

Znaczenie antygenu CD200 jako czynnika prognostycznego w nowotworach hematologicznych

CD200 as a prognostic factor in hematological malignancies

Arkadiusz Macheta, Monika Podhorecka

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2b): 196–200

STRESZCZENIE

Cząsteczka CD200, znana również jako antygen OX2, należy do nadrodziny immunoglobulin, ma charakter glikoproteiny transbłonowej typu I i jest kodowana przez gen znajdujący się na chromosomie 3. Ekspresję immunoglobuliny CD200 stwierdzono na wielu typach komórek, natomiast ekspresja jej receptora CD200R ograniczona jest do komórek linii mieloidalnej. Opublikowane dotychczas badania potwierdzają, że sygnały dostarczone przez zwiążanie się CD200 z receptorem odgrywają ważną rolę w regulacji odporności przeciwnowotworowej, włączając w to hamujący wpływ na odpowiedź immunologiczną T-komórkową. Ekspresję CD200 stwierdzono na komórkach plazmatycznych u chorych na szpiczaka mnogiego i komórkach blastycznych chorych na ostrą białaczkę szpikową, istnieją także doniesienia o jej wartości rokowniczej w przebiegu tych chorób. Wzmożona ekspresja CD200 na komórkach nowotworowych jest związana ze złym rokowaniem, prawdopodobnie w wyniku immunosupresyjnego działania na układ odpornościowy gospodarza.

Słowa kluczowe: CD200, CD200R, czynnik prognostyczny, szpiczak mnogi, ostra białaczka szpikowa

ABSTRACT

CD200, an immunoglobulin superfamily membrane protein, is broadly expressed on a variety of cell types and it has structurally similar but clearly defined distribution receptor (CD200R), restricted to cells of the myeloid lineage. Results published to date confirmed that signals provided through binding CD200 to a receptor played an important role in the regulation of anti-tumor immunity, including a suppressive effect on T cell-mediated immune response. This glycoprotein was described to be expressed by plasma cells in multiple myeloma and also acute myeloid leukemia blasts, moreover it might be a useful prognostic marker in these disorders. An upregulation of CD200 is a common feature of acute myeloid leukemia or multiple myeloma and is associated with poor outcome, possibly as a result of its immunosuppressive effect on the host immune system. These suggestions about the influence of protein CD200 on regulation of anti-tumor immune response require more precise research, because relatively less is still known about the complex regulation of this process.

Keywords: CD200, CD200R, Prognostic factor, Multiple myeloma, Acute myeloid leukemia

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 7.04.2012
Zaakceptowano: 23.04.2012

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Anna Dmoszyńska

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Arkadiusz Macheta
Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 11
20-081 Lublin
tel. 0815340214
fax 0815345605
email: arek.macheta@gmail.com

Wstęp

Badania nad poszukiwaniem czynników prognostycznych mają na celu doskonalenie kryteriów rozpoczęcia leczenia oraz wyboru schematu terapeutycznego. Ocena wartości predykcyjnej poszczególnych czynników umożliwia również przewidywanie odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie, a wartość rokownic-

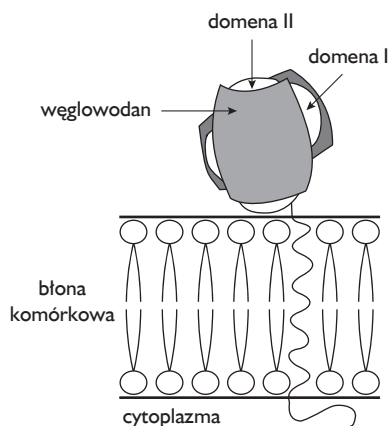
cza wskaźników określa ich wpływ na czas przeżycia wolny od progresji choroby i całkowity czas przeżycia pacjenta. W nowotworach hematologicznych istnieją wiele wskaźników, które dają możliwości prognozowania przebiegu danej choroby. Wyniki opublikowanych ostatnio badań dotyczących ekspresji antygenu błonowego CD200 w rozrostowych chorobach hema-

tologicznych wskazują na istotne diagnostyczne, a co za tym idzie, również potencjalnie prognostyczne znaczenie tej cząsteczki. Ustalenie jej roli jako czynnika prognostycznego i znaczenia klinicznego wymaga wprawdzie potwierdzenia, jednak uzyskane dotychczas wyniki oraz łatwość oceny CD200 z wykorzystaniem techniki cytometrii przepływowej stanowią podstawę do kontynuacji badań. Prezentowana praca stanowi przegląd aktualnych doniesień dotyczących ekspresji antygenu CD200 na komórkach nowotworów hematologicznych i znaczenia tej cząsteczki jako czynnika prognostycznego.

