

CURSUL 3

**MARKERI IHC UTILIZAȚI IN
CERCETARE SI ÎN DIAGNOSTICUL
HISTOPATOLOGIC**

Dacă la început markerii imunohistochimici au fost utilizați numai în cercetarea fundamentală, în ultimii 20-25 de ani metodele imunohistochimice au fost acceptate ca **parte integrantă a diagnosticului histopatologic**. Datorită acestor metode a devenit posibilă identificarea numeroșilor constituenți celulari și tisulari, cu importanță deosebită în **diagnosticul tumorilor** și al altor procese patologice.

Cu ajutorul anticorpilor mono- și policlonali se pot identifica:

- unele proteinele structurale din celule,
- proteinele reglatoare ale ciclului celular,
- oncoproteinele,
- substanțele din matricea intercelulară,
- antigenele virale și microbiene,
- enzime,
- hormoni,
- receptori celulari, etc.

ANTIGENE CELULARE

În diagnosticul histopatologic pozitiv și diferențial al tumorilor, **proteinele structurale** sunt cele mai des examinate, pentru ca ele sunt legate de filamentele intermediare ale citoscheletului celular, și par să fie specifice unui anumit tip de celule sau țesut.

Există cinci tipuri de proteine filamentare:

1. **citokeratine prezente** în celulele epiteliale,
2. **vimentina** în celulele de origine mezenchimală,
3. **desmina** în fibrele musculare netede și striate,
4. **proteina fibrilară acidă** în astrocite (GFAP) și
5. **proteina neurofilamentară** în celulele nervoase.

În afara proteinelor filamentare există numeroase alte antigene (markeri), care pot fi identificate cu anticorpi specifici, ca **proteine membranare, citoplasmatică și nucleare, produși de secreție și receptori celulari**. Evidențierea acestora are de asemenea importanță diagnostică sau prognostică în procesele neoplazice.

Expresia antigenelor celulare, enumerate mai sus, este rezultatul **diferențierii morfofuncționale** a unei celule normale sau tumorale.

În continuare analizăm principalele antigene (markerii) care caracterizează diferitele tipuri de celule normale și tumorale din organismul uman.

MARKERI EPITELIALI

Se cunosc numeroase antigene (markeri) care se pot identifica cu anticorpi specifici în **celulele epiteliale normale** sau **tumorale**. Dintre acestea cele mai importante sunt:

1. CITOKERATINELE - sunt markerii epiteliali cei mai importanți și cel mai des folosiți. Ele formează filamentele intermediare ale celulelor epiteliale și sunt reprezentate de **20 de tipuri de polipeptide**.

În funcție de natura și greutatea lor moleculară citokeratinele sunt de două tipuri:

- ***citokeratine bazice***, cu greutate moleculară între 52-67 kD, notate cu numerele de la 1 la 8;
- ***citokeratine acide***, cu greutate moleculară (g.m) între 36-64 kD, notate de la 9 la 20;

Citokeratinele cu greutate **moleculară mică** (CK7 și CK8 bazice, CK17, CK18, CK19 și CK20 acide) sunt exprimate de majoritatea tumorilor epiteliale. Epiteliile simple (hepatocite, celulele epiteliale ale tubilor renali, cel. acinilor pancreatici, glandelor endocrine, etc) exprimă citokeratinele 8 și 18, în unele epiteliile simple se mai găsește și tipul 7 (căi biliare și caile genitale feminine), tipul 19 și respectiv tipul 20 (tub digestiv) și tipul 18 stratul superficial al uroteliului.

În epiteliile pavimentoase stratificate expresia lor este diferită în funcție de straturile și de caracterul cheratinizat sau necheratinizat al epitelului. Epiteliile complexe (căi respiratorii, glandă mamară, căi urinare, mezotelii etc) exprimă o combinație de citokeratine.

