

多发性骨髓瘤常用表面抗原的生物活性和预后意义

刘红利, 娄世锋*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月10日; 发布日期: 2023年3月17日

摘要

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种复杂的异质性疾病, 积聚在骨髓中的异常克隆性浆细胞(plasma cells, PC)不受控制和破坏性的生长, 最终导致多种组织器官损害。MM的进展依赖于其与骨髓微环境和免疫系统的相互作用, 并由关键的表面抗原介导。一些抗原促进与骨髓基质和基质细胞的黏附, 而另一些则参与细胞间的相互作用, 导致B细胞向PC的分化。这些相互作用也参与了正常PC向MM PC的恶变以及疾病的进展。我们综述了在MM的流式细胞术中常用的一些表面抗原, 用于鉴定PC、区别正常和恶性PC以及预测预后。这些标记物包括: CD38、CD138、CD45、CD27、CD19、CD28、CD56、CD81、CD117和CD24。综述了每种抗原的生物活性, 以及它在正常和恶性PC中的表达情况、预后意义和治疗潜力。了解这些特定表面抗原的作用, 可以对MM患者进行更个性化的预后监测和治疗。

关键词

表面抗原, 多发性骨髓瘤, 流式细胞术, 预后

Biological Activity and Prognostic Significance of Common Surface Antigens in Multiple Myeloma

Hongli Liu, Shifeng Lou*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 10th, 2023; published: Mar. 17th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Multiple myeloma is a complex heterogeneous disease with uncontrolled and destructive growth of abnormal clonal plasma cells accumulated in the bone marrow, resulting in a variety of tissue and organ damage. The progression of multiple myeloma depends on its interaction with the bone marrow microenvironment and immune system, and is mediated by key surface antigens. Some antigens promote adhesion to bone marrow stroma and stromal cells, while others participate in cell-to-cell interaction, leading to the differentiation of B cells into plasma cells. These interactions are also involved in the malignant transformation of normal plasma cells to myeloma plasma cells and the progression of the disease. We review some surface antigens commonly used in flow cytometry of multiple myeloma to identify plasma cells, distinguish normal and malignant plasma cells, and predict prognosis. These markers include: CD38, CD138, CD45, CD27, CD19, CD28, CD56, CD81, CD117 and CD24. The biological activity of each antigen, its expression in normal and malignant plasma cells, prognostic significance and therapeutic potential were reviewed. Understanding the role of these specific surface antigens can provide more personalized prognostic monitoring and treatment for patients with multiple myeloma.

Keywords

Surface Antigen, Multiple Myeloma, Flow Cytometry, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤是第二常见的血液系统恶性肿瘤,其特征是克隆性 PC 的增殖不受控制。这些恶性 PC 可分泌大量的单克隆性免疫球蛋白及其他非功能蛋白[1],导致组织器官损伤,最常见的临床症状包括贫血、肾功能衰竭、高钙血症和溶骨性病变[2]。M. Varettoni 等人关于 1003 名 MM 患者的大型队列研究发现,13%的 MM 患者有髓外受累(包括初诊断时 7%,疾病进展过程中 6%) [3],异常的克隆性 PC 通常生长在骨髓中,只有一小部分患者在诊断时出现髓外病变或在疾病后期进展为髓外病变[3] [4]。

MM 的肿瘤细胞一般对骨髓有很高的亲和力,MM 细胞的增殖和转移以及疾病进展依赖于 MM 细胞和骨髓微环境之间的相互作用,这种复杂的相互作用是由 MM 细胞和骨髓基质细胞上的表面蛋白介导的。MM 细胞表面调节这些相互作用的关键蛋白一直是活跃研究的领域,以揭示 MM 转化和进展的机制。此外,其中的一些蛋白可用于临床治疗 MM [5]。

特异性表面抗原通常用于多参数流式细胞术(multiparameter flow cytometry, MFC)分析,用于鉴别恶性 PC 和正常 PC,诊断 MM 和其他浆细胞病,以及评估治疗后的微小残留病变(minimal residual disease, MRD)。这些表面抗原中的一些相互作用,一些具有独立作用,它们对诊断、预后和风险分层的影响是不同的[6]。

