

Lidské leukocytární antigeny z hlediska CD klasifikace

K. Koubek

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klenner, DrSc.

Souhrn: Autor podává stručnou informaci o pokroku v oblasti lidských leukocytárních antigenů. Článek komplexně shrnuje výskyt membránových znaků zahrnutých do CD (Cluster of Differentiation) klasifikace. CD molekuly mají velké dopady v lékařském výzkumu, imunodiagnostice a i léčbě a tak CD profily se obecně používají u biologů, patologů a kliniků. Jsou uvedeny profily přibližně 400 membránových molekul lidských leukocytů, které jsou zahrnuty do CD klasifikace (CD1–CD350). Většina CD molekul jsou integrální membránové proteiny, které mohou různými způsoby procházet buněčnou membránou. Znalost v utváření domén jednotlivých molekul v intercelulární či extracelulární oblasti je podstatná pro pochopení interakcí s ostatními proteiny. CD znaky jsou velkým přínosem pro výzkum a diagnostiku celé řady chorob včetně možnosti léčby u některých nádorů.

Klíčová slova: leukocytární a erytrocytární antigeny – HCMD systém – pracovní setkání

Human leukocyte differentiation antigens and CD classification

Summary: The autor summarizes the information about human leukocyte antigens. Expression of membrane markers is included in accordance with CD (Cluster of Differentiation) classification. The CD molecules are used ubiquitously in human medical research, immunodiagnosis and treatment and also CD profiles are intended to be used by biologists, pathologists and clinicians generally. Profiles nearly 400 known leukocyte cell surface molecules are summarized in CD system (CD1–CD350). Most CD molecules are integral membrane proteins that have one or more pass through the plasma cell membranes. Knowing which regions of a protein are intracellular or extracellular is important in the selection of peptides for immunization, for the expression of domains of the protein, and to understand the interaction of the protein with other proteins. CD markers are great targets for diagnostic and research of different types of diseases as a potential treatment for a variety of tumors.

Keywords: leukocyte and erythrocyte antigens – HCMD system – workshops

Úvod

Těžištěm současné molekulární imunologie a hematologie je identifikace membránových molekul, které se vyskytují na různých normálních a patologických buňkách. Tyto znaky jsou objasňovány hlavně z hlediska jejich chemické struktury, genetické determinace, exprese a funkce. Využívání monoklonálních protilátek k odkrytí a poznání membránových antigenů lidských leukocytů přináší i některé problémy. Některé antigeny byly dříve popisovány pod několika zcela odlišnými názvy, což byl i důvod k zavedení tzv. CD klasifikačního systému, ve kterém velmi dobře definovaným membránovým molekulám jsou přiřazována jednotlivá CD čísla. Tento systém neboli nomenklatura se vytváří na základě pracovních HLDA a HCDM zasedání (workshopů) a konferencí, za-

měřených na problematiku monoklonálních protilátek. Tyto protilátky mají zásadní význam, neboť kvalitní monoklonální protilátky jsou také středem zájmu farmaceutického průmyslu.

HLDA a CD klasifikační systém

Zkratka HLDA původně označovala **human leukocyte differentiation antigens (lidský leukocytární diferenciální antigen)**, ale později se jí začala označovat nomenklaturní vědecká zasedání, kterých bylo již uspořádáno celkem osm. Prvé setkání bylo v roce 1982 v Paříži – kde byl založen **CD klasifikační systém** – potom následovaly pracovní setkání v Bostonu (1984), Oxfordu (1986), Vídni (1989), znovu v Bostonu (1994), Kobe (1996), Harrogate (2000) a naposledy v Adelaide (2004), kde se zavedlo pro tyto antigeny označení HCDM (Human

Cell Differentiation Molecules). V Paříži dostaly antigeny definované monoklonálními protilátkami označení tvořené písmeny CD (**Cluster of Differentiation**) s příslušným číslem a v tomto systému se i nadále pokračuje. Pokud je v CD „názvu“ obsaženo písmeno „w“, znamená to, že antigen ještě není jednoznačně definován (např. CDw12, CDw210, CDw293). Během posledního zasedání (8. HLDA) bylo u několika antigenů písmenko w z jejich původních názvů vypuštěno, takže vlastně zbývají již pouhé 4. Tab. 1 podává základní informace z hlediska formování CD nomenklatury.

Po konferenci v Adelaide (Austrálie) končí CD systém číslem CD350, ale CD membránových molekul je o něco více, protože v tabulce znaků jsou zahrnuty jednak skupiny příbuzných molekul (integrinů, selektinů) a jednak

Tab. 1. Základní informace o mezinárodních setkáních z hlediska vytvoření CD nomenklatury.

pracovní setkání	místo konání	rok	počet MP prokazujících CD znaky	definované CD znaky*	citace monografie
1	Paříž	1982	102	CD1–CDw15	1
2	Boston	1984	126	CD16–CD26	2
3	Oxford	1986	236	CD27–CD45	3
4	Vídeň	1989	425	CD46–CDw78	4
5	Boston	1993	662	CD79–CD130	5
6	Kobe	1996	444	CD131–CD166	6
7	Harrogate	2000	273	CD167–CD247	7
8	Adelaide	2004		CD247–CD339	8, 9