Budowa i funkcje CD200

Cząsteczka CD200, znana również jako antygen OX2, należy do nadrodziny immunoglobulin, ma charakter glikoproteiny transbłonowej typu I i jest kodowana przez gen znajdujący się na chromosomie 3 [1, 2]. CD200 zawiera dwie zewnątrzkomórkowe domeny immunoglobulinowe oraz jeden region cytoplazmatyczny, charakterystyczny dla białek pośredniczących w interakcjach międzykomórkowych [3, 4]. Jest białkiem jednokrotnie przebiegającym przez błonę komórkową, z N-końcem znajdującym się na pozakomórkowej stronie błony (Ryc.1) [5].

Ekspresję immunoglobuliny CD200 stwierdzono w wielu typach komórek (Tab. I), włączając w to m. in. komórki dendrytyczne, tymbocyty, komórki śródbłonna, komórki obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, jak też niektóre populacje komórek T i wszystkie komórki B o fenotypie CD19+, natomiast nie stwierdzono jej na komórkach NK, erytrocytach, płytkach krwi i monocytach [1, 3, 6]. Skutkiem interakcji białka CD200 z receptorem CD200R na komórkach dendrytycznych, komórkach tucznych i makrofagach jest upośledzenie reakcji immunologicznej, co przejawia się w zwiększonym wytwarzaniu



Ryc. 1. Model lokalizacji cząsteczki CD200 w błonie komórkowej

Fig. 1. Location of CD200 molecule in the cell membrane

Tabela I. Występowanie antygenu CD200 i jego receptora w błonie komórkowej różnych typów komórek

Table. I. The incidence of antigen CD200 and its receptor in the cell membrane of various cell types

Typ komórki	Antygen CD200	Receptor CD200
Tymocyty	+	-
Komórki T	+ / -	-
Aktywowane komórki T	+	-
Komórki B	+	-
Aktywowane komórki B	+ / -	-
Komórki dendrytyczne	+ / -	+
Monocyty / makrofagi	-	+
Komórki śródbłonna	+	-
Neurony	+	-
Trombocyty	-	brak danych
Erytrocyty	-	-

IL-10, zmniejszonym wytwarzaniu cytokin Th1, jak też indukcją regulatorowych limfocytów T [7]. Mimo że ekspresję CD200 stwierdza się w wielu typach komórek organizmu, najsilniejsze oddziaływanie cząsteczki z receptorem wyraża się na komórkach linii mieloidalnej oraz niektórych populacjach limfocytów T [8]. W komórkach szpikowych cząsteczka CD200 ma 2 domeny zewnątrzkomórkowe, jak też dłuższy fragment cytoplazmatyczny z kilkoma resztami tyrozynowymi, które łatwo ulegają fosforylacji [4]. Sygnały immunoregulacyjne są indukowane poprzez wiązanie się cząsteczki z receptorem [9]. CD200 w interakcji z CD200R, receptorem należącym do nadrodziny receptorów supresorowych, wyrażonym na mieloidalnej/monocytoidalnej linii komórek, hamuje m. in. T-komórkową odpowiedź immunologiczną [10]. Interakcja może nastąpić tylko wtedy, gdy komórki z ekspresją receptora są w ścisłym kontakcie z komórkami CD200-dodatnimi. W odróżnieniu od cząsteczki CD200 zawierającej 19 aminokwasów w swojej domenie cytoplazmatycznej, receptor CD200R ma 67 aminokwasów oraz zawiera reszty tyrozynowe, które mogą ulegać fosforylacji potrzebnej do dalszej transdukcji sygnału. Ligacja immunoglobuliny CD200 z receptorem CD200R hamuje sygnał do komórek szpikowych poprzez hamowanie proliferacji indukowanej przez INF-gamma i wydzielanie tlenu azotu (NO), IL-5, IL-13 i IL-6 [5], oddziałuje na sygnalizacyjne szlaki kinaz MAP, hamuje degranulację mastocytów oraz ekspresji IL-13, IL-17, czynnika martwicy nowotworów (TNF) czy interferonu alfa [11].