MFC 分析一些特定的表面抗原可以识别致病克隆并进一步将其分层[7]。这篇综述将集中于 MM 常用的表面抗原,并将详细阐述它们的生物活性、预后价值和治疗相关性。

2. 多发性骨髓瘤常用的表面抗原

正常 PC 免疫表型一般为 CD38(str+), CD138(str+), CD45(+), CD27(+), CD19(+), CD28(-), CD56(-)。

MM 细胞具有与正常 PC 不同的抗原表达方式, 通常 CD38 和 CD138 是区分 PC 和骨髓中其他细胞的骨干标记。此外, CD45、CD27、CD19、CD28、CD56、CD117、CD81 等的表达以及胞浆免疫球蛋白轻链的限制性表达可以明确区分正常/反应性 PC 和单克隆性 PC [8]。

3. 多发性骨髓瘤常用表面抗原的生物活性与预后

3.1. CD38

CD38 是一种表面蛋白, 在各种造血细胞中广泛表达, 与骨髓中的其余部分相比, CD38 在正常和恶性 PC 中表达水平均较高[9]。因此, 它主要用于 PC 的鉴定, 而不是用于区分正常和恶性 PC, 尽管恶性 PC 表达 CD38 的水平低于正常 PC。MM 任何阶段的恶性 PC 均表达高水平的 CD38 抗原, 高于正常的髓系细胞和淋巴系细胞, 这使得 CD38 成为抗骨髓瘤治疗的最佳靶点。事实上, 抗 CD38 抗体已经彻底改变了抗骨髓瘤的治疗。MM 细胞上 CD38 的低水平被认为是疾病髓外进展[10]和抗 CD38 抵抗[11]的机制之一; 然而, CD38 在 MM 中并不经常用于预测预后。

达雷妥尤单抗是一种完全人源化的抗 CD38 抗体, 是第一个被研究的抗 CD38 疗法, 随后是伊沙妥昔单抗[12]。这两种药物的作用机制包括补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬、诱导细胞凋亡和调节 CD38 酶活性[13]。达雷妥尤单抗和伊沙妥昔单抗都显示出前所未有的疗效[12], 因此它们以不同的组合为治疗复发和难治性 MM 铺平了道路。除了许多其他优点外, 抗 CD38 联合治疗的基本原理是一些抗骨髓瘤疗法能够增加 MM 细胞上 CD38 分子的密度[10]。在过去的几年中, 达雷妥尤单抗和伊沙妥昔单抗联合应用于 MM 的一线治疗, 在无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)方面显示出宝贵的益处。

3.2. CD138

CD138 是一种表达于前 B 细胞上的大糖蛋白, 在 B 细胞成熟过程中丢失, 在 PC 上重新表达, 它是最丰富的表面分子之一。因此, 与 CD38 类似, 它在诊断中的作用主要是对 PC 的识别, 而不是对正常和恶性 PC 的鉴别。CD138 携带硫酸乙酰肝素链, 直接与纤维连接蛋白等细胞外基质蛋白相互作用, 促进细胞黏附, 直接负责 MM 细胞的滞留。此外, CD138 在与硫酸乙酰肝素结合的细胞因子和趋化因子与 MM 细胞相互作用并促进 MM 细胞增殖和存活的能力中发挥关键作用[14]。数据表明, 与 CD138 阴性 MM 细胞相比, CD138 高表达的 MM 细胞具有更高的增殖率、更低的凋亡率和增强的 IL-6R 信号, 这是已知的促进 MM 细胞生存的因素。此外, CD138 高表达的 MM 患者的移植效果好于 CD138 阴性的患者。相比之下, CD138(-)MM 细胞更具迁移性, 并且比 CD138 高表达的亚群更容易在体内扩散以及具有更高的扩散速度。骨髓瘤的扩散和迁移是疾病进展的重要驱动因素, 这可能解释了为什么 CD138(-)的 MM 患者预后更差[15]。然而, 与 CD38 类似, CD138 在临床中并未被广泛用于预后。