* v CD systému jsou zahrnuta i některá CD označení rezervována pro další znaky, které mohou být postupně doplňovány

různé jejich glykozylované formy. V nomenklatuře CD „leukocytárních“ znaků jsou šířeji zavzaty i některé molekuly, které se nacházejí na dendritických a endoteliálních buňkách, erytrocytech a krevních destičkách, takže jejich zahrnutí do „čistě“ leukocytárních antigenů není zcela přesné. U skupiny antigenů velmi blízké příbuzných molekul je jejich rozlišení ještě vystiženo písmeny (např. CD1, CD11, CD16, CD42, CD49 a další) a v případě dimerů či trimerů jsou řetězce označeny

i řeckou abecedou (α , β , γ). U některých znaků jsou jejich glykozylované (sialyzované) formy vyjádřené písmenem –s, ale tyto antigeny jsou již zahrnuty do příslušného CD označení bez tohoto písmenka (např. CD15s, CD65s jsou zahrnuty do C15 a CD65). Několik antigenů nese označení –R (např. CD162R, CD236R), což je zkratka pro „restricted“.

Tab. 2 dokumentuje základní údaje o všech antigenech, zahrnutých do CD nomenklatury. Poslední CD znak

končí číslem CD350, ale některá čísla jsou pro CD znaky v tabulce pouze rezervována. Jedná se o ty znaky, kde čísla jsou uvedena v závorkách.

Inventarizace – či přiřazování – membránových molekul do CD systému nemá logiku, v podstatě se nahodile jednotlivým znakům dávají CD čísla. Jenom snad pro lepší zapamatování lze v CD systému najít některé logické snahy, mající charakter spíše pomůcek. Např. Fc γ receptory (III, II, I) jsou v CD tabulce uvedeny pod

Tab. 2. Přehled jednotlivých molekul, které jsou zařazeny do CD nomenklatury.

CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]	CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]
CD1a	T6/leu-6, R4, HTA1, 49 kD	CD158g	KIR2DS5, NKAT9, p 50.1
CD1b	R1, 45 kD	CD158h	KIR2DS1, p 50.1
CD1c	M241, R7, 43 kD	CD158i	KIR2DS4, p 50.3
CD1d	R3, 38 kD	CD158j	KIR2DS2, p 50.2
CD2	T11, LFA-2, 50 kD	CD158k	KIR3DL2, p 140
CD3	T3, CD3 komplex (γ , δ , ϵ , ζ), 16–26 kD	CD159a	NKG2a, KLRC1, 43 kD
CD4	T4, OKT4, 55/55 kD	CD159c	NKG 2C, KLRC2, 36 kD
CD5	Tp67, T1, 58/67 kD	CD160	BY55, NK1, NK28, 80/27 kD
CD6	T12, 130 kD, (105 kD)	CD161	NKR-PIA, 40–44 kD
CD7	3A1, gp40, 40 kD	CD162	PSGL-1, 160–250/120 kD
CD8a	T8, Leu-2, 32–34 kD	CD162R	PEN5, 220–240/110–140 kD
CD8b	T8, 30–32 kD	CD163	GHI/61, M130, 110/130 kD
CD9	p24, 24, 26 kD	CD164	MGC-24, gp80, 160/80 kD, 19 kD
CD10	CALLA, NEP, 100 kD	CD165	AD2, gp37, SN2, 37/42 kD
CD11a	LFA-1 α , 170/180 kD	CD166	ALCAM, KG-CAM, 100–105 kD
CD11b	Mac-1 α , 165/170 kD	CD167a	discoidin doména R, DDR1, 125 kD
CD11c	p150, 95 α , 145/150 kD	CD167b	DDR-2, 130 kD
CDw12	p90-120, 150–160/120 kD	CD168	RHAMM, 80–88 kD
CD13	aminopeptidáza N, APN, gp150, 150 kD	CD169	sialoadhezin, siglec-1, 180/200 kD
CD14	LPS-R, 53/55 kD	CD170	siglec-5, 140 kD



Tab. 2. Přehled jednotlivých molekul, které jsou zařazeny do CD nomenklatury (pokračování).

CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]	CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]
CD15	Lewis X, CD 15u, CD 15s, CD 15su	CD171	L1-CAM, LI, 200–230 kD
CD16a	FcγRIIIA, FCRIIA, 50–65 kD	CD172a	SIRPα, signální protein, 85–90 kD
CD16b	FcγRIIIB, FCRIIIB, 40–50 kD	CD172b	SIRPβ1, 110–120 kD
CD17	laktosylceramid, LacCer	CD172g	SIRPγ, SIRP β2, 55 kD
CD18	β jednotka, β2 integrin, 120/95 kD	CD173	krevní skupina H2
CD19	B4, Bgp95, 90/95 kD	CD174	Lewis Y krevní skupina, LeY
CD20	B1 antigen, Bgp35, 33, 35, 37 kD	CD175	Tn antigen
CD21	CR2, EBV-R, gp140, 130 kD	CD175s	sialyl-Tn, prekursor ABO antigenů
CD22	BL-CAM, siglec-2, 130–140 kD	CD176	TF, Thomsen-Friedenreich antigen
CD23	FceRII, Blast-2, 45 kD	CD177	NB1, HNA-2a, 49–55/56–64 kD
CD24	BA-1, HSA, 35–70 kD	CD178	FAS ligand, 40 kD
CD25	IL 2Rα, Tac, 55 kD	CD179a	pre-B, (VPREB1), 16–18 kD
CD26	EC3.4.14.5, DPP IV, 110/120 kD	CD179b	lambda 5, 22 kD
CD27	T14, S152, 110–120/55 kD	CD180	RP105, Bgp95, LY64, 95–100/95–100 kD
CD28	Tp44, T44, 90/44 kD	CD181	CXCR1, IL-8 receptor α
CD29	VLAβ, 115/130 kD	CD182	CXCR2, IL-8 receptor β
CD30	Ki-1 antigen, TNFRSF8, 120/105 kD	CD183	CXCR3
CD31	PECAM-1, 130–140 kD	CD184	CXCR4, fusin, 46/46 kD
CD32	FcγRII, gp40, 37–42 kD	CD185	CXCR5, BLR1
CD33	My9, p67, siglec-3, 150/67 kD	CD186	CXCR6, BONZO, 39 kD***
CD34	gp 105-120, My10, 40 kD	CD191	CCR1, CC-CKR-1, 41 kD
CD35	CR1, C3b/C4bR, 165–220/195–285 kD	CD192	CCR2, CKR2, 42 kD
CD36	GPIV, OKM-5, 88–113/80–90 kD	CD193	CCR3, CKR3, 41 kD
CD37	gp52-40, Tspan-26, 40–64 kD	CD194	CCR4, 41,4 kD
CD38	T10, ADP-ribosyl cyklaza, 45 kD	CD195	CCR5, 37 kD
CD39	gp80, E-ATPDaza, 78–80 kD	CD196	CCR6, CKR6, 42 kD***
CD40	Bp50, TNF receptor 5, 85/48 kD	CD197	CCR7
CD41	integrin αIIβ, 135/120 kD	CDw198	CCR8, CKRL1, 41 kD
CD42a	GPIX, gp9, 22/17–22 kD	CDw199	CCR9, 42 kD
CD42b	GPIb-α, 160/145 kD	CD200	OX2, MRC, 33 kD
CD42c	GPIb-b, 24/160 kD	CD201	EPCR, 50 kD
CD42d	GPV, 82 kD	CD202	TIE2, TEK 145 kD
CD43	leukosialin, sialoforin, 95–135 kD	CD203c	E-NPP3, PDNP3, 270/130
CD44	Pgp-1, formy CD44R, CD44v1-10, 200 kD	CD204	makrofágový „scavenger“ R, 220 kD
CD45	LCA, CD45RA, RB, RC, RO, 180–220 kD	CD205	DEC205, 205 kD
CD46	MCP, 52-58/64-68 kD	CD206	makrofágový manozový R, 162–175 kD
CD47	IAP, OA3, CD47R, 45–60/50–55 kD	CD207	langelin, 40 kD
CD48	BLAST-1, OX45, BCM1, 45 kD	CD208	DC-LAMP, 70–79 kD
CD49a	VLA-1α, 200/210 kD	CD209	DC-SIGN, 44 kD
CD49b	VLA-2α, 160/165 kD	CDw210a,b	IL10RA,B, CDw210a = 63 kD, b = 37 kD
CD49c	VLA-3α, 125 kD/150 kD, 30 kD/150 kD	CD212	IL12R
CD49d	VLA-4α, 150/145 kD	CD213α1	IL13Rα1
CD49e	VLA-5α, 155/135 kD + 155/25 kD	CD213α2	IL13Rα2
CD49f	VLA-6α, 140/120 kD, 140/30 kD	CD217	IL17R, 128–158 kD
CD50	ICAM-3, 110–170 kD	CD218a	IL18Rα, IL-1RRP, 62k D***
CD51	integrin α V, 150/125 kD	CD218b	IL18Rβ, IL18RAP, 68 kD***
CD52	CAMPATH-1, HES, 25–29 kD	CD220	inzulin R, 400 kD, α = 135 kD, β = 95 kD
CD53	tetraspanin-25, 32–42 kD	CD221	IGF1R, α = 135 kD, β = 90 kD
CD54	ICAM-1, 80–114 kD	CD222	IGF2R, 250/300 kD
CD55	DAF, 70/80 kD	CD223	LAG-3, 70/70 kD
CD56	NCAM, NKH1, 120–180 kD	CD224	GGT, transpeptidáza, 110 kD
CD57	HNK1	CD225	Leu1-13, 17 kD
CD58	LFA-3, 40–70 kD	CD226	DNAM-1, PTA1, 65 kD
CD59	protektin, MIRL, P-18, 18–25/19–25 kD	CD227	MUC 1, mucin 1, DF3, 25/220–700 kD
CD60	GD3, 3 formy: CD60a, CD60b, CD60c	CD228	melanotransferin, p97, 80–90 kD



Tab. 2. Přehled jednotlivých molekul, které jsou zařazeny do CD nomenklatury (pokračování).

CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]	CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]
CD61	integrin $\beta 3$, GPIIIa, 90/110 kD	CD229	Ly9, 120 kD
CD62E	E-selektin, ELAM-1, 115–117/97 kD	CD230	prion protein, PrPc, 30–40 kD
CD62L	L-selektin, LAM-1, 65/ 74–94 kD	CD231	TALLA-1A15, TM4SF2, 150/28 kD
CD62P	P-selektin, GMP-140, 120/140 kD	CD232	VESPR, plexin, 200 kD
CD63	LIMP, LAMP-3, 40–55 kD	CD233	Band3, AE1, Diego sk. 95–110/95–110 kD
CD64	Fc γ RI, Fc γ RI, 72 kD	CD234	Fy-glykop. (DARC), Duffy sk. 36 kD***
CD65	Ceramid (sacharid), forma CD65s	CD235a	glykoforin A, PAS-2, MNSialog. 66 kD
CD66a	BG BGP, NCA-160, 140–180 kD	CD235b	glykoforin B, PAS-3, 20 kD
CD66b	BG CGM6, NCA-95, 95–100 kD	CD236	glykoforin C/D, (D)–30 kD
CD66c	NCA, 90 kD	CD236R	glykoforin C, Gerbich antigen, 40 kD
CD66d	CGM-1, 35 kD	CD238	Kell (krevní skupina) 93/115–200 kD
CD66e	CEA, 100–200 kD	CD239	B-CAM, 78 kD
CD66f	PSG, Sp-1, 54–72 kD	CD240CE	Rh30CE, 30 kD
CD68	gp110, 110 kD	CD240D	Rh30D, RhD, RH1, 30 kD
CD69	AIM, 60/28 + 22–33 kD	CD240DCE	Rh30D/CE, 30 kD
CD70	CD27 ligand, 50 kD	CD241	RhAg, Rh50, 50 kD
CD71	T9, 190/95 kD	CD242	ICAM-4, LW krevní skupina, 42 kD
CD72	Lyb-2, Ly-19.2, 45 kD	CD243	MDR-1, PGP 170, 170 kD
CD73	ekto 5'-nukleotidáza, 69–72 kD	CD244	2B4, 70 kD
CD74	Ii, 33, 35, 41, 43, 45 kD	CD245	p220/240, DY12, 220–250 kD
CD75	laktosamin, forma: CD75s, 85 kD	CD246	anaplastická lymfomová kináza, 200 kD
CDw76	HD66	CD247	ξ řetězec, (TCR), CD3 ξ , 16 kD
CD77	BLA, Gb3, CTH, Pk antigen, 1 kD	CD248	TEM1, endosialin, CD164L1, 175 kD
CD79a	Ig- α , mb-1, 32–33 kD	CD249	aminopeptidáza A, BP-1, gp160
CD79b	Ig- β , B29, 37–39 kD	(CD250)	rezervováno
CD80	B7-1, BB1, 60 kD	(CD251)	rezervováno
CD81	TAPA-1, M38, 26 kD	CD252	OX40L, 21 kD***
CD82	R2, IA4, 45–90 kD	CD253	TRAIL, 32,5 kD***
CD83	HB15, 40–45 kD	CD254	TRANCE, RANK, 34,5 kD***
CD84	P75, GR6, SLAMF5, 64–82 kD	(CD255)	TWEAK, 18 kD
CD85a	ILT-5/LIR-3/HL9, 110 kD	CD256	APRIL, TNFSF13, TALL2, 27,5 kD***
CD85d	ILT-4, LIR-2, MIR10, 110 kD	CD257	BLyS, BAFF, TALL1, 31 kD***
CD85j	LIR-1, MIR7, 110 kD	CD258	LIGHT, TNFSF14, 29 kD***
CD85k	ILT-3, LIR-5, HM18, 60 kD	CD261	TRAIL-R1, DR4, 50 kD***
CD86	B7-2, B70, 80 kD	CD262	TRAIL-R2, 48 kD***
CD87	μ PAR, 35–68/32–66 kD	CD263	TRAIL-R3, DcR1, LIT, TRID, 65 kD
CD88	C5aR, 43 kD	CD264	TRAIL-R4, TRUND, 35 kD
CD89	IgAFcR, IgAR, 45–100 kD	CD265	RANK, EOF, 97 kD
CD90	Thy-1, 25–35/25–29 kD	CD266	TWEAK-R, TNFRSF12A, Fn14, 14 kD
CD91	α -2-M receptor, α = 515 kD, β = 85 kD	CD267	TACI, TNFRSF13B, 32 kD
CD92	P70, CHTL1, 70 kD	CD268	BAFF receptor, BR3
CD93	GR11, 110/126 kD	CD269	BCMA, BCM, TNFRSF17, 27 kD
CD94	Kp43, 30 kD	(CD270)	rIGHTR, HVEM, 30 kD
CD95	APO-1, Fas, APT1, 45/45 kD	CD271	NGFR (p75), NTR, 75 kD
CD96	TACTILE, 160, 180, 240/160 kD	CD272	BTLA, 33 kD***
CD97	BL-KDD/F12, CD97a, CD97b = 28 kD	CD273	B7-DC, PD-L2, 25 kD
CD98	4F2, FRP-1, 80 kD	CD274	B7-H1, PD-L1, 40 kD
CD99	MIC2, E2, 32 kD	CD275	B7H2, ICOSL
CD100	semaforin, 4D, 300/150 kD	CD276	B7-H3, 40–45 kD, 110 kD
CD101	V7, P126, 240/120 kD	CD277	BT3.1, BTF5, 56 kD
CD102	ICAM-2, 55–65 kD	CD278	ICOS, 55–60 kD
CD103	HML-1, 150,(25) kD	CD279	PD1, PDC1, hPD-1, SLEB2, 55 kD
CD104	integrin $\beta 4$, TSP-1180, 205 kD	CD280	endo180, TEMM22, MRC2, 180 kD
CD105	endoglin, 180/90 kD	CD281	TLR1, Toll-like receptor 1, TIL, 90 kD
CD106	VCAM-1, 110–110 kD	CD282	TLR2, Toll-like receptor 2, 85 kD