Ekspresja najlepiej poznanego receptora, CD200R1, jest ograniczona do prezentujących anty-

gen komórek pochodzenia mieloidalnego i niektórych populacji komórek T. Zidentyfikowano także inne trzy geny kodujące receptory rodziny CD200R, ale ich funkcja, a szczególnie zdolność do wiązania CD200, nie jest wystarczająco poznana. Coraz więcej badań wskazuje, że kompleks CD200-CD200R ma właściwości immunoregulacyjne i determinuje upośledzenie T-komórkowej odpowiedzi immunologicznej [12]. Częsteczką CD200 oddziałuje z receptorami z rodziny CD200R, a poziom jej ekspresji wywołuje różnorakie efekty immunologiczne – może powodować podatność na choroby autoimmunologiczne, bezpośrednie zahamowanie stanu zapalnego, jak też determinować odrzucenie przeszczepu [9]. Zaobserwowano, że oddziaływanie CD200 z alternatywnymi izoformami receptora na powierzchni komórek pochodzenia szpikowego nie przynosi bezpośredniego działania immunosupresyjnego [13].

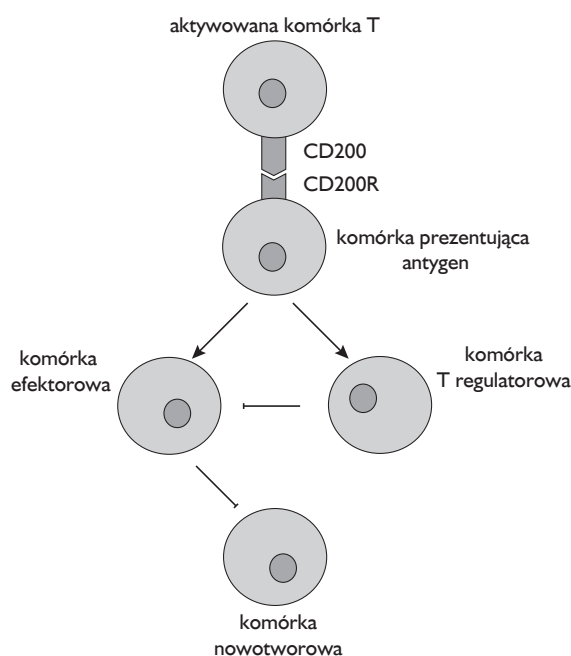
CD200 a nowotwory

Ekspresję CD200 stwierdzono w niektórych liniach komórek nowotworowych, w tym czerniaka, raka głowy i szyi, jajnika, nerki, nerwiaka płodowego, raka prostaty, piersi czy jelita grubego, neuroblastoma, szpiczaka mnogiego, przewlekłej białaczki limfocytowej czy ostrej białaczki szpikowej [5, 8]. Nadekspresja CD200 może mieć znaczenie w patogenezie guzów litych oraz nowotworów hematologicznych łącznie

z ostrą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką limfocytową, białaczką włochatokomórkową czy szpiczakiem mnogim [10, 15]. CD200 wykazuje również ekspresję w komórkach innych nowotworów z komórek B, w tym komórkach białaczki limfoblastycznej z komórek B, a także chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B i klasycznego chłoniaka Hodgkina [10]. Ostatnie badania wykazały, że ekspresja tego białka jest wspólną cechą komórek macierzystych nowotworu i jest to związane z progresją guza [15]. Jak donoszą Dorfman i wsp. [10], ekspresja częsteczki CD200 jest markerem złego rokowania u chorych na szpiczaka mnogiego oraz ostrą białaczkę szpikową i związana jest z progresją nowotworu. Regulacja odpowiedzi przeciwnowotworowej związana z ekspresją CD200 na komórkach guza nie jest do końca wyjaśniona. Supresyjne działanie szlaku sygnalizacyjnego CD200-CD200R może modulować reakcję zapalną, a tym samym stymulować odpowiedź przeciwnowotworową, jednak może także mieć odwrotny efekt poprzez stymulację wzrostu guza lub jego progresję. Wielu badaczy potwierdza, że CD200 hamuje odpowiedź antynowotworową, a zwiększona żywotność guzów wykazujących ekspresję CD200 sugeruje obecność bezpośredniego sygnału hamującego dostarczanego przez nowotwór (Ryc.2) [15].