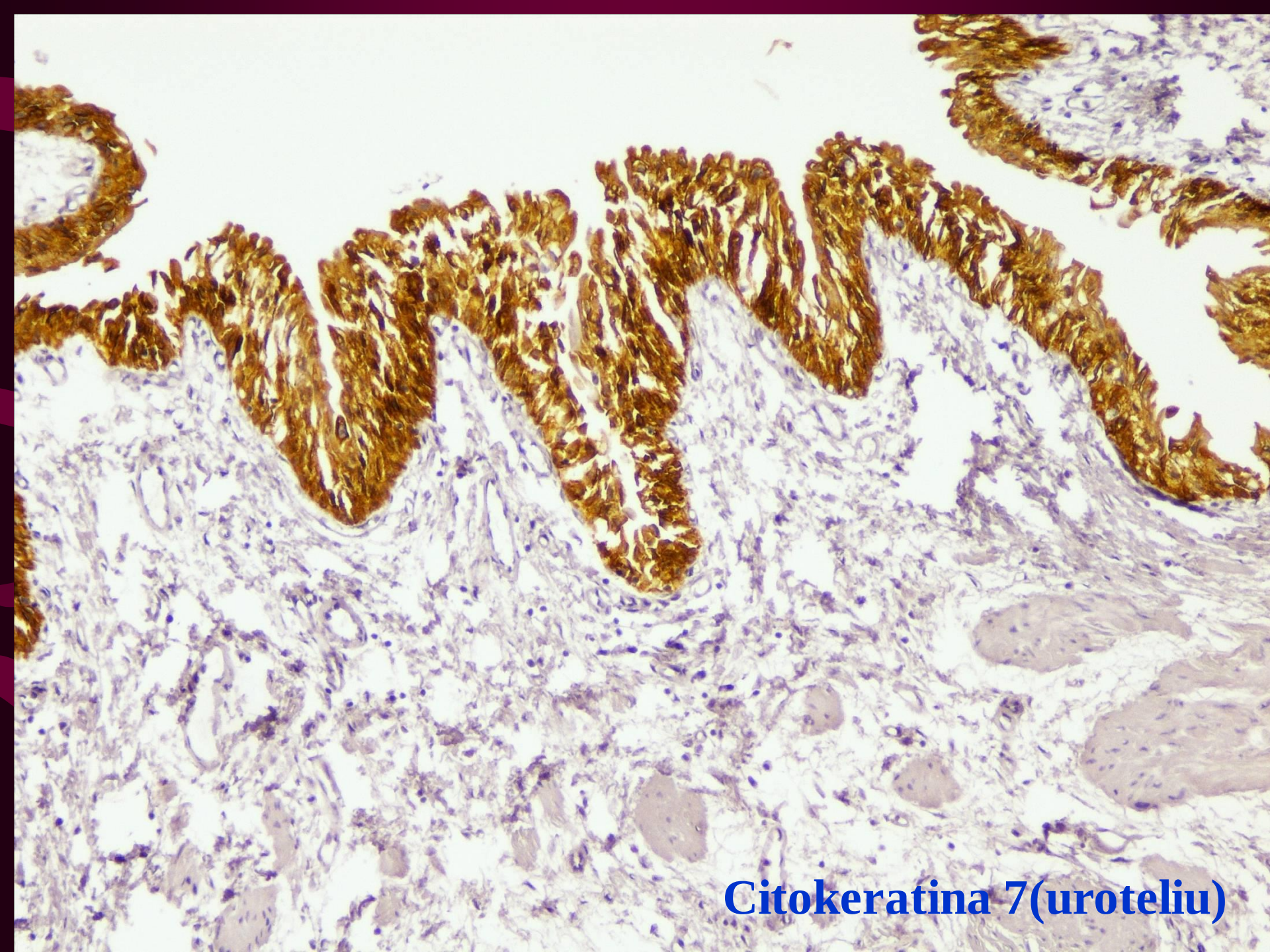
Principalele tipuri și subtipuri de citokeratine sunt:

Citokeratina 6 (g.m. 56 kd) este prezentă în foliculii piloși și celulele suprabazale ale epitelilor stratificate. Este exprimată în **aproximativ 75% din carcinoamelor epidermoide** ale capului și gâtului, expresia însă este dependentă de gradul de diferențiere a tumorii.

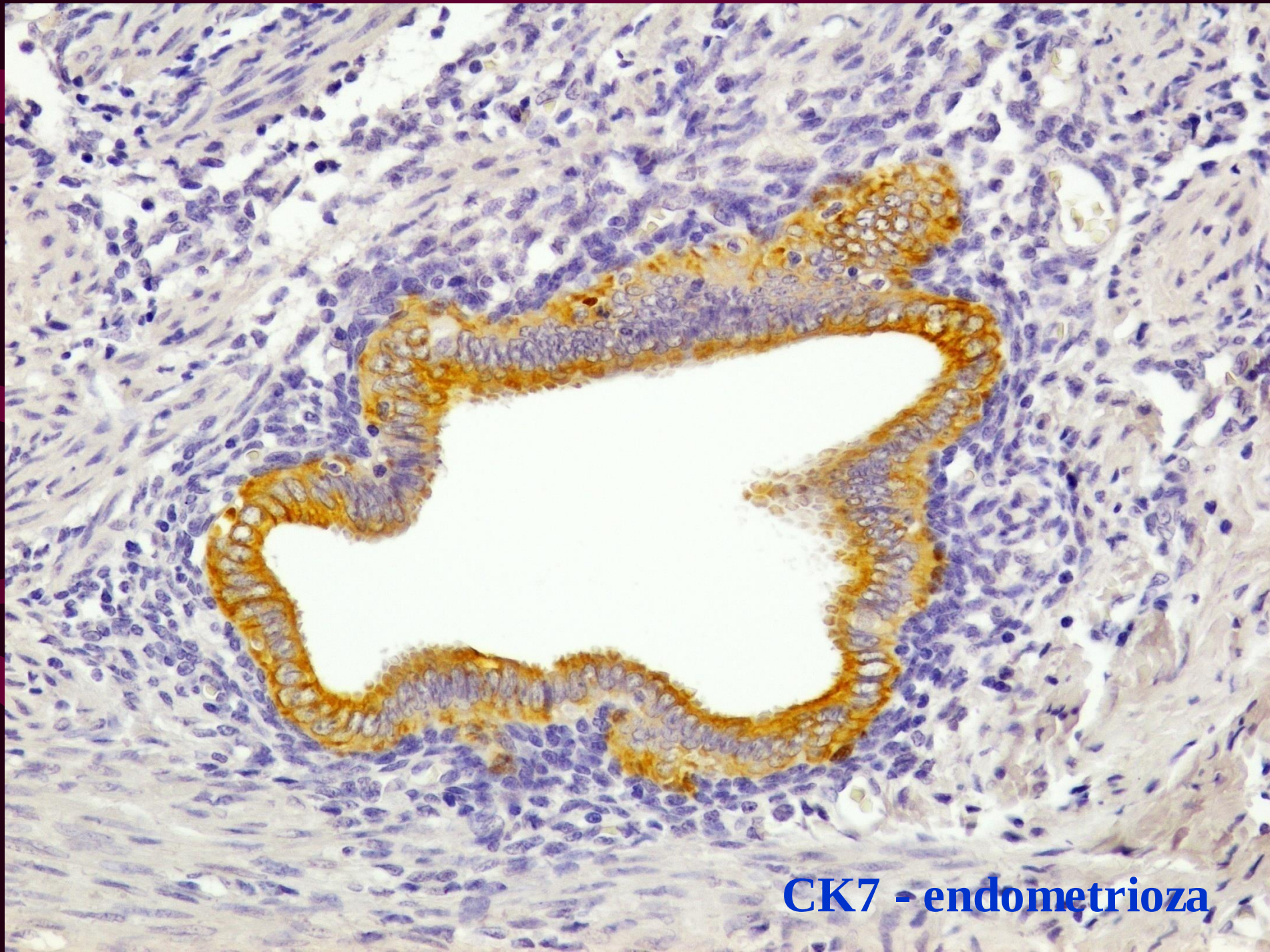
Citokeratina 7 (g.m. 54 kd) poate fi identificată în mai multe epitelii, inclusiv cele ductale și glandulare, precum și epiteliul tranzițional. Anticorpul anti-citokeratină 7 nu reacționează cu epiteliul scuamos. CK7 este pozitivă în plămân, sân, ducte biliare, uroteliu, rinichi, mezotelii. Este negativă în: epiteliul gastrointestinal, hepatocite, epitelii scuamoase cu keratinizare,