Tab. 2. Přehled jednotlivých molekul, které jsou zařazeny do CD nomenklatury (pokračování).

CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]	CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]
CD107a	LAMP-1, 100–120 kD	CD283	TLR3, Toll-like receptor 3, 100 kD
CD107b	LAMP-2, 100–120 kD	CD284	TLR4, Toll-like receptor 4, 85 kD
CD108	JMH, 76/80 kD	(CD285)	TLR5, Toll-like receptor 5, TIL3, 120 kD
CD109	8A3, E123, 170 kD	CD286	TLR6, Toll-like receptor 6, 85 kD
CD110	MPL, TPO-R, 85–92 kD	(CD287)	TLR7, Toll-like receptor 7
CD111	PPR1, nektin-1, 75 kD	CD288	TLR8, Toll-like receptor 8, 83 kD
CD112	PPR2, 72, 64 kD	CD289	TLR9, Toll-like receptor 9, 115–120 kD
CD113	PVRL3, nektin-3, 61 kD	CD290	TLR10, Toll-like receptor 10, 91–100 kD
CD114	G-CSFR, HG-CSFR, 130–150 kD	(CD291)	TLR11, Toll-like receptor 11, 97 kD
CD115	M-CSFR, c-fms, 150 kD	CD292	BMPR1A, ALK-3, 50–58 kD
CD116	GM-CSFR α , 80 kD	CDw293	BMPR1B, ALK-6, 50–58 kD
CD117	CSFR, ckit, 145 kD	CD294	CRTH2, 43 kD***
CD118	LIFT, 190 kD	CD295	LEPR, leptin R, OBR, 130–150 kD
CD119	IFN γ R α , 80–95 kD	CD296	ART1, 37 kD
CD120a	TNFR (I), 50–60 kD	CD297	ART4, Dombrock krevní skupina, 38 kD
CD120b	TNFR II, 75–85 kD	CD298	ATPáza β 3 podjednotka, 32 kD
CD121a	IL1R, typ I, 75–85 kD	CD299	DC-SIGN2, DC-SIGNR, 40,1 kD
CD121b	IL1R, typ II, 60–68 kD	CD300a	CMRF35H, IRC1, 60 kD
CD122	IL2R β , 70–75 kD	CD300c	CMRF35A, LIR, 23 kD***
CD123	IL3R α , 70 kD	CD300e	CMRF35L1,
CD124	IL4R α , 140 kD	CD301	MGL1, CLECSF14, 38 kD
CD125	IL5R α , 60 kD	CD302	DCL1, 30 kD
CD126	IL6R α , 80/80 kD	CD303	BDCA2, DLEC, 38 kD
CD127	IL7R α , P90, 80 kD	CD304	BDCA4, neuropilin 1, 140 kD
CD128A,B	IL8R, typ I/II, CD181, CD182	CD305	LAIR1, Ig-like receptor 1, 31 kD
CD129	IL9 receptor α , 64 kD	CD306	LAIR2, Ig-like receptor 2, 16 kD
CD130	gp130, 130–140/130–140 kD	CD307	IRTA2, 100 kD
CD131	"common" β , 120–140 kD	CD308	VEGFR1, Flt-1, 152 kD
CD132	"common" γ , IL-2R γ , 64–70 kD	CD309	VEGFR2, KDR, 230 kD
CD133	AC133, PROML1, 120 kD	(CD310)	VEGFR3, Flt4, 146 kD
CD134	OX40, CD252L, 48–50 kD	(CD311)	EMR1, 98 kD
CD135	FLT3, STK-1, 130/155 kD	CD312	EMR2, 92 kD
CD136	MSP-R, RON, 185 kD, α = 35 kD, β = 150 kD	(CD313)	EMR3
CD137	4-1BB, ILA, 83/39 kD	CD314	NKG2D, 42 kD
CD138	syndekan-1, B-B4, 65–70 kD, glykozylace	CD315	CD9P1, KIAA1436, 135 kD
CD139	209/238 kD	CD316	EWI-2, CD81P3, 63 kD
CD140a	PTGF α receptor, 180 kD (dimer)	CD317	BST2, HM1.24, 29–33 kD
CD140b	PTGF β receptor, 180 kD (dimer)	CD318	CDCP1, SIMA135, 140 kD
CD141	trombomodulin, 105/75 kD	CD319	CRACC, SLAMF7, 29 kD***
CD142	tkáňový faktor, 45–47 kD	CD320	8D6, 29 kD
CD143	ACA, 170/170 kD	CD321	JAM1, 32–35 kD
CD144	VE-kadherin, kadherin 5, 135/130 kD	CD322	JAM2, 45 kD
CDw145	25, 90, 110 kD	(CD323)	JAM3, LAM-C, 43 kD
CD146	Muc18, MCAM, s-endo, 118/130 kD	CD324	E-kadherin, CDHE, 120 kD
CD147	basigin, 50–60/28 kD	CD325	N-kadherin, NCAD, 140 kD
CD148	HPTP, DEP-1, 200–260 kD	CD326	Ep-CAM, EGP40, 40 kD
CD150	SLAM-1, IPO-3, 70–95 kD, 40 kD (red.)	CD327	siglec 6, CD33L, Ig-like lectin 6, 49 kD
CD151	PETA-3, SFA-1, Tspan-24, 28, 32 kD	CD328	siglec 7, Ig-like lectin 7, AIRM, 75 kD
CD152	CTLA-4, 50/33 kD	CD329	siglec 9, Ig-like lectin 9, 50,1 kD
CD153	CD30L, 40 kD	CD330	siglec 10, 90–120 kD
CD154	CD40L, gp39, 33 kD	CD331	FGFR1, FLT2, 130 kD
CD155	PVR, nectin-like 5, 60–90 kD	CD332	FGFR2, TK14, 115–135 kD
CD156a	ADAM 8, MS2, 68kD, 89 kD***	CD333	FGFR3, JTK4, 115–135 kD
CD156b	TACE, ADAM17, 100 kD, 93 kD***	CD334	FGFR4, JTK2, 110 kD
CD156c	ADAM10, 65/70 kD, 84 kD***	CD335	NKp46, NCR1, Ly94, 46 kD