使用抗 CD138 抗体治疗患者可能会暂时减轻肿瘤的整体负荷, 减少骨髓瘤与骨髓基质细胞的黏附, 但最终可能是有害的, 因为它会迅速动员骨髓中的 MM 细胞并触发 CD138 的下调, 促进 MM 细胞扩散, 并可能选择 CD138(-)的 MM 细胞克隆, 这些克隆是高度恶性的[15]。因此, 作为单一药物抗 CD138 治疗在临床上并不成功, 针对 CD138 治疗靶点的尝试尚未迎来先进的临床发展。

3.3. CD45

CD45 是一种受体样蛋白质酪氨酸磷酸酶, 广泛表达于所有有核造血细胞表面, 被认为是抗原介导的 T 和 B 淋巴细胞活化的关键调节因子[16]。在正常的 PC 发育和分化过程中, CD45 在体内的表达呈进行性下降, 即 CD45 在正常的未成熟 PC 中高表达, 而在骨髓的成熟 PC 中弱表达[17]。在正常骨髓中, 表

达 CD45 的早期 PC 和 CD45 阴性的终末分化 PC 的数量似乎是平衡的[18]。在 MM 中, 与 CD45(-)克隆性 PC 相比, CD45(+)克隆性 PC 是主要的增殖部分, 其具有较高的增殖特性。

然而, CD45 在 MM 中的预后价值一直存在争议。Wilson I. Gonsalves 等[19]的研究提示, 在新诊断的 MM 中, CD45 的高表达被证明是独立预测 OS 不良的指标。CD45(+)被认为是 MM 更具侵袭性的标志, 与不良预后相关。在接受达雷妥尤单抗治疗的患者中, CD45 表达增加与 MM 的侵袭性和耐药性相关[20]。一个 CD45 高表达的小克隆可能意味着 MRD 的存在, 复发时将变得具有侵袭性。相反, 另一研究提出, CD45(-)的 MM 细胞具有更强的循环、传播和克隆能力, 恶性程度更高, CD45(-)的 MM 患者预后较差, 且常与最具侵袭性的 14q32 易位有关, 如 t(4; 14)和 t(14; 16) [21]。

3.4. CD27

CD27 是肿瘤坏死因子超家族的一种膜糖蛋白, 表达于大多数外周 T 细胞和某些 B 细胞亚群的表面, 特别是记忆性 B 细胞和 PC。CD27 与其配体 CD70 相互作用, 促进细胞凋亡, 这个过程对于记忆 B 细胞和 PC 的正常分化至关重要[22]。与正常 PC 相比, MM 细胞 CD27 表达下调。据报道, 在疾病的发展过程中(从 MGUS 到 MM 或随着 MM 的进展), CD27 抗原水平逐渐下降, 直到最终丢失。一些研究表明, CD27 表达缺失是 MM 进展和预后较差的特征[23]。Chu 等人研究了 CD27 在新诊断的 MM 患者中的表达意义, 发现 CD27 阴性的 MM 具有较高的不良风险特征。此外, CD27 阴性组的 OS 和 PFS 显著缩短, 总有效率明显低于 CD27(+)组[24]。

3.5. CD19

CD19 是一种表达于大多数 B 细胞表面的 B 系淋巴细胞抗原。它的表达出现在免疫球蛋白基因重排的过程中, 随着 B 细胞的成熟和向 PC 的终末分化, 其表达浓度逐渐增加。但 CD19 在记忆细胞或浆母细胞中很少表达, 在正常 PC 中低水平表达, 在恶性 MM 细胞中表达缺失。因此, 它被用作 B 淋巴细胞发育和 B 淋巴增生性疾病诊断的生物标志物[25]。它在 PC 上的存在有助于将异常与正常 PC 区分开来。作为一种 B 细胞标记物, 它被认为是早期 PC 分化抗原, 并标记 MM 的“干细胞”。CD19 具有双重作用, 其一是作为 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)复合体的一部分, 参与 B 细胞分化和抗原依赖的成熟过程, 这是细胞生存所依赖的; 其二, 它与 CD21 相互作用以激活 BCR, 并可降低 BCR 激活的阈值, 这对 B 细胞的功能至关重要。此外, CD19 通过稳定 MYC 癌蛋白的浓度在 MM 的发病机制中发挥着积极作用, MYC 在 MM 中是一个重要的癌基因参与者[26]。

