

CD45 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias linfoides caninas: comparación de su expresión en linfomas de células B, leucemias linfocíticas crónicas B y linfocitos normales.

DOMINGO ROA V. TEJADA ROA A. SANJUAN NUÑEZ L. RODRÍGUEZ FANDIÑO A.

ATYPIA, ONCOLOGÍA VETERINARIA Y EXPERIMENTAL

Resumen del Trabajo

CD45 es una glicoproteína de membrana de gran tamaño expresada en todas las células nucleadas del sistema inmunitario y en diversos tipos de neoplasias linfoides. Esta molécula desempeña un papel clave como marcador diagnóstico y pronóstico, ya que resulta fundamental para la inmunofenotipificación de las neoplasias linfoides, permitiendo diferenciar subpoblaciones celulares y establecer el origen linfocitario de los procesos neoplásicos.

El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en la expresión de CD45 en neoplasias de células B, específicamente linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), en comparación con linfocitos B y T normales presentes en las mismas muestras.

Se analizaron, mediante citometría de flujo, 67 perros diagnosticados con DLBCL o B-CLL, utilizando el siguiente panel de anticuerpos: CD45/CD21/CD3/CD5/CD4/CD8/MHCII/Ki67. De estos, 57 (85 %) fueron clasificados como DLBCL (CD45+/CD21-/CD3-/CD5-/CD4-/CD8-) y 7 (15 %) como B-CLL.

La media de expresión de CD45 fue de 30 626,96 RFUs (rango: 4 548,13–57 581,35) en DLBCL y de 18 319,68 RFUs (rango: 5 288,87–28 453,36) en B-CLL. En linfocitos normales, la media fue de 53 543 RFUs (rango: 8 673,60–156 480,15) en linfocitos T y de 19 467,32 RFUs (rango: 2 973,76–53 495,54) en linfocitos B. Se hallaron diferencias significativas entre DLBCL y B-CLL ($p < 0,05$) y entre DLBCL y linfocitos normales ($p < 0,05$), pero no entre B-CLL y linfocitos B ($p = 0,959$).

Estos resultados destacan el valor de CD45 como herramienta diagnóstica y su potencial como marcador pronóstico en neoplasias linfoides caninas.

Introducción

CD45, también conocido como antígeno común leucocitario (LCA), es una glicoproteína transmembrana de elevado peso molecular expresada de manera ubicua en todas las células nucleadas de origen hematopoyético, excepto en los eritrocitos y plaquetas. Esta molécula desempeña un papel fundamental en la activación, maduración y regulación de las células del sistema inmunitario, al actuar como una fosfatasa tirosina que modula diversas cascadas de señalización intracelular, especialmente aquellas relacionadas con los receptores de antígenos de linfocitos B y T1.

En condiciones fisiológicas, el nivel de expresión de CD45 varía según el tipo y el estado de activación de las células inmunitarias. Por ejemplo, los linfocitos T suelen expresar niveles más altos de CD45 que los linfocitos B, y sus diferentes isoformas permiten distinguir entre células naïve, de memoria o activadas. Esta heterogeneidad en la expresión se convierte en una herramienta clave para caracterizar las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo2.

En el contexto oncológico, CD45 adquiere una relevancia diagnóstica y pronóstica importante. La pérdida,

disminución o expresión aberrante de CD45 puede ser indicativa de procesos neoplásicos linfoides, ya que muchas neoplasias hematológicas alteran su perfil de expresión. En medicina veterinaria, especialmente en perros, la caracterización inmunofenotípica mediante paneles de anticuerpos que incluyen CD45 es esencial para diferenciar entre linfomas de células grandes, leucemias linfocíticas crónicas y linfocitos normales presentes en las muestras3,4. No obstante, la información disponible sobre las diferencias cuantitativas de expresión de CD45 entre estos procesos sigue siendo limitada, por lo que estudios como el presente son necesarios para aportar datos que contribuyan a una mejor comprensión de su papel biológico y su valor clínico.

Objetivo

Evaluar las diferencias en la expresión de CD45 en neoplasias de células B, específicamente linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), en comparación con linfocitos normales (B y T) presentes en las mismas muestras.

Materiales y Métodos

Se analizaron mediante citometría de flujo un total de 67 perros diagnosticados con DLBCL o B-CLL, utilizando el siguiente panel de anticuerpos: CD45/CD21/CD3/CD5/CD4/CD8/MHCII/Ki67.