Tab. 2. Přehled jednotlivých molekul, které jsou zařazeny do CD nomenklatury (pokračování).

CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]	CD znaky	Charakteristika [synonymum*, molekulová hmotnost (kD)**]
CD157	BST-1, BP-3/IF7, 42–50 kD	CD336	NKp44, NCR2, Ly95, 44 kD
CD158a	KIR2DL1p, 58.1 58/58 kD	CD337	NKp30, NCR3, Ly117, 30 kD***
CD158b1	KIR2DL2, p 58.2, 58/58 kD	CD338	ABCG2, MRX, 72 kD
CD158b2	KIR2DL3, p 58.3, 58/58 kD	CD339	Jagged-1, JAG-1, 150 kD***
CD158c	KIR2DS6, KIRX	CD340	HER2/neu, ERBB2, 185 kD
CD158d	KIR2DL4, KIR103AS	CD344	Frizzled-4, Fz-4, 59,8 kD
CD158e1	KIR3DLI, pNRBI	CD349	Fz9, hFz9, 64,5 kD
CD158e2	KIR3DLS1, p70	CD350	Fz10, hFz10, 65,3 kD
CD158f	KIR2DL5		

* některé zkratky a synonyma uvedené v tabulce lze nalézt v HLDA přehledech, kde je rovněž uveden detailnější výskyt znaků na různých normálních buňkách.

** u většiny antigenů jsou uvedeny molekulové hmotnosti, které se mohou lišit v závislosti na prokazování jednotlivých autorů a také na jakých buňkách byly stanoveny. V případě, že u molekulových hmotností je uvedeno lomítko, tak u těchto molekul jsou uvedeny hmotnosti v neredukované/redukované formě.

*** předpokládaná molekulová hmotnost

gp – glykoprotein, P – protein, R – receptor, IL – interleukin, ICAM – intracelulární adhezivní molekuly, kD – kilodalton, LFA – leukocytární adhezivní molekuly, PDGF – destičkový růstový faktor, UEGFR – receptory pro růstové faktory vaskulárního endotelu, TRAIL – „tumor necrosis faktor ligand“ (do této superrodiny se zahrnují jednotliví členové označovaní jako OXHOL, TRANCE, TWEAK, APRIL, BLYS, LIGHT), TRAIL-R – „tumor necrosis“ faktor receptor superfamily“ (do této superrodiny se sdružují jednotlivé receptory označované jako TRAIL-R1, R2, R3, R4, TRANCE-R, TWEAK-R, TACI, BAFFR, LIGHTR), NGFR – receptor pro nervový růstový faktor; PDL1 – ligand programované buněčné smrti 1, PDL2 – ligand 2 programované buněčné smrti 2, TLR – „TOLL-like receptor, LEPR – leptinový receptor, FGFR – receptor pro růstový faktor fibroblastu, NCR1, 2, 3 – receptory přirozené cytotoxicity NK buněk, LAIR – „leukocyte-associated Ig-like receptor“

násobkem čísla 16, tj. CD16, CD32 a CD64. **Receptory pro interleukiny** (IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7 a IL8) jsou uvedeny posloupností čísel CD121 až CD128 a dále receptory pro IL10 až IL19 mají vymezeno postupné označení CD210 až CD218. Podobně je tomu v pořadí čísel pro chemokinové receptory. Dalo by se říci, že organizátoři hledají co nejvíce možností, jak tyto antigeny uspořádat, aby v zařazování byl co nejmenší chaos.