已经发表的研究表明, 与 CD19 阴性的患者相比, CD19 高表达的 MM 患者的预后很差, CD19 和 CD28 的表达以及 CD117 的缺失被认为是 MM 干细胞的标志, 尽管关于 CD19(+)细胞在体外形成 MM 克隆的能力存在相互矛盾的报道[27] [28]。

CD19 可作为嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR)-T 细胞疗法治疗 MM 的靶点, 基于 MM 干细胞理论, 已经在 MM 患者身上进行了测试。一份已发表的病例报告描述了 MM 患者对 CD19 CAR-T 的深度反应, 尽管 99.95%的患者肿瘤 PC 中缺乏 CD19 表达[29]。此外, 在 MM 患者中进行自体造血干细胞移植和 CD19 CAR-T 细胞治疗, 以及构建双重抗 BCMA 和抗 CD19 CAR-T 在不断探索中。

3.6. CD28

CD28 是一种共刺激分子受体, 主要在 T 细胞上表达, 促进细胞增殖和细胞因子分泌。CD28 在 MM PC 中的表达具有高度特异性, 因为它在正常 PC 中不表达。与 T 细胞相比, 人们对于 CD28 在 MM 细胞中的功能知之甚少。然而在临床上, CD28 的表达与 MM 疾病进展高度相关, 其在髓外复发和继发性浆

细胞白血病中的表达分别高达 93%和 100% [30]。此外, Zhang 等[31]的研究提示在新诊断的 MM 患者中, CD28(+)组的中位 PFS 显著短于 CD28(-)组, 且 MM 细胞中 CD28 的表达是大剂量化疗后临床预后不良的主要预测因素。这些临床结果表明, CD28 的表达有助于 MM 细胞更好地存活, 并导致它们选择性生长, 与不良预后相关。

3.7. CD56

CD56, 或神经细胞黏附分子, 是一种膜糖蛋白, 是免疫球蛋白超家族的成员。CD56 表达于神经细胞、肌肉组织和各种淋巴样细胞。它在正常 PC 中基本不表达, 但在恶性 PC 中过表达, 尤其是 MM。CD56 的过表达促进了 CREB1 靶基因 BCL2 和 MCL1 的转录, 从而产生了强大的抗凋亡作用[32]。

近年来, 评估 MM 预后与 CD56 表达之间关系的研究一直相互矛盾。一些研究表明, CD56 在恶性 PC 上的表达是一个不良的预后因素[33]。而在 Li 等[32]的研究中, CD56 缺失会促进 MM 细胞的侵袭和转移, CD56(-)组的中位 PFS 显著缩短, CD56(-) MM 患者的预后较 CD56(+) MM 患者差。在另一项研究中, CD56 表达缺失与不利的预后参数相关, 如 β -2 微球蛋白和乳酸脱氢酶水平升高, 国际分期晚, 骨髓浸润负荷高和浆细胞分化不成熟, 然而这些因素都不影响患者的 OS [34]。综上所述, CD56 可能确实与预后有关, 并且仍是 MM 的主要标记物之一。

3.8. CD117

CD117(c-kit)是一种参与细胞分化和增殖的酪氨酸激酶受体。它对 CD34+髓系前体细胞的生存至关重要, 也强烈表达于肥大细胞、某些亚群的自然杀伤细胞和早期前体 T 细胞。一些癌症也以 CD117 表达为特征, 如胃肠道间质瘤以及淋巴增生性和骨髓增生性肿瘤[35]。