Citokeratina 8 (g.m. 51,5 kd) este prezentă aproape în toate epiteliile, cu excepția celui pavimentos keratinizat. Este exprimată de majoritatea carcinoamelor, dar reacția este negativă în carcinomul epidermoid cheratinizat.

Citokeratina 10 (g.m. 56,5kd) se poate evidenția în straturile suprabazale ale epitelilor stratificate keratinizate și nekeratinizate și în ariile bine diferențiate ale carcinomului epidermoid, precum și în carcinomul ductal mamar.



Citokeratina 7(uroteliu)



CK7 - endometrioza

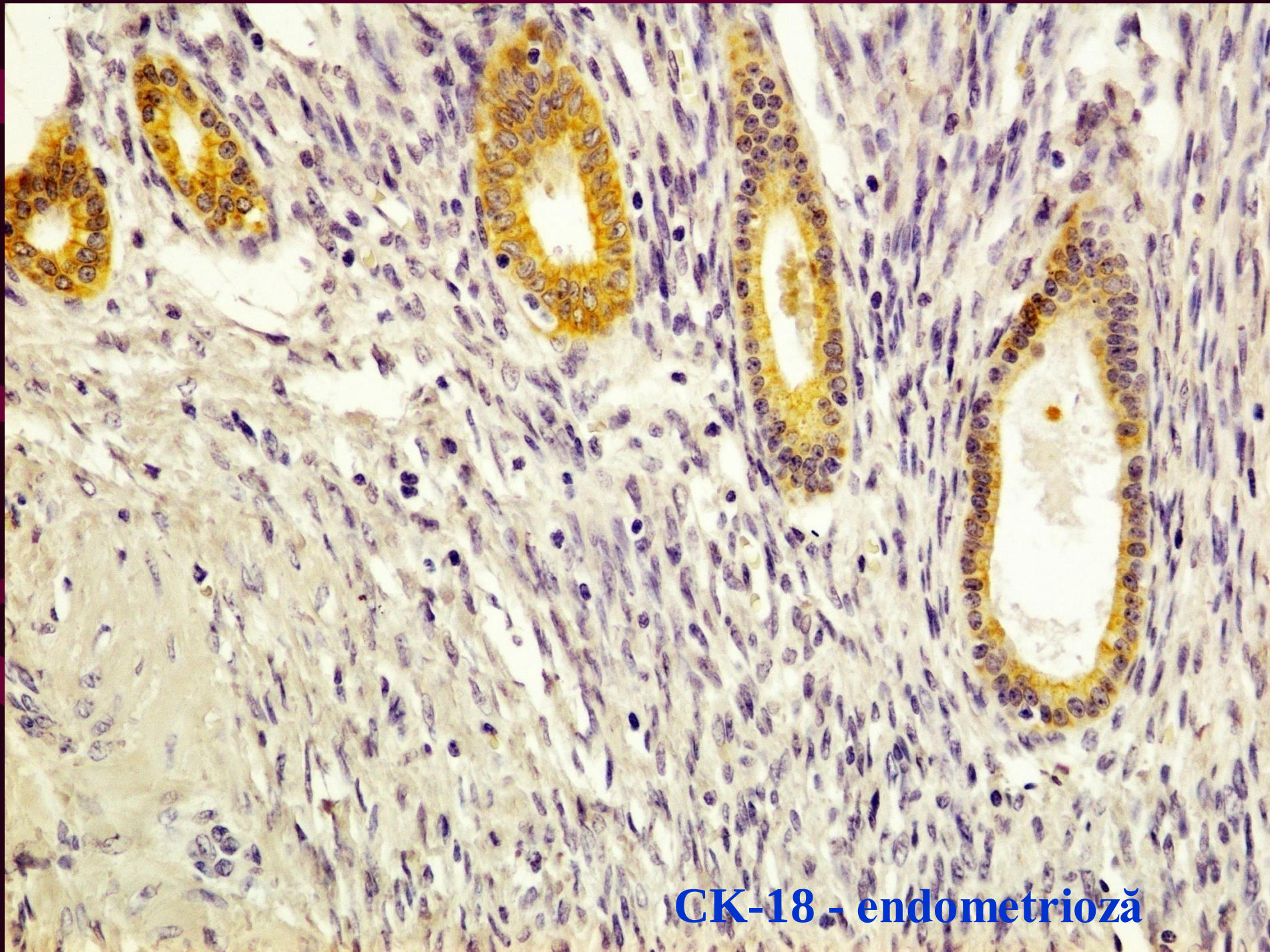
Citokeratina 14 (g.m. 50 kd) Citokeratină 14 și 15 se găsește în epiteliul pavimentos stratificat, respectiv în carcinoamele de origine pavimentoasă dar si in alte tipuri de carcinoame.