Po 8. HLDA konferenci se do CD tabulky promítly některé změny, které dosavadní nomenklaturu velmi rozšiřují či doplňují. Zhruba 100 znaků bylo do CD tabulky vloženo. Do nové CD tabulky byly začleněny některé velmi podstatné molekuly, jako jsou např. TRAIL receptory, TOLL-„like“ receptory, receptory programované buněčné smrti (B7DC, B7H1, PD1) a celá řada dalších molekul, které mohou mít i významné uplatnění v klinickém a diagnostickém terénu. Sa-

mozřejmě nelze říci, že některý receptor je zajímavější či důležitější, spíše jeho funkce se může jevit z hlediska našich znalostí pro některé buňky významnější a pro jiné méně tak zásadní. Konference v Adelaide přinesla i některé změny z hlediska strategie zařazování lidských membránových antigenů. Označení HLDA (Human Leukocyte Differentiation Antigens) bylo pozměněno na HCDM (Human Cell Differentiation Molecules) a také zařazování nových znaků bude prováděno jiným způsobem, a to s ohledem na nomenklaturu genů podle „Human Genome Organization (HUGO), Gene Nomenclature Committee“.

Rozpracovávání inventarizace leukocytárních antigenů naráží i na řadu problémů. Jedním z nich je, jaké spektrum molekul má být do této nomenklatury zahrnuto. Má se jednat hlavně o buněčné znaky čistě leukocytární, popř. rozšířené o molekuly exprimované na krevních elementech (destičkách, erytrocytech) hematopoetického

původu, nebo má se systém rozšířit třeba o skupinu úzce příbuzných molekul, vyskytujících se na různých somatických buňkách (hepatocyty, keratinocyty, mozkové buňky apod). Do jednotlivých workshopů byly zahrnuty sekce týkající se karbohydrátových (lektinových) struktur, erytrocytárních buněk, dendritických buněk, **kmenových/progenitorových buněk** a také sekce se snahou zavedení určitých korelací s buňkami některých živočišných druhů. To je dáno tím, že některé epitopy nejsou pouze specifické pro lidský systém, ale jsou vytvořeny i na buňkách jiných živočišných druhů. Další otázky vyvstávají, zda mají být karbohydrátové epitopy či antigeny třeba krevních skupin, nebo některé „intracelulární“ diferenciacní molekuly, také zahrnuty do této nomenklatury. Po konferenci v Adelaide bylo dohodnuto, že budou tyto antigeny zahrnuty do i CD klasifikace.

CD nomenklatura je mezinárodně akceptovaná WHO a IUIS (Internation-

tional Union of Immunological Societies), a tak bude zřejmě nezbytné tuto nomenklaturu určitým způsobem dotvořit či uzavřít. I když nomenklatura nemá zcela jasné logické uspořádání a původní předpoklad „inventarizovat všechny membránové molekuly lidských leukocytů“ se poněkud zkomplikoval, přesto v biologii leukocytů je tato nomenklatura jeví jako velmi užitečná. Některé názvy molekul (např. CD3, CD4, CD8, CD34) se dokonale vžily, takže jsou běžně mezinárodně používány. Jiné názvy některých adhezivních a destičkových molekul se vyskytují v obojí podobě (tj. původní název a CD označení). Se zahrnutím membránových imunoglobulinů (mIg), TC receptorů (TCR α/β , TCR γ/δ), HLA molekul (HLA-A, B, C a HLA-DR) se do CD nomenklatury již nepočítá, protože označení pro tyto znaky jsou tak zažitá, že měnit je, by zřejmě nemělo smysl.

Výčet membránových znaků lidských leukocytů není ještě zdaleka vyčerpán. Popsaných antigenů (nebo skupin antigenů), které mají CD označení, je v současné době zhruba 400. Mimo to, na leukocytech existují další molekuly, které jsou již popsány, ale doposud nemají CD označení, a také molekuly, které zatím nejsou objevené a tak se dá předpokládat, že současný stav poznání membránových struktur leukocytů se pohybuje kolem 50–60 %. Tento odhad vychází z nálezů rozlišení membránových proteinů lidských leukocytů dvourozměrnou elektroforézou, kde lze nalézt až kolem 1 000 molekul. Pro jednotlivé typy buněk je **charakteristické spektrum membránových struktur**, které mohou být vyjádřeny v různém zastoupení (počet kopií) na buňce. Třeba na erytrocytech může být exprimováno 100–200 různých molekul, na lymfocytech 200 až 300 a na monocytech snad ještě o něco více. Také počet kopií jedné molekuly na buňku může být různý, např. na erytrocytárním povrchu je CD99 (12E7 protein, E2) vyjádřen kolem 1 000 kopií oproti znaku GLUT1,

který je zastoupen v rozmezí 200 000 až 700 000 kopií. Dále se odhaduje, že na buněčné membráně lidských leukocytů může být vyjádřeno až 8–10 milionů všech molekul. Spektrum jednotlivých molekul vtiskují buňce její funkce, které podmiňují její komplexnost a také její plastičnost. V naší práci jsme sledovali počet kopií chemokinových receptorů na lymfocytech, monocytech a granulocytech a našli relativně malé zastoupení v počtu kopií na těchto buňkách (výsledky připraveny pro tisk).