正常 PC 及反应性 PC 均不表达 CD117, 大约三分之一的 MM PC 表达 CD117。有趣的是, 人们发现 CD117 的表达在 MM 复发时经常丢失。与其他恶性肿瘤类似, CD117 在其配体干细胞因子激活后促进 MM 细胞增殖。已经发表的研究表明, CD117 的表达是一个积极的预后因素。与 CD117 阴性患者相比, CD117(+) MM 患者中位 OS 和 PFS 显著延长, 且与超二倍体核型和较少的 14 号染色体易位显著相关, 总体预后较好[35] [36]。C-KIT 抑制作为 MM 的治疗方法并不成功。

3.9. CD81

CD81 是一种跨膜蛋白, 是四跨膜蛋白超家族中的一员, 表达于正常 B 细胞上, 在调节 B 细胞受体活化以及 CD19 的运输和表达中起关键作用。体外研究证实了 CD81 在 MM 细胞中的抗肿瘤作用, 包括降低增殖和侵袭能力, 以及通过激活未折叠蛋白反应促进蛋白质合成, 导致自噬样 MM 细胞死亡[37]。CD81 在正常 PC 中呈强阳性表达, 在异常 PC 中表达较弱, 在 MM 中的检出率高达 40%~45%。PETHEMA 小组的 Paiva 等人报告了 233 名新诊断的 MM 患者的队列, 其中 CD81(+) MM 患者的 OS、PFS 显著缩短, CD81(+)与 CD81(-)的 MM 患者 3 年生存率分别为 26%与 52% [38]。进一步研究, 在一项更大的队列中, CD38 低表达、CD81(+)和 CD117(-)组合的 MM 病例与较差的预后具有显著的相关性[39]。因此, 体外发现的抗肿瘤作用和 CD81 与预后不良相关之间存在差异。

3.10. CD24

CD24 是一种高度糖基化的蛋白, 表达于大多数 B 淋巴细胞、中性粒细胞及髓系前体细胞和分化的神经母细胞的表面。CD24 是 B 细胞成熟过程中表达的一种黏附分子, 在 B 细胞分化为 PC 过程中表达下调[40]。CD24 在许多类型的实体肿瘤组织中广泛过度表达, 并且与较差的预后、较短的生存时间及转移之间存在相关性。而在 MM PC 中, CD24 基因表达下调, 并与总体生存率下降相关。研究表明, 上调

MM 细胞中 CD24 的表达, 这些细胞迁移和创建克隆的能力受损, 致瘤性降低[41]。此外, 在对 124 例接受以硼替佐米为基础的治疗方案的 MM 患者进行免疫表型分析后, 发现诊断时 PC 上 CD24 表达升高与较长的 PFS 和 OS 显著相关。因此, CD24 可作为评估新诊断的 MM 患者预后的重要补充手段[41]。除了它的预后作用外, CD24 可能是新的治疗靶点。它在卵巢癌、胰腺癌和其他实体肿瘤的靶向方面取得了进展, 但在血液系统疾病中的靶向性很小, 使用 CD24 单抗治疗 MM 方面的研究还处于初步阶段。

4. 总结

在这篇综述中, 我们强调了选定的表面抗原对 MM 的诊断和预后的重要性, 以及它们的治疗效果。在各种表面抗原中, 我们选择了 MFC 常用的检测异常 PC 的标志物。正如前文所回顾的, 某些表面抗原的表达意味着特定的肿瘤生物学特性, 这与 MM 的预后相关。

CD38 和 CD138 在所有 PC, 包括正常 PC 和 MM PC 中都有共同的表达, 故它们是鉴别 PC 和骨髓中其他细胞的骨干标记。然而, 在 MM 中确实存在 CD38 阴性/低表达的克隆和 CD138 阴性/低表达的克隆, 并与 MM 的扩散、髓外病变以及较差预后相关。抗 CD38 抗体利用 MM 细胞表面 CD38 的高表达, 使抗 MM 治疗发生了革命性的变化。