Citokeratina 16 (g.m. 48 kd). Expresia citokeratinelor 16 și 6 sunt caracteristice celulelor epiteliale pavimentoase cu un turnover rapid; de exemplu în cursul vindecării plăgilor, în psoriazis și în anumite carcinoame.

Citokeratina 17 (g.m. 46 kd) se poate evidenția în stratul bazal al epiteliilor complexe (de ex. epiteliul respirator), în celulele mioepiteliale din glandele salivare și sudoripare, respectiv în carcinomul epidermoid al plămânului, colului uterin și cavității bucale.

Citokeratina 18 (g.m. 45 kd) este exprimată în epiteliile ductale și glandulare, dar lipsește din celulele epitelului pavimentos keratinizat. Se poate evidenția în tumorile epiteliale benigne și maligne ale epitelului cilindric și glandular, respectiv **carcinomul bazocelular**, dar lipsește din carcinomul epidermoid cheratinizat.

Citokeratina 19 (g.m. 40 kd) este prezentă în epiteliile ductale și glandulare, epitelul pavimentos necheratinizat, foliculii piloși și în celulele stratului bazal al epidermului, precum și în tumorile benigne și maligne ale acestor epiteli.

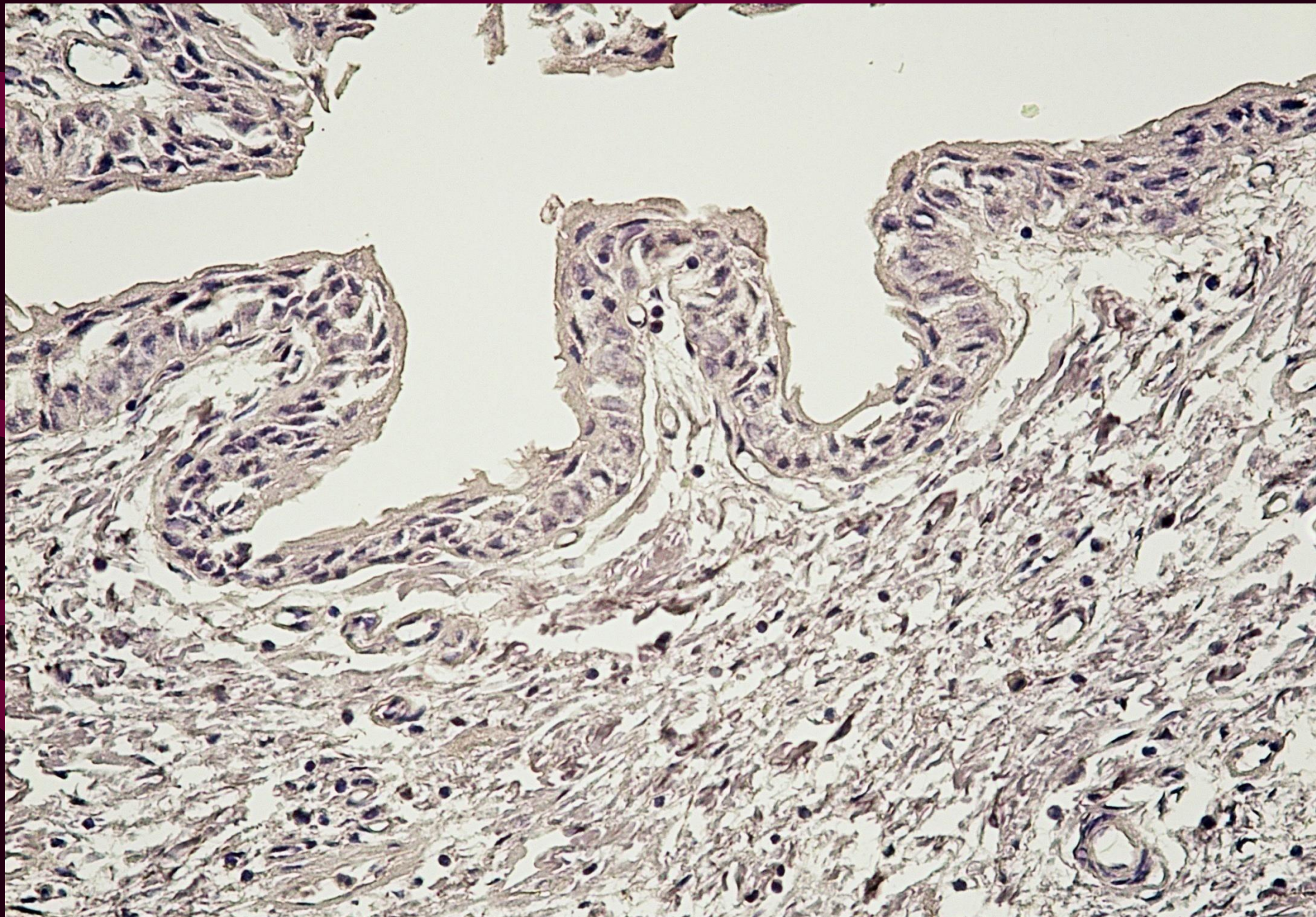


CK-18 - endometrioză