Membránové antigeny nejen napomáhají charakterizovat jednotlivá diferenciální a proliferační stadia lidských normálních leukocytárních buněk, ale mají zásadní dopad v **patogenezi a patofyziologii** celé řady chorob. V současné době některé diagnosticky významné molekuly výraznou měrou napomáhají v klasifikaci leukemií a lymfomů, což se odrazilo do jejich **diferenciální imunodiagnostiky**.

Kvalitativní i kvantitativní zastoupení jednotlivých molekul je relativně konstantní pro jednotlivé typy buněk, což indikuje, že celá architektura buněčné membrány je pod genetickou kontrolou. Fenotypové kopie (počet molekul na buňku) jsou konstantně přepisovány a organizovány do daných stechiometrických poměrů, které ve fylogenezi byly zřejmě utvářeny dle určitých funkčních hledisek. U patologických buněk (leukemických/lymfomových) může být exprese membránových molekul pozměněna, ale přesto zůstává otázka, ke kterému typu normálních buněk je tato exprese vztažena. V CD nomenklatuře jsou zahrnuty i některé erytrocytární molekuly vytvářející krevní skupiny (Kell = CD238, Band3/Diego = CD233, Duffy skupina = CD234, Rh30CE = CD240CE, Rh39D = CD249D, Rh30D/CE = CD240DCE).

Jednotlivé membránové molekuly lokalizované na buněčném povrchu mají celou řadu funkcí, pomocí nichž se buňka orientuje v daném mikropo-

středí a zprostředkovává svoji odezvu. Tímto způsobem buňka vlastně jednak reaguje na prostředí a jednak vyjadřuje svoji individualitu. Buňka má tedy ve svém vybavení velkou škálu receptorů, pomocí nichž má možnost zprostředkovávat celou řadu interakcí. Zjednodušeně by se dalo říci, že různé funkce, jako diferenciace, proliferace, aktivace, migrace, polarizace, apoptóza, „homing“ a některé další jsou vytvářeny pomocí membránově vázaných molekul, které jsou propojeny různými mechanismy s celou řadou dalších systémů.

Závěr

Na závěr lze říci, že v poslední době byly popsány celé skupiny příbuzných molekul, které mají různé zastoupení na normálních a patologických buňkách. Na některých buňkách může být počet těchto molekul velmi malý (200–500 molekul/buňku), a naopak některé molekuly mají vysoký počet kopií na buňku. Celá řada molekul se vyskytuje na patologických buňkách, což výrazným způsobem napomáhá osvětlovat patologii a patofyziologii různých nádorů. V neposlední řadě se otevřela i možnost využít monoklonální protilátky se specifitami proti membránovým antigenům pro cílené působení v léčbě některých nádorů.

Poděkování

Autor vyslovuje i poděkování Ing. J. Buriánkové za tabelární zpracování CD nomenklatury. Článek je podpořen i novým vědeckým záměrem pro UHKT na rok 2007. Autor měl možnost se aktivně účastnit posledních 4 pracovních setkání, kde prezentoval výsledky reaktivit monoklonálních protilátek proti chemokinovým receptorům s různými normálními i patologickými profily lidských buněk.

Literatura

1. Bernard A, Boumsell L, Dausset J et al (eds). Leucocyte typing. Human leucocyte differentiation antigens detected by monoclonal antibodies. Berlin: Springer Verlag 1984.
2. Bernstein I (ed), Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM et al. Leucocyte typing II.

Human t Lymphocytes. Berlin: Springer Verlag 1986.

3. McMichael AJ (ed), Beverly P, Cotbalt S et al. Leucocyte typing III. White cell differentiation antigens. Oxford: Oxford University Press 1987.
4. Knapp W, Dorken B, Gilks WR et al (eds). Leucocyte typing IV. White cell differentiation antigens. Oxford: Oxford University Press 1987.
5. Schlossman S, Boumsell L, Gilks WR et al (eds). Leucocyte typing V. White cell differentiation antigens. Oxford: Oxford University Press 1995.
6. Kishimoto T, Kikutani H, von dem Borne A et al (eds). Leucocyte typing VI. White cell differentiation antigens. New York: Garland Publishing 1997.
7. Mason DY, Bensussan A, André P et al (eds). Leucocyte typing VII. Oxford: Oxford University Press 2002.
8. Zola H, Swart B, Nicholson I. CD molecules 2005: human cell differentiation molecules. Blood 2005; 106: 3123–3126.
9. Zola H, Swart B, Nicholson I et al. Leukocyte and Stromal cell molecules. The CD markers. New Jersey: John Wiley and sons, Hoboken 2007.

RNDr. Kristián Koubek, DrSc.

www.uhkt.cz

e-mail: Kristian.Koubek@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 12. 12. 2007

Přijato po recenzi: 30. 1. 2008

XV. Česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd spolu s IX. Česko-slovenskou konferencí laboratorní hematologie

Harmony Club Hotel a Hotel VZ Bedřichov Špindlerův Mlýn, 5.–9. září 2008

Prodloužení termínu přihlášek a odeslání abstrakt do 31. 5. 2008.

Další podrobné informace, on-line přihlášku, on-line formuláře pro odeslání abstrakt a konečnou informaci o akci naleznete na adrese: www.nucleus.cz/hem nebo www.hematology.cz.