CD19 是一种低表达于正常 PC 表面的泛 B 细胞抗原, 其在 MM PC 上表达缺失。CD19 是 MFC 识别正常和异常 PC 的主要表面标志物, MM 细胞上 CD19 水平的升高与预后较差相关。作为一种早期的 B 细胞标志物, CD19 已成为抗 CD19 CAR-T 细胞治疗的靶点。CD81 参与 B 细胞受体和 CD19 的调节, 与 CD19 相似, 其在 MM 的表达与预后不良相关。

CD27 和 CD24 在 B 细胞成熟和向 PC 分化过程中起作用, 通常在正常 PC 中表达。在 MM 中, CD27 和 CD24 的表达通常与良好的预后相关。CD28 在 MM 细胞中的表达具有高度特异性, 且与疾病进展及较差的预后相关。CD56 是 MM 的主要标记物之一, 但评估 MM 预后与 CD56 表达关系之间一直存在争议。

CD45 是 B 细胞活化的关键调节因子, MM 失去了 CD45+ 和 CD45- 细胞的精细平衡, 其在 MM 中的预后价值一直存在相互矛盾。CD117 不表达于正常 PC, 大约三分之一 MM 细胞表达 CD17, CD117+ 的 MM 患者通常总体预后较好。

一些单一抗原的表达与特定的细胞遗传学改变相关。然而, 肿瘤生物学的复杂性超越了单一抗原的表达。在某些情况下, 几种抗原的结合或共同表达更好地解释了不同 MM 病例的表型差异, 从而更好地预测预后。本文综述的 MM 表面抗原常用于 MM 的诊断和监测。了解它们的生物活性、预后价值和治疗潜力有助于完善 MM 的个性化的预后监测和治疗。

参考文献

- [1] Palumbo, A. and Anderson, K. (2011) Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1046-1060. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>
- [2] Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., *et al.* (2014) International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *The Lancet Oncology*, **15**, e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [3] Varettoni, M., Corso, A., Pica, G., *et al.* (2010) Incidence, Presenting Features and Outcome of Extramedullary Disease in Multiple Myeloma: A Longitudinal Study on 1003 Consecutive Patients. *Annals of Oncology*, **21**, 325-330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>
- [4] Short, K.D., Rajkumar, S.V., Larson, D., *et al.* (2011) Incidence of Extramedullary Disease in Patients with Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapy, and the Activity of Pomalidomide on Extramedullary Myeloma. *Leukemia*, **25**, 906-908. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.29>
- [5] Giannakoulas, N., Ntanasis-Stathopoulos, I. and Terpos, E. (2021) The Role of Marrow Microenvironment in the