Znaczenie prognostyczne CD200 w nowotworach hematologicznych

Istnieją doniesienia o wartości rokowniczej CD200 m. in. w szpiczaku mnogim oraz ostrej białaczce szpikowej – ekspresja antygenu na komórkach tych nowotworów odpowiadała istotnemu zmniejszeniu całkowitego czasu przeżycia pacjentów [4, 10, 15]. Ponadto ekspresja częsteczki CD200 związana jest także z progresją choroby nowotworowej, tj. przerzutów lub wznowy, i jest markerem złego rokowania w wielu nowotworach [8]. Dłuższe przeżycie bez nawrotów choroby u chorych na szpiczaka, którego komórki nie wykazywały ekspresji CD200, wykazały badania Moreaux i wsp. [12]. Autorzy przeprowadzili badania ekspresji genu kodującego glikoproteinę CD200 w komórkach nowotworowych 112 pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy w różnych stadiach choroby. Porównując uzyskane techniką mikromacierzy DNA profile ekspresji genów nowotworowych komórek wśród populacji pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim z profilami ekspresji genów normalnych komórek szpiku kostnego, normalnych plazmoblastów i normalnych komórek linii B, autorzy wykazali obecność ekspresji CD200 w komórkach szpiczakowych u 78% badanej populacji chorych. Stwierdzono także istotnie większą liczbę pacjentów z ekspresją CD200, która wykazywała obecność monoklonalnego białka zawierającego łańcuchy lek-



Ryc. 2. Model regulacji tolerancji guza zależnej od ekspresji CD200 – ligacja z receptorem CD200R na komórkach prezentujących antygen

Fig. 2. Regulation of the tumor tolerance dependent on the expression of CD200 – ligation with CD200R receptor on antigen-presenting cells

kie λ , natomiast charakterystyczna w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych była znacznie wyższa częstość występowania komórek szpiczakowych bez ekspresji omawianej glikoproteiny. W opisywanej grupie pacjentów, leczonych następnie wysokodawkową chemioterapią i po transplantacji autologicznych komórek macierzystych, wykazano, że brak ekspresji CD200 wiązał się z dłuższym okresem przeżycia w porównaniu z pacjentami z ekspresją tej cząsteczki (odpowiednio 24 i 14 miesięcy). W przeprowadzonym teście proporcjonalności Coxa dotyczącym ekspresji antygeny CD200 na komórkach szpiczakowych oraz stadium choroby w klasyfikacji ISS, Moreaux i wsp. [12] wykazali, że oba te parametry mają niezależne wartości predykcyjne dla czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby, podobnie jak w przypadku stężenia beta-2-glikoproteiny w surowicy. Dłuższy okres przeżycia wolny od nawrotów u pacjentów z brakiem ekspresji CD200 na komórkach szpiczakowych nasuwa przypuszczenie, iż może być to związane z rolą glikoproteiny CD200 w supresji T-komórkowej odpowiedzi immunologicznej i rozwoju komórek dendrytycznych zdolnych do indukcji komórek T-regulowanych. Badania powyższe jednoznacznie sugerują, że antygen CD200 wykazujący ekspresję na komórkach nowotworowych jest niezależnym czynnikiem prognostycznym, który mógłby stanowić nowy cel terapeutyczny dla pacjentów chorych na szpiczaka plazmatycznego.

Zagadnieniem ekspresji cząsteczki CD200 na komórkach nowotworowych i jej potencjalnego znaczenia jako markera rokowniczego i jako markera choroby resztkowej w szpiczaku mnogim zajmowali się także Olteanu i wsp. [14]. Poszukiwali oni zależności ekspresji CD200 na komórkach szpiczakowych z parametrami klinicznymi charakteryzującymi pacjentów. W 76 próbkach szpiku kostnego uzyskanych od 44 nowo zdiagnozowanych pacjentów i 32 z obecnością choroby resztkowej dokonano oceny ekspresji antygeny techniką czterokolorowej cytometrii przepływową z użyciem przeciwciał skierowanym przeciwko CD200 i wewnątrzcytoplazmatycznym łańcuchom lekkim. Ekspresję CD200 oceniano w komórkach plazmatycznych w oparciu o kontrolę izotypową zawierającą CD38, a za wynik pozytywny uznawano obecność ekspresji w ponad 20% populacji komórek plazmatycznych. Grupę pacjentów stanowili chorzy, wśród których było 49 mężczyzn i 27 kobiet, ze średnią wieku 64–65 lat w momencie rozpoznania choroby (od 35 do 87 lat), w różnych jej stadiach. Ekspresję CD200 wykazano u 61,8% pacjentów, stwierdzono również, że istotnie wyższa częstość występowania CD200 dotyczyła pacjentów powyżej 65. roku życia. Odnotowano także istotnie niższy poziom dehydrogenazy mleczanowej oraz hemoglobiny, w porównaniu z grupą pacjentów bez ekspresji CD200, nato-

