表达最丰富的 RUNX1 亚型, 此外针对 P48 RUNX1 的小抑制性 RNA (siRNA) 抑制 CD56 表达和核因子(NF)-kB激活,并且P48和CD56均可诱导 AML 细胞中 NF-κB 和 bcl2L12 的产生,同时减少其凋亡, 这可能解释了 CD56+AML 对当前治疗反应不良之间的相关 性。Gattenloehner 等发现 AML 细胞 CD56 表达受 RUNX1 P48的正调控,受 RUNX1其他亚型(如 P30)的负调控,而 在 CD56 低表达或阴性 AML 细胞中难以检测到 P48, 在蛋白 质水平上, P48high P30low 组 CD56 表达率明显高于 P48low P30high。这些研究结果提示,通过靶向 RNA 剪切位点或利 用 RUNX1 亚型特异性 siRNA 使 P48/P30 平衡趋向于 P48low 表型,可为 CD56 过表达的 AML 治疗提供一个新思路。

CD56 抗原与 CD11b 抗原有一定相关性, CD11b 被认为是髓系特异性标志,表达于骨髓单核细胞表面,CD56 与CD11b 均属于细胞黏附分子家族成员,与细胞表面配体相互作用,两者共表达可介导细胞黏附、迁移及新环境定居等。许娜等研究关于急性单核细胞白血病的文献报道,CD11b 与患者预后差有相关性,CD56 阳性 M5 患者高表达 CD11b,且CD11b 的表达水平与 CD56 呈正相关。与 CD56、CD11b 双阴性患者相比,CD56、CD11b 共表达的 M5 患者异常核型发生率高,以11q23 异常常见,且具有更高的白细胞计数、骨

髓原幼细胞数,对两组临床特征进行分析发现 CD56、CD11b 共表达的患者缓解率低、生存期短,而 CD56+组与阴性组比较,在白细胞计数、骨髓原幼细胞数、完全缓解率及中位生存期均无差别,而 CD56与 CD11b 共表达易引起髓外浸润,可能与两者的粘附功能有关,使肿瘤细胞侵袭能力增强,浸润中枢神经系统、淋巴结及骨关节系统等。李柏林等也表明 CD56、CD11b 两者表达显著的相关性,且缓解率低,预后不良。 CD11b 作为一个新的 AML 预后不良因素,在急性单核细胞白血病中常与 CD56 伴随表达,且共表达时比单一抗原表达复发率增高,预后更差,具体机制尚需进一步研究。

有观点认为黏附分子与 AML 的白细胞淤滞、白血病的髓 外浸润有关。高白细胞瘀滞为 AML 患者的一个高位因素,属 于 AML 患者急危重并发症,治疗难度及早期致死率较高。白 细胞瘀滞的病理机制尚不清楚,目前有两种理论,一种为患者 血循环白细胞数量过高及变形能力差,另一种理论认为与胚 泡-内皮细胞有关,其中粘附分子扮演者重要角色。Novoty 等得出 CD56 可能是预测单核细胞亚型白血病患者白细胞淤滞 严重程度的一个重要指标,将所有 AML 患者经白细胞分离去 除术治疗, CD56 表达 AML 患者较阴性组白细胞计数下降程 度低, M4/M5 患者尤其明显, 且因白细胞停滞的早期死亡病 例多发生在 CD56 表达在 M4/M5 亚型白细胞患者。文献报道, CD56 抗原阳性表达的造血细胞恶性肿瘤患者常伴髓外浸润。 国外研究报道, NK 细胞系血液系统恶性肿瘤及部分 AML 表 达 CD56, 15%-20% 的 AML 患者表达 CD56, 此类 AML 侵袭 性强, 预后差, 且与白血病的髓外浸润密切相关。然而国内刘 莎等人收集的82例初治t(8;21)成人AML患者的临床资料中, CD 阳性组髓外浸润发生率高于阴性组。 因此, CD56+AML 与 EMI 的密切联系尚存在争议,尚需大样本进一步研究。

在多数研究中可观察到, CD56 可作为成人 AML 临床一个重要的、独立的不良预后因素,也有部分研究认为 CD56 只在特定的某种核型患者与预后相关,而在其他核型患者 CD56与预后无相关,CD56 伴有 t(8;21)和 t(15;17)异常核型的 AML 往往预后不良,难以达到理想的治疗效果。国内一项关于 CD56+AML 荟萃分析纳入了 32个研究组的 4074 例患者,在 t(8;21)AML 患者中,CD56 表达缩短了总生存期及无复发生存期,复发率增加,但不影响 CRR,而在 t(15:17)AML 患者中,与 CD56 阴性组相比,CD56 阳性组 OS、