- Growth and Development of Malignant Plasma Cells in Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 4462. <https://doi.org/10.3390/ijms22094462>
- [6] Francesco, D.M., Christina, Y., Annamaria, C., *et al.* (2021) Mapping the High-Risk Multiple Myeloma Cell Surface Proteome Identifies T-Cell Inhibitory Receptors for Immune Targeting. *Blood*, **138**, 265. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147483>
- [7] Alaterre, E., Raimbault, S., Goldschmidt, H., *et al.* (2017) CD24, CD27, CD36 and CD302 Gene Expression for Outcome Prediction in Patients with Multiple Myeloma. *Oncotarget*, **8**, 98931-98944. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22131>
- [8] Flores-Montero, J., Sanoja-Flores, L., Paiva, B., *et al.* (2017) Next Generation Flow for Highly Sensitive and Standardized Detection of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **31**, 2094-2103. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.29>
- [9] Deaglio, S., Mehta, K. and Malavasi, F. (2001) Human CD38: A (r)evolutionary Story of Enzymes and Receptors. *Leukemia Research*, **25**, 1-12. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(00\)00093-X](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(00)00093-X)
- [10] Costa, F., Dalla Palma, B. and Giuliani, N. (2019) CD38 Expression by Myeloma Cells and Its Role in the Context of Bone Marrow Microenvironment: Modulation by Therapeutic Agents. *Cells*, **8**, 1632. <https://doi.org/10.3390/cells8121632>
- [11] Saltarella, I., Desantis, V., Melaccio, A., *et al.* (2020) Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma. *Cells*, **9**, 167. <https://doi.org/10.3390/cells9010167>
- [12] Van de Donk, N.W., Janmaat, M.L., Mutis, T., *et al.* (2016) Monoclonal Antibodies Targeting CD38 in Hematological Malignancies and Beyond. *Immunological Reviews*, **270**, 95-112. <https://doi.org/10.1111/imr.12389>
- [13] Nooka, A.K., Kaufman, J.L., Hofmeister, C.C., *et al.* (2019) Daratumumab in Multiple Myeloma. *Cancer*, **125**, 2364-2382. <https://doi.org/10.1002/cncr.32065>
- [14] Lebel, E., Nachmias, B., Pick, M., *et al.* (2022) Understanding the Bioactivity and Prognostic Implication of Commonly Used Surface Antigens in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 1809. <https://doi.org/10.3390/jcm11071809>
- [15] Akhmetzyanova, I., Mccarron, M.J., Parekh, S., *et al.* (2020) Dynamic CD138 Surface Expression Regulates Switch between Myeloma Growth and Dissemination. *Leukemia*, **34**, 245-256. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0519-4>
- [16] Trowbridge, I.S. and Thomas, M.L. (1994) CD45: An Emerging Role as a Protein Tyrosine Phosphatase Required for Lymphocyte Activation and Development. *Annual Review of Immunology*, **12**, 85-116. <https://doi.org/10.1146/annurev.iv.12.040194.000505>
- [17] Pellat-Deceunynck, C. and Bataille, R. (2004) Normal and Malignant Human Plasma Cells: Proliferation, Differentiation, and Expansions in Relation to CD45 Expression. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **32**, 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2003.12.001>
- [18] Kumar, S., Rajkumar, S.V., Kimlinger, T., *et al.* (2005) CD45 Expression by Bone Marrow Plasma Cells in Multiple Myeloma: Clinical and Biological Correlations. *Leukemia*, **19**, 1466-1470. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403823>
- [19] Gonsalves, W.I., Timm, M.M., Rajkumar, S.V., *et al.* (2016) The Prognostic Significance of CD45 Expression by Clonal Bone Marrow Plasma Cells in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Leukemia Research*, **44**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.03.003>
- [20] Pick, M., Vainstein, V., Goldschmidt, N., *et al.* (2018) Daratumumab Resistance Is Frequent in Advanced-Stage Multiple Myeloma Patients Irrespective of CD38 Expression and Is Related to Dismal Prognosis. *European Journal of Haematology*, **100**, 494-501. <https://doi.org/10.1111/ejh.13046>
- [21] Moreau, P., Robillard, N., Avet-Loiseau, H., *et al.* (2004) Patients with CD45 Negative Multiple Myeloma Receiving High-Dose Therapy Have a Shorter Survival than Those with CD45 Positive Multiple Myeloma. *Haematologica*, **89**, 547-551.
- [22] Agematsu, K., Nagumo, H., Oguchi, Y., *et al.* (1998) Generation of Plasma Cells from Peripheral Blood Memory B Cells: Synergistic Effect of Interleukin-10 and CD27/CD70 Interaction. *Blood*, **91**, 173-180. <https://doi.org/10.1182/blood.V91.1.173>
- [23] Guikema, J.E., Hovenga, S., Vellenga, E., *et al.* (2003) CD27 Is Heterogeneously Expressed in Multiple Myeloma: Low CD27 Expression in Patients with High-Risk Disease. *British Journal of Haematology*, **121**, 36-43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04260.x>
- [24] Chu, B., Bao, L., Wang, Y., *et al.* (2020) CD27 Antigen Negative Expression Indicates Poor Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clinical Immunology*, **213**, Article ID: 108363. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108363>
- [25] Wang, K., Wei, G. and Liu, D. (2012) CD19: A Biomarker for B Cell Development, Lymphoma Diagnosis and Ther-