De estos, 57 perros (57/67; 85 %) fueron clasificados como DLBCL (CD45+/CD21-/CD3-/CD5-/CD4-/CD8-) y 7 (7/67; 15 %) como B-CLL.

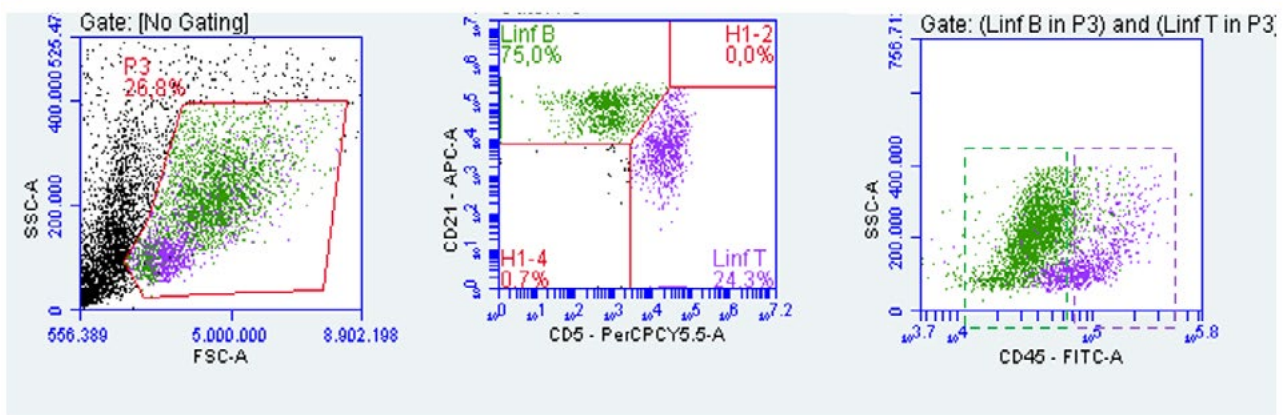
Resultados

La media de expresión de CD45 fue de 30 626,96 RFUs (rango: 4 548,13–57 581,35) para DLBCL y de 18 319,68 RFUs (rango: 5 288,87–28 453,36) para B-CLL.

En linfocitos normales, la media de expresión de CD45 fue de 53 543 RFUs (rango: 8 673,60–156 480,15) en linfocitos T y de 19 467,32 RFUs (rango: 2 973,76–53 495,54) en linfocitos B.

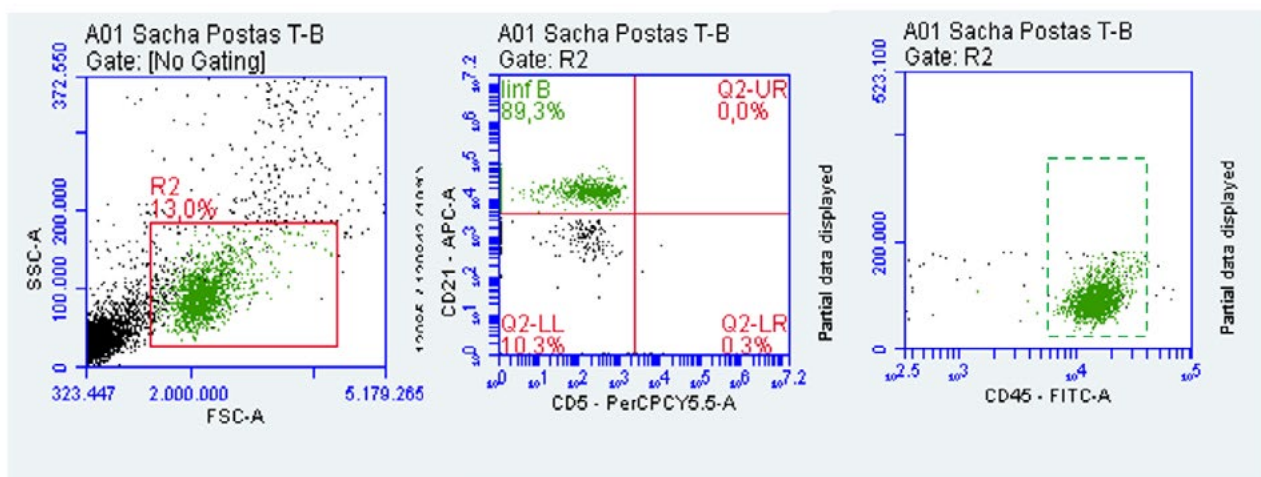
Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de expresión de CD45 entre DLBCL y B-CLL ($p < 0,05$). Asimismo, se encontraron diferencias significativas entre las células DLBCL y los linfocitos T o B normales ($p < 0,05$). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los linfocitos B normales y las células de B-CLL, lo que sugiere un patrón de expresión similar ($p = 0,959$).