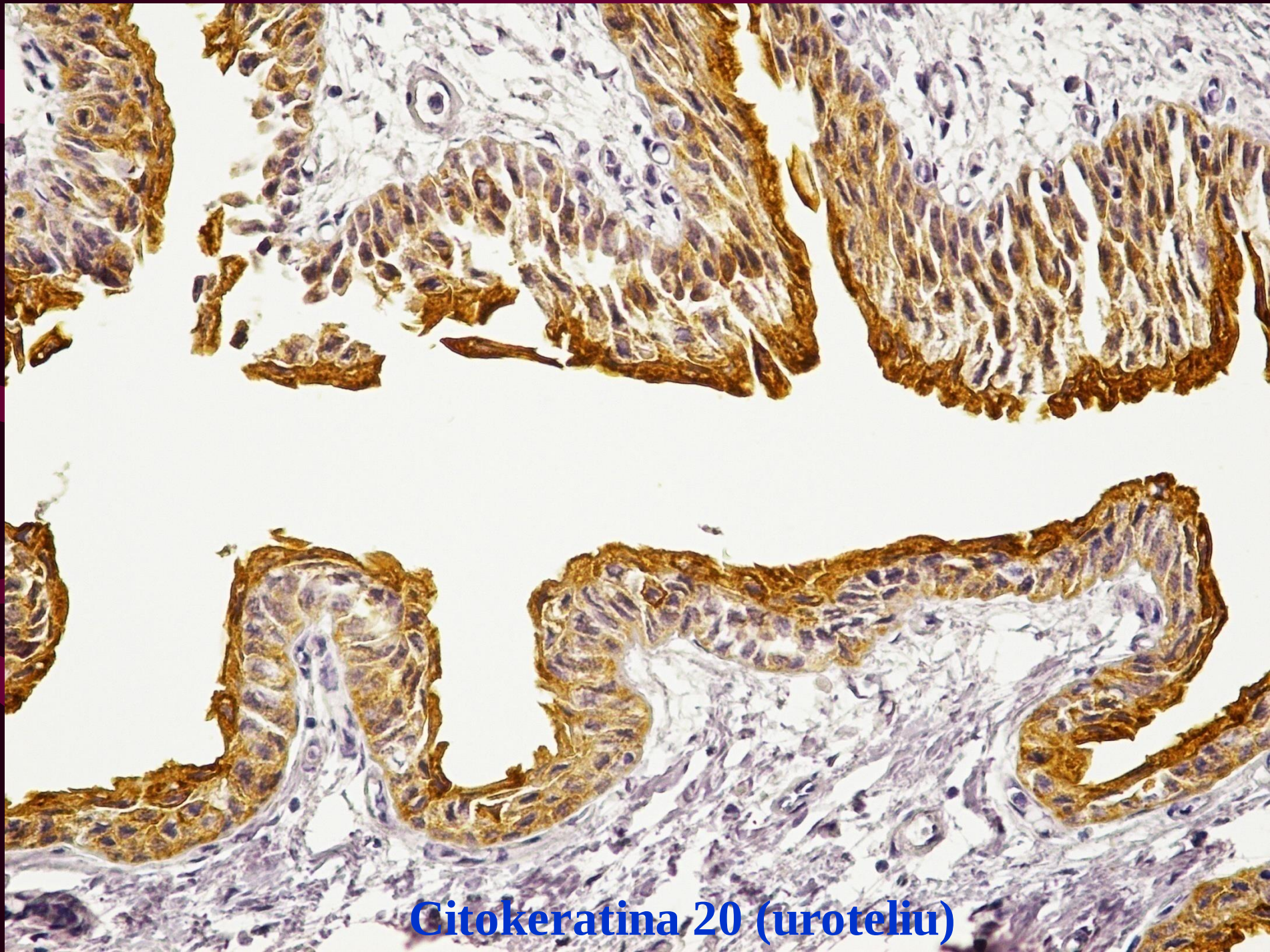
Citokeratina 20 (g.m. 46 kd) este pozitivă în epiteliul intestinal, celule gastrice foveolare, celule uroteliale “în umbrela”, celule Merkel. Este prezentă în adenocarcinoamele tubului digestiv, ale colecistului și pancreasului, în tumorile mucinoase ale ovarului, în carcinomul tranzițional și carcinomul cu celule Merkel. Nu se evidențiază în carcinoamele epidermoide, adenocarcinoamele mamare, pulmonare și endometriale, în tumorile ovariene nemucinoase și carcinomul microcelular pulmonar.

Citokeratinele AE1 și AE3 sunt o combinație a mai multor tipuri de citokeratine. Anticorpii AE1-AE3 sunt markeri puternici ai epidermului, epiteliilor stratificate necheratinizate, epiteliului digestiv, uroteliului, mezoteliului, ai epiteliului canalelor excretoare glandulare, ai epiteliului glandei mamare. Acești anticorpi nu marchează hepatocitele, celulele acinoase ale glandelor salivare și pancreasului și epiteliul tubilor renali.

Pan-citokeratina este o combinație a tipurilor 5, 6, 8 și 18. Identifică toate epiteliile și toate tumorile epiteliale. Se utilizează pentru diagnosticul diferențial al tumorilor anaplazice.