DOI: https://doi.org/10.26549/yzlcyxzz.v3i3.3940

DFS 均明显缩短, CRR 低, RR 高。将所有的 AML 患者进行 分析, CD56 抗原的表达会使 OS、DFS 减短, 复发率增加, 完全缓解率降低。另有一项多中心研究回顾性分析了t(8; 21) AML 患者临床资料, CD56 抗原阳性表达率高达 81%, 据研究发现伴 CD56 表达的 t(8; 21) AML 患者预后不良, CD56 阳性组与阴性组外周血细胞、髓外浸润、染色体核型、 CR 率及 3 年 OS 率无统计学差异, 多因素分析 CD56 阳性是 t (8; 21) AML 患者 DFS 的独立预后不良因素。关于 CD56 抗原与儿童白血病预后的关联也有研究,有文献显示 CD56 在儿童 AML 治疗效果及生存率无明显影响, 但可以作为不良 细胞遗传学的一个预测因子。然而也有部分研究报道不相一 致, Soni S 等人研究显示在细胞遗传学中危组的的小儿 AML 组, CD56 阳性是一个预后不良因素, 该部分患者 RR(部分 缓解)、EFS、OS均显著性低于CD56 阴性组、但在低位及 高危组小儿 AML 中, CD56 阳性于缓解率及总生存期无关联。 CD56 阳性的 AML 预后差,机制尚不明确,可能与 CD56 阳 性患者常伴 P 糖蛋白 (P-gP) 和 MDR 基因过表达有关。这 也导致 CD56+AML 患者对常规化疗不敏感,导致原发耐药及 高复发率,是成人初治及难治 AML 治疗失败的重要原因。

4 CD19 抗原在 AML 中的表达

CD19 主要分布于所有 B 细胞、毛细胞、滤泡树状细胞 上,是B细胞增殖、活化及抗体产生有的重要膜抗原,CD19 是 B 系特异性抗原, 在正常的造血过程中, CD19 仅在 B 淋巴 细胞中表达,是诊断 B 细胞系肿瘤(白血病、淋巴瘤)最好 的标记。CD19在正常髓系细胞上不表达,只在部分髓系白血 病细胞表达。曾有文献报道, CD19 在 M2 特别是 M2/t(8; 21)中呈现高表达,该研究对 294 例初治成人 AML 患者进行 回顾性分析, 其中 M2 患者占 95 例, CD19 在 M2 中的表达率 为 29.5%,CD19 在 M2/t(8; 21)的阳性率明显高于无 t(8; 21)的 M2, t(8; 21) AML 同时高表达 CD19 和原始干细胞 标志 CD34, 表明 CD19与t(8; 21) AML 有密切相关性, CD19 可作为 t (8; 21) AML 患者的预测指标之一。而 CD19 抗原表达绝对依赖于配对盒转录因子 5(PAX5)。PAX5 是成 对的转录因子结构域家族的成员,先前研究证明,PAX5通常 在B系表达,直接负责 t (8; 21) AML 细胞中 CD19 的异常 上调,在非t(8; 21)AML中几乎没有CD19或PAX5表达。

PAX5 和 CD19 在 t (8: 21) 阳性 AML 细胞中的表达呈正相关, 并证明 PAX5 与 CD19 基因的启动子和增强子结合,并在启动 子上重塑染色质结构。CD19与伴t(8; 21)的ETO融合基因 相关性早已报道。Iriyama 等 [36] 得出 CD19 表达的 t (8; 21) AML 患者缓解率高,对总生存率无影响,CD19 阴性是 AML 复发的关键不利影响,对所有患者进行单因素分析,初诊时白 细胞(WBC)计数增加(WBC≥20×109/L)以及CD56阳 性和 CD19 阴性的是 AML 患者预后不良因素。CD19 的表达 与预后改善相关,这可能是因为 CD56 阴性组比在 CD56 阳性 组中更常见 CD19 阳性表达。

总之,免疫表型弥补了传统形态学诊断的不足之处,将 细胞遗传学的危险分层更加细化,对 AML 的精准诊断及个体 化治疗提供了很大的帮助,关于单一抗原与 AML 临床特征及 预后的相关性近年来受到了了广泛的关注,国内外均有报道, 但其中还存在很大争议, 甚至有相反的结论, 可能与地域的 不同、临床病例选择群体差异、样本量不同、检测手段的灵 敏度、临床治疗方案及许多混杂因素如年龄等有关,还需要 大样本多中心进一步研究, 而跨系抗原与 AML 之间的机制比 较复杂,很多机制尚不清楚,也需要更加深入的研究。