Ejemplo de evaluación de expresión de CD45 en DLBCL



Ejemplo de evaluación de expresión de CD45 en DLB

Ejemplo de evaluación de expresión de CD45 en B-CLL



Ejemplo de evaluación de expresión de CD45 en B-CLL

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio confirman que la expresión de CD45 varía significativamente entre linfocitos normales y células neoplásicas de origen B, y que esta variación puede tener implicaciones diagnósticas relevantes. En particular, las células de DLBCL presentaron niveles intermedios de expresión de CD45, significativamente inferiores a los observados en linfocitos T normales y superiores a los de linfocitos B normales y células de B-CLL. Esta disminución relativa de la expresión podría reflejar una pérdida parcial de la diferenciación linfoide y una alteración en la señalización intracelular, procesos comunes en neoplasias de alto grado.

Por otro lado, las células de B-CLL mostraron niveles de expresión de CD45 similares a los linfocitos B normales. Esta observación respalda la hipótesis de que, al tratarse de una neoplasia de curso crónico y bajo grado de agresividad, las células mantienen un fenotipo más cercano a su contraparte normal, tanto en morfología como en marcadores de superficie. La ausencia de diferencias significativas entre B-CLL y linfocitos B normales sugiere que el uso aislado de CD45 como marcador diagnóstico podría ser insuficiente para diferenciar estas poblaciones, y que es necesario utilizarlo en combinación con otros marcadores (como CD21, CD5 y Ki67) para lograr una correcta clasificación.

La marcada diferencia entre la alta expresión de CD45 en linfocitos T y la más baja en linfocitos B, tanto normales como neoplásicos, también refuerza la utilidad de este marcador para distinguir linajes celulares en estudios de citometría de flujo. Además, la expresión reducida en DLBCL podría tener implicaciones pronósticas, dado que una menor expresión de CD45 se ha asociado en estudios humanos con mayor grado de malignidad, resistencia al tratamiento y peor pronóstico⁵. Si estos hallazgos se confirman en poblaciones más amplias de perros, CD45 podría incorporarse no solo como un marcador diagnóstico, sino también como un potencial indicador pronóstico o incluso como un posible blanco terapéutico.

Conclusión

En conjunto, estos resultados aportan evidencia sobre el valor de CD45 como marcador en el estudio de neoplasias linfoides caninas y abren la puerta a futuras investigaciones centradas en correlacionar su nivel de expresión con el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica de estos tumores.

REFERENCIAS

1. DAHLKE MH, LARSEN SR, RASKO JE, SCHLITT HJ. *The biology of CD45 and its use as a therapeutic target*. *Leuk Lymphoma*. 2004 Feb;45(2):229-36. doi: 10.1080/1042819031000151932. PMID: 15101706.
2. FOGLE JE, TARIGO JL, THALHEIM L, WILLIAMS LE, ENGLISH LB, SUTER SE. *CD45+ and CD45- lymphocyte populations identified by flow cytometry from dogs with lymphoma exhibit similar morphology and the same clonal (B cell or T cell) lineage*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2015 Dec 15;168(3-4):242-8. doi: 10.1016/j.vetimm.2015.10.004. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26553299.
3. BAE H, KIM SK, YU D. *Comparative analysis of the aberrant immunophenotype and clinical characteristics in dogs with lymphoma: a study of 27 cases*. *Front Vet Sci*. 2023 Oct 16;10:1254458. doi: 10.3389/fvets.2023.1254458. PMID: 37908841; PMCID: PMC10613669.
4. COMAZZI S, GELAIN ME. *Use of flow cytometric immunophenotyping to refine the cytological diagnosis of canine lymphoma*. *Vet J*. 2011 May;188(2):149-55. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.03.011. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20413335.
5. NAKANO A, HARADA T, MORIKAWA S, KATO Y. *Expression of leukocyte common antigen (CD45) on various human leukemia/lymphoma cell lines*. *Acta Pathol Jpn*. 1990 Feb;40(2):107-15. doi: 10.1111/j.1440-1827.1990.tb01549.x. PMID: 2140233