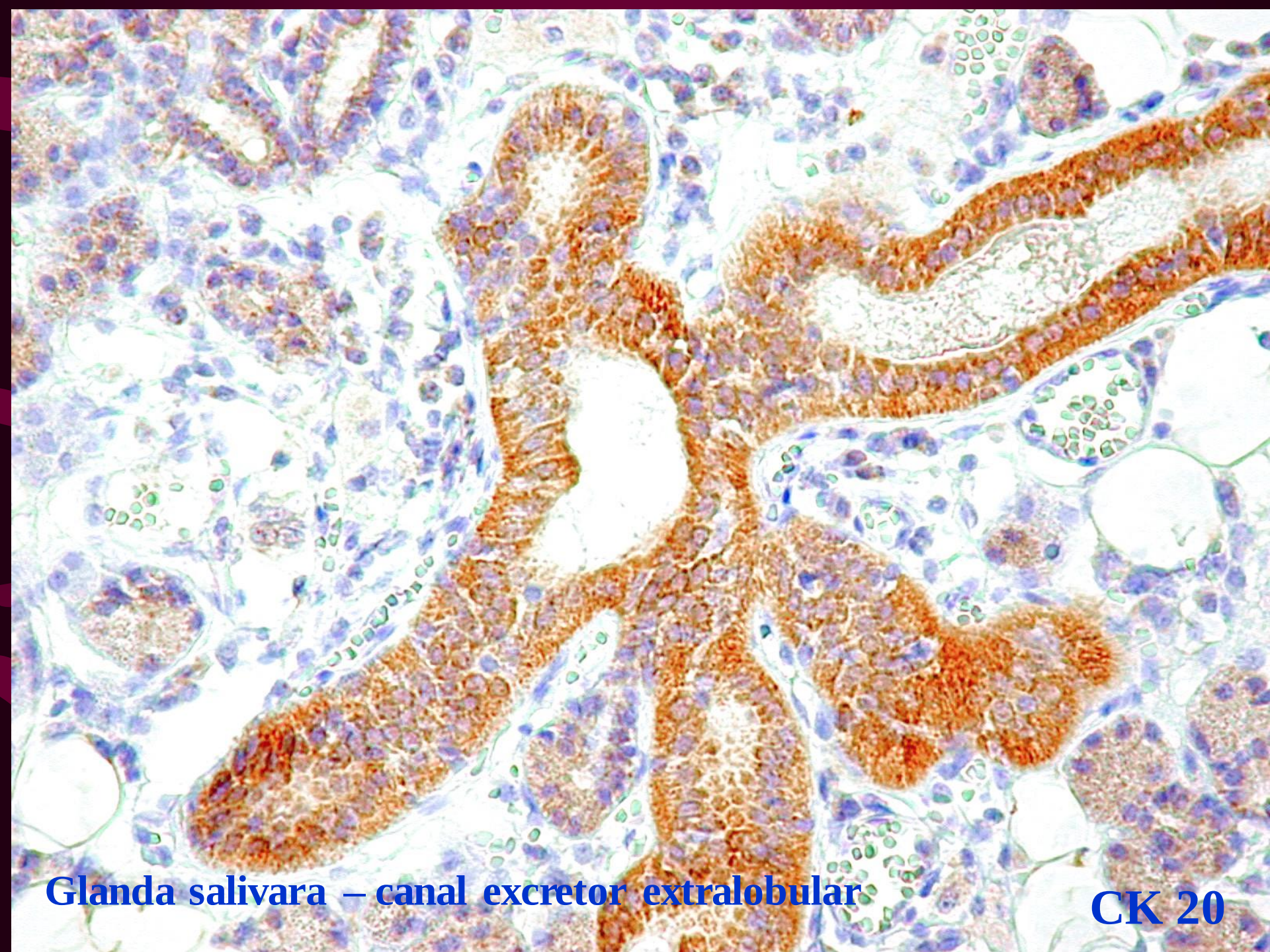
Citokeratina 18 (uroteliu)



Citokeratina 20 (uroteliu)