- apy. *Experimental Hematology & Oncology*, **1**, 36. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-36>
- [26] Barwick, B.G., Gupta, V.A., Vertino, P.M., *et al.* (2019) Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1121. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01121>
- [27] Gao, M., Kong, Y., Yang, G., *et al.* (2016) Multiple Myeloma Cancer Stem Cells. *Oncotarget*, **7**, 35466-35477. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8154>
- [28] Johnsen, H.E., Bøgsted, M., Schmitz, A., *et al.* (2016) The Myeloma Stem Cell Concept, Revisited: From Phenomenology to Operational Terms. *Haematologica*, **101**, 1451-1459. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.138826>
- [29] Garfall, A.L., Maus, M.V., Hwang, W.T., *et al.* (2015) Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1040-1047. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542>
- [30] Bahlis, N.J., King, A.M., Kolonias, D., *et al.* (2007) CD28-Mediated Regulation of Multiple Myeloma Cell Proliferation and Survival. *Blood*, **109**, 5002-5010. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-012542>
- [31] Zhang, P.P., Li, J.J., Hu, Z.L., *et al.* (2022) Clinical Significance of CD28 Expression in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Experimental Hematology*, **30**, 1785-1790.
- [32] Li, L., Li, X., Shang, A., *et al.* (2022) Prognostic Significance of CD56 Antigen in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Real-World Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e30988. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030988>
- [33] Ngo, N.T., Brodie, C., Giles, C., *et al.* (2009) The Significance of Tumour Cell Immunophenotype in Myeloma and Its Impact on Clinical Outcome. *Journal of Clinical Pathology*, **62**, 1009-1015. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.065128>
- [34] Koumpis, E., Tassi, I., Malea, T., *et al.* (2021) CD56 Expression in Multiple Myeloma: Correlation with Poor Prognostic Markers but No Effect on Outcome. *Pathology Research and Practice*, **225**, Article ID: 153567. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153567>
- [35] Dragoş, M.L., Ivanov, I.C., Menţel, M., *et al.* (2022) Prognostic Value of Association of Copy Number Alterations and Cell-Surface Expression Markers in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 7530. <https://doi.org/10.3390/ijms23147530>
- [36] Bataille, R., Pellat-Deceunynck, C., Robillard, N., *et al.* (2008) CD117 (c-kit) Is Aberrantly Expressed in a Subset of MGUS and Multiple Myeloma with Unexpectedly Good Prognosis. *Leukemia Research*, **32**, 379-382. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.07.016>
- [37] Zismanov, V., Drucker, L., Attar-Schneider, O., *et al.* (2012) Tetraspanins Stimulate Protein Synthesis in Myeloma Cell Lines. *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 2500-2510. <https://doi.org/10.1002/jcb.24126>
- [38] Paiva, B., Gutiérrez, N.C., Chen, X., *et al.* (2012) Clinical Significance of CD81 Expression by Clonal Plasma Cells in High-Risk Smoldering and Symptomatic Multiple Myeloma Patients. *Leukemia*, **26**, 1862-1869. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.42>
- [39] Arana, P., Paiva, B., Cedena, M.T., *et al.* (2018) Prognostic Value of Antigen Expression in Multiple Myeloma: A PETHEMA/GEM Study on 1265 Patients Enrolled in Four Consecutive Clinical Trials. *Leukemia*, **32**, 971-978. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.320>
- [40] Kristiansen, G., Sammar, M. and Altevogt, P. (2004) Tumour Biological Aspects of CD24, a Mucin-Like Adhesion Molecule. *Journal of Molecular Histology*, **35**, 255-262. <https://doi.org/10.1023/B:HIJO.0000032357.16261.c5>
- [41] Gross Even-Zohar, N., Pick, M., Hofstetter, L., *et al.* (2022) CD24 Is a Prognostic Marker for Multiple Myeloma Progression and Survival. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 2913. <https://doi.org/10.3390/jcm11102913>