目前关于 CD56+AML 的治疗, 仍以联合化疗及骨髓造 血干细胞移植为主。近几年随着靶向治疗的迅猛发展, CD56 抗原的靶向治疗药物 Lorvotuzumab mertansine (LM) 已进入 临床试验。该药物是人为将抗 CD56 抗体连接上强大的细胞 毒性药物微管蛋白抑制剂 DM-1, DM-1 能阻止微管蛋白聚合 和组装,进而抑制有丝分裂,使细胞周期阻滞在S期。LM有 望成为治疗 CD56+AML的新药,尤其是微小残留病灶的清除, 总的来说,这是目前最新的抗 CD56 治疗策略。Gattenloehner 等发现 AML 细胞 CD56 表达受 RUNX1 P48 的正调控, 受 RUNX1 其他亚型(如 P30)的负调控,研究结果提示,通 过靶向 RNA 剪切位点或利用 RUNX1 亚型特异性 siRNA 使 P48/P30平衡趋向于 P48low 表型,为 CD56 阳性的高风险 AML 患者提供新的治疗靶点,可为 CD56 过表达的 AML 治 疗提供一个新思路。

关于 CD7、CD19 抗原的治疗, 嵌合抗原受体 -T 细胞 (CAR-T)疗法有着广泛的前景,近几年通过优化改良在临 床肿瘤治疗上取得很好的效果是一种能够精确、快速、高效 的新型肿瘤免疫疗法。2017年FDA 批准两款靶向 CD19 抗原

DOI: https://doi.org/10.26549/yzlcyxzz.v3i3.3940

的 CAR-T (Kymriah 和 Yescarta)用于临床血液恶性肿瘤,能大幅度改变了复发/难治性血液肿瘤患者的预后,对未来血液系统肿瘤有着潜在的广阔前景。CAR-T 疗法在其他抗肿瘤领域也有临床实验研究,但效果尚不明确。目前这项技术在各个国家和机构快速发展,大量临床实验正在进行中,但CAR-T 疗法存在的毒副作用、复发问题仍然是所有恶性疾病治疗中要克服的关键问题,而制作技术对设备的高要求、高成本也是未来需要面临的难题。

参考文献

- [1] Mrozek K, Heerema NA. Cytogenetics in acute leukemia[J]. Bloodreviews, 2004(02):115-136.
- [2] Stillwell R.T cell signal transduction and the role of CD7 in costimulation[J].Immunologic research,2001(01):31-52.
- [3] 陈艳红,王兴兵,谷俊侠,等.急性淋巴细胞性白血病跨系表达方式研究[J].华中科技大学学报(医学版),2006(03):324-327.
- [4] 吴红红,曹晖,王亚哲,等.CD7 阳性急性髓系白血病骨髓干/祖细胞5个基因表达的研究[J].中国实验血液学杂志,2009(02):298-303.
- [5] Cruse JM, Lewis RE, Pierce S, et al. Aberrant exPression of CD7, CD56, and CD79a antigens in acute myeloid leukemias [J]. ExPerimental and molecular Pathology, 2005(01):39–41.
- [6] 杨璐璐,刘欣,李庆,等.急性髓系白血病免疫分型特点及与疗效相关性分析[J].中国实验血液学杂志,2014(01):1-5.
- [7] 胡晓梅, 杨晓红, 王洪志, 等. 急性髓细胞白血病表达 CD7 抗原的临床意义以及与细胞遗传学的相关性 [J]. 临床血液学杂志, 2009(01):2-5.

- [8] 方芳,朱平,张英,等.227 例急性髓系白血病跨系抗原表达的临床特征及预后意义[J].中国实验血液学杂志,2016(04):990-997.
- [9] 卢业健, 邱兰兰, 王莉莉.CD7在非M3急性髓系白血病中表达及 其意义[J]. 临床军医杂志, 2017(04):353-356.
- [10] Mahmood U,Levy LB,Nguyen PL,etal.Current clinical Presentation and treatment of localized Prostate cancer in the United States[J].The Journal of urology,2012(06):1650-1656.
- [11] Kerkeni W, Chahwan C, Lenormand C, et al. Usefulness of urethral endoProsthesis in the management of urinary retention after brachytheraPy for localized Prostate cancer][J].Progurol, 2014(03):164-166.
- [12] Chang H, Yeung J, Brandwein J.CD7 exPression Predicts Poor disease free survival and Post-remission survival in Patients with acute myeloid leukemia and normal karyotyPe[J].Leukemia research, 2007(02):157-162.
- [13] Ogata K, Yokose N, Shioi Y, et al. ReaPPraisal of the clinical significance of CD7 exPression in association with cytogenetics in de novo acute myeloid leukaemia[J]. British journal of haematology, 2001 (03):612-615.
- [14] Zheng J, Wang X, Hu Y, et al. A correlation study of immunoPhenotyPic, cytogenetic, and clinical features of 180 AML Patients in China[J]. Cytometry. Part B, Clinical cytometry, 2008(01):25-29.
- [15] Baqai J.Correlation of FLT3 mutations with exPression of CD7 in acute myeloid leukemia[J].APPI Immunohistochem Mol MorPhol,2015(02):104-108.