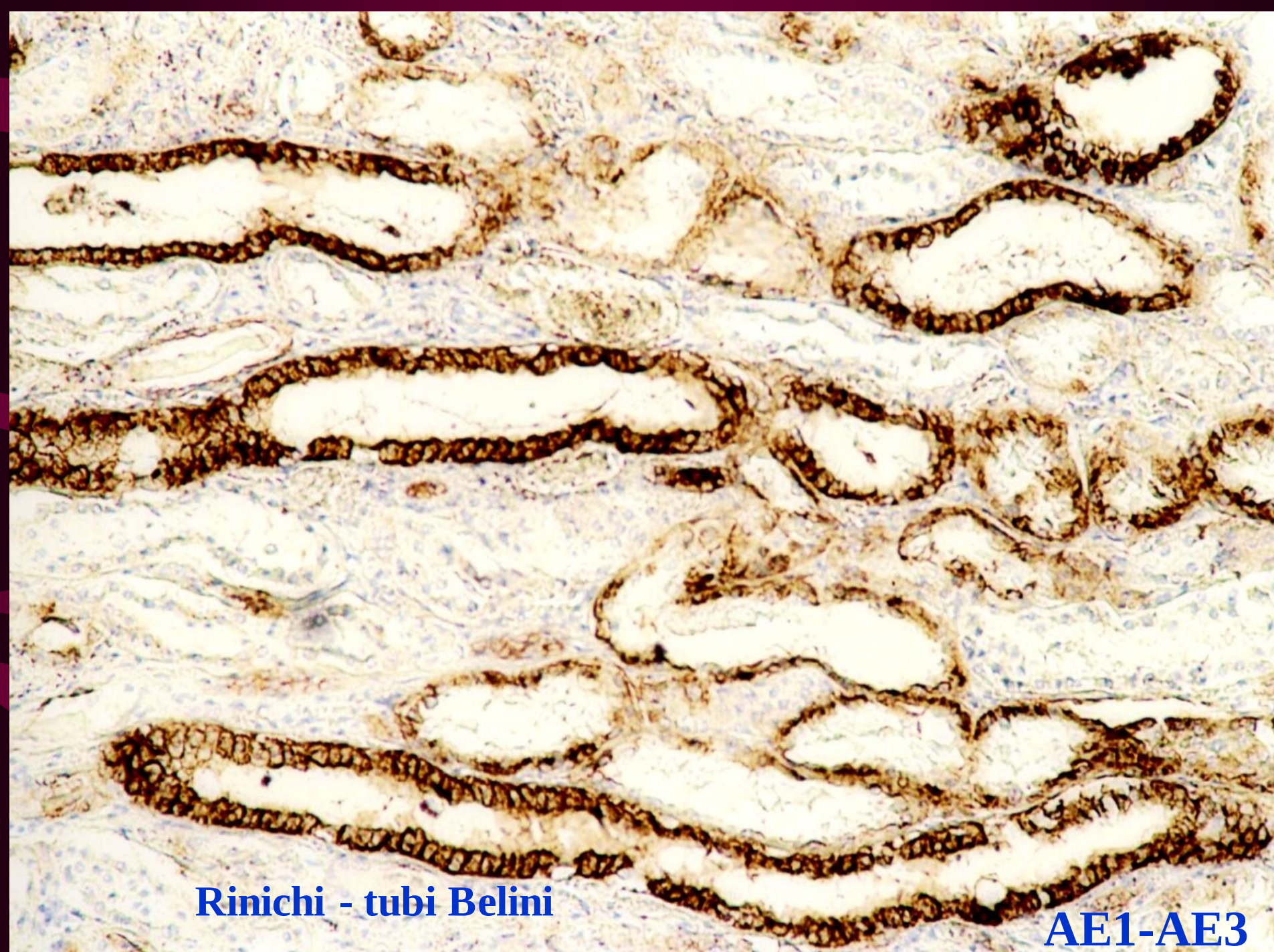


Citokeratina 34-beta E12 (uroteliu)