miast mediana odsetka komórek szpiczakowych była podobna w obu grupach. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ekspresji łańcuchów lekkich, stężenia beta-2-mikroglobuliny, albuminy, białka C-reaktywnego czy ekspresji innych markerów immunofenotypowych, a także w przypadku nieprawidłowości cytogenetycznych zdefiniowanych jako prognostyczne w szpiczaku mnogim. Badania Olteanu i wsp. [14] potwierdzają brak ekspresji antygeny CD200 w prawidłowych plazmocytach. Analizując uzyskane wyniki badań, dowiedziono, że mediana okresu przeżycia bez nawrotów choroby pacjentów leczonych wysokodawkową chemioterapią, a następnie poddanych autotransplantacji, była znacznie niższa u pacjentów z obecnością ekspresji CD200 (15 miesięcy w porównaniu z 37 miesiącami u chorych bez ekspresji CD200). Wykonany test Coxa, podobnie jak w badaniach Moreauxa i wsp. [12], wykazał, że cząsteczkę CD200 należy uznać za niezależny czynnik prognostyczny. Z uwagi na wysoki odsetek chorych na szpiczaka mnogiego z ekspresją CD200, powtarzalność oznaczeń i stabilność badanej cząsteczki na nowotworowych komórkach plazmatycznych (nawet po leczeniu chemioterapią) oraz brak badanego białka w normalnych plazmocytach cząsteczka CD200 może mieć istotne znaczenie jako marker w ocenie choroby resztkowej, wraz z innymi kombinacjami przeciwciał. Dłuższy okres przeżycia bez nawrotów choroby pacjentów bez ekspresji CD200 potwierdza wnioski z poprzednich badań Moreaux i wsp. [10], podczas gdy nowe obserwacje Olteanu i wsp. to korelacja ekspresji cząsteczki CD200 z wiekiem ≥ 65 lat, niskim stężeniem LDH i hemoglobiny w badanej populacji chorych na szpiczaka [14].

Istnieją badania, w których wskazuje się na wartość prognostyczną CD200 u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML), gdzie zwiększenie ekspresji tej powierzchniowej immunoglobuliny związane było ze złym rokowaniem oraz krótszym czasem całkowitego przeżycia. Tonks i wsp. [2] badali ekspresję genu CD200 w próbkach uzyskanych od 184 pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową. U około 43% pacjentów stwierdzono ekspresję CD200 na komórkach białaczkowych i zauważono wysoką korelację z aberracjami dotyczącymi *core binding factor* oraz brak zależności z wiekiem pacjentów w momencie rozpoznania choroby, wartością leukocytozy czy z płcią. Badano także korelację poziomu ekspresji CD200 z podtypem białaczki – u pacjentów z wysokim odsetkiem komórek CD200-dodatnich w białaczce z obecną mutacją t(8;21) nadekspresja CD200 była 1,8-krotnie większa w porównaniu z pacjentami z białaczką typu M2 (wg klasyfikacji FAB) bez nieprawidłowości cytogenetycznych. Natomiast u pacjentów z inv(16), nadekspresja CD200 była wyższa w porównaniu z grupą chorych bez inv(16). Test regresji Coxa

pokazał, uwzględniając typ białaczki, że poziom ekspresji CD200 był istotnie powiązany z gorszym całkowitym przeżyciem. Dane te sugerują, że CD200 może mieć niezależną wartość prognostyczną w ostrej białaczce szpikowej. Coles i wsp. [11] przeprowadzili badania, celem których było określenie, czy nadekspresja CD200 w komórkach AML wpływa na odpowiedź przeciwnowotworową zależną od komórek NK. Uzyskane wyniki wykazały, że u pacjentów z wysoką ekspresją CD200 stopień aktywacji komórek NK był mniejszy o 50% w porównaniu z pacjentami z niską ekspresją tej cząsteczki. Znacznie zmniejszona była także ekspresja receptora NK na komórkach białaczkowych. W celu oceny, czy obecność CD200 miała bezpośredni wpływ na aktywność komórek NK, zbadano wpływ ekotopowej ekspresji cząsteczki, co wykazało, że zarówno aktywność cytolityczna, jak i wydzielanie INF-gamma, były znacząco zredukowane w białaczkowych komórkach o silnej ekspresji CD200 oraz że charakteryzowały się one większą przeżywalnością w porównaniu z komórkami nie wykazującymi lub o słabej ekspresji badanej immunoglobuliny. Wykazano także, że poprzez zablokowanie CD200 znaczny odsetek komórek NK odzyskiwał aktywność cytotoksyczną. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że cząsteczka CD200 bezpośrednio hamuje aktywność komórek NK u pacjentów z AML, a przez to może przyczynić się do zwiększenia częstości występowania nawrotów choroby u pacjentów z wysoką ekspresją CD200 na komórkach białaczkowych.

Podsumowanie

Mechanizm, dzięki któremu cząsteczka CD200 poprzez interakcję z receptorem CD200R wpływa na indukcję hamowania odporności komórkowej, sugeruje jej ważną rolę w sprawowaniu nadzoru immunologicznego. Ekspresja glikoproteiny CD200 na komórkach nowotworowych koreluje z czasem przeżycia chorych na ostrą białaczkę szpikową oraz szpiczaka mnogiego, przez co cząsteczka ta wydaje się być obiecującym oraz godnym zainteresowania markerem o potencjalnym znaczeniu prognostycznym. Dalsze badania nad charakterem i mechanizmem interakcji CD200-CD200R stworzą być może podstawę do uznania antygenu CD200 jako niezależnego markera rokowniczego u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Piśmiennictwo

1. Dorfman DM, Shahsafaei A. CD200 (OX-2 Membrane Glycoprotein) Expression in B Cell-Derived Neoplasms. *Am J Clin Pathol*, 2010; 134: 726-733.
2. Tonks A, Hills R, White P, Rosie B, Mills KI, Burnett AK, Darley RL. CD200 as a prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2007; 21: 566-568.
3. Barclay AN, Wright GJ, Brooke G, Brown MH. CD200 and

- membrane protein interactions in the control of myeloid cells. *Trends in Immunology*, 2002; 23: 285-90.
4. Letarte M, Voulgaraki D, Hatherley D, Foster-Cuevas M, Saunders NJ, Barclay AN. Analysis of leukocyte membrane protein interactions using protein microarrays. *BMC Biochemistry*, 2005; 6: 2.
5. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology <http://atlasgeneticsoncology.org/>
6. Palumbo GA, Parrinello N, Fargionea G, Cardillo K, Chiarenza A, Berretta S, i wsp. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*, 2009; 33: 1212-1216.
7. Kretz-Rommel A, Qin F, Dakappagari N, Cofell R, Faas SJ, Bowdish KS. Blockade of CD200 in the Presence or Absence of Antibody Effector Function: Implications for Anti-CD200 Therapy. *J Immunol*, 2008; 180: 699-705.
8. Kawasaki BT, Farrar WL. Cancer stem cells, CD200 and immunoevasion. *Trends in Immunology*, 2008; 29: 10.
9. Chen Z, Ma X, Zhang J, Hu J, Gorczynski R. Alternative splicing of CD200 is regulated by an exoncic splicing enhancer and SF2/ASF. *Nucleic Acids Research*, 2010; 38, 19: 6684-6696.
10. Dorfman DM, Shahsafaei A. CD200 (OX-2 Membrane Glycoprotein) is Expressed by Follicular T Helper Cells and in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2011; 35: 1.
11. Coles SJ, Wang ECY, Man S, Hills RK, Burnett AK, Tonks A, Darley RL. CD200 expression suppresses natural killer cell function and directly inhibits patient anti-tumor response in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2011; 25: 792-799.
12. Moreaux J, Hose D, Reme T, Jourdan E, Hundemer M, Legouffe E, i wsp. CD200 is a new prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*, 2006; 108: 4194-7.
13. Gorczynski R, Khatri I, Lee L, Boudakov I. An Interaction between CD200 and Monoclonal Antibody Agonists to CD200R2 in Development of Dendritic Cells That Preferentially Induce Populations of CD4+CD25+ T Regulatory Cells. *J Immunol*, 2008; 180: 5946-5955.
14. Olteanu H, Harrington AM, Hari P, Kroft SH. CD200 expression in plasma cell myeloma. *British Journal of Haematology*, 2011; 153: 402-416.
15. Clark MJ, Gagnon J, Williams AF, Barclay AN. MRC OX-2 antigen: a lymphoid/neuronal membrane glycoprotein with a structure like a single immunoglobulin light chain. *The EMBO Journal*, 1985; 1: 113-118.
16. Rygiel TP, Meyaard L. CD200R signaling in tumor tolerance and inflammation: A tricky balance. *Current Opinion in Immunology*, 2012; 24: 1-6.