Glanda salivara – canal excretor extralobular

CK 20



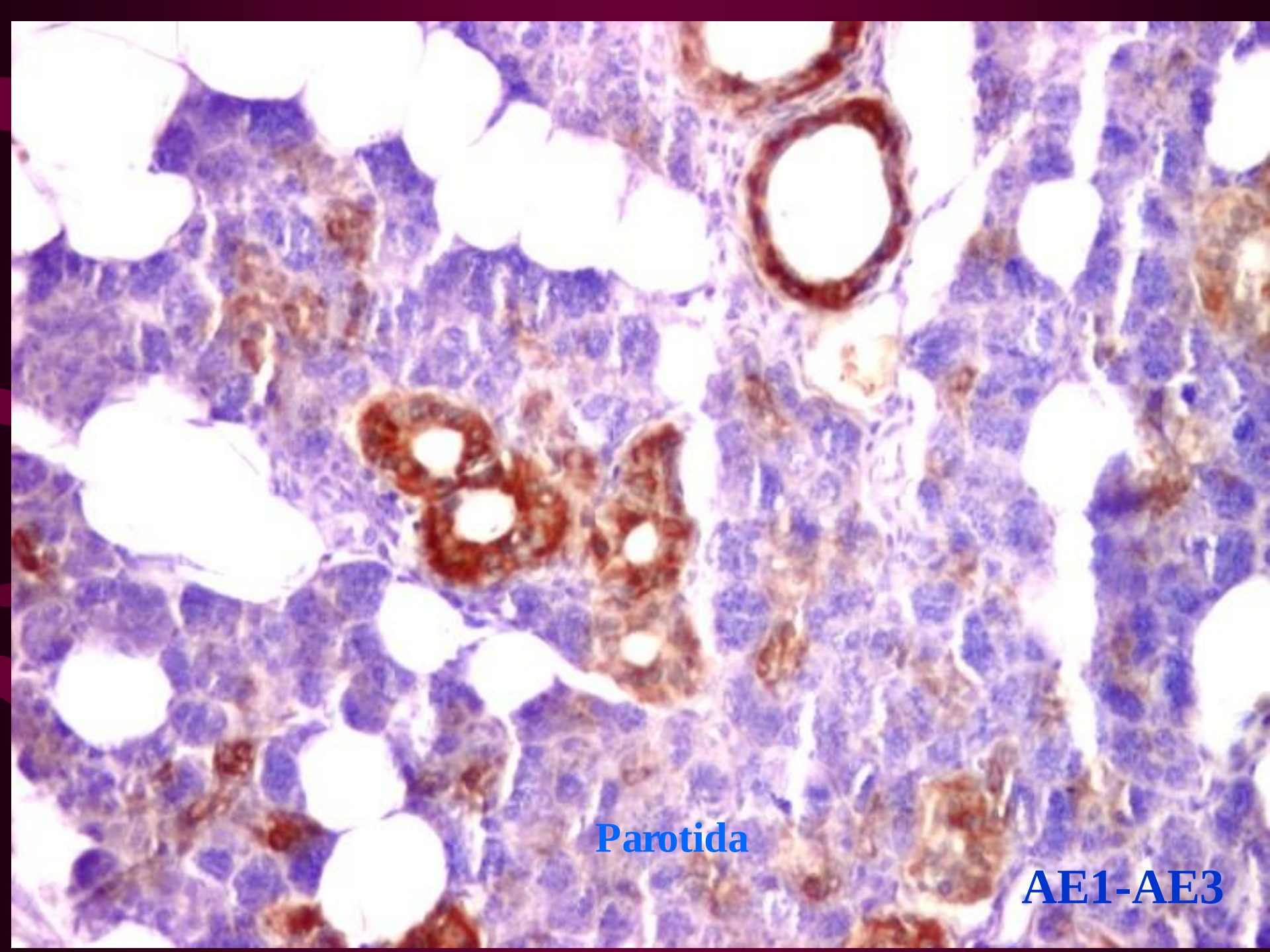
Rinichi - tubi Belini

AE1-AE3

Expresia citokeratinelor în tumorile neepiteliale

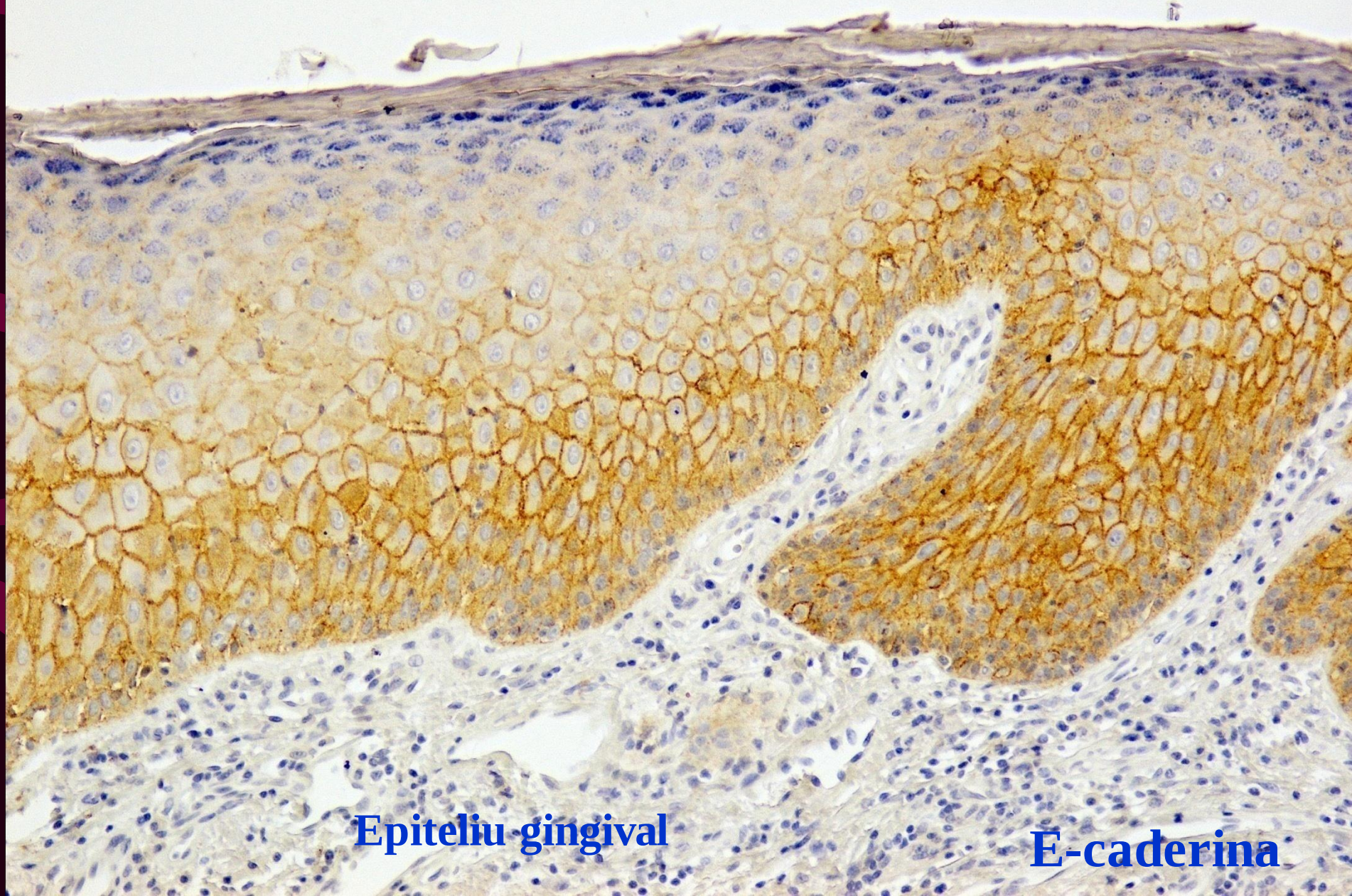
Citokeratinele **nu sunt** un indicator fidel al originii epiteliale al unei tumori, deoarece pot fi evidențiate și unele tumori de origine mezenchimală, celulele musculare netede, plasmocitele și celulele dendritice din limfonoduli, care pot exprima citokeratinele 8, 18 și 19.

Dintre tumorile neepiteliale, citokeratinele pot fi evidențiate cu intensitate și extindere variată în mezoteliom, sarcomul sinovial și epiteloid, leiomiom, schwanomul epiteloid malign și unele tumori ale gonadelor (choriocarcinom, carcinom embrionar, tumoră de sac vitelin, seminom, teratom). Sporadic se semnalează expresia de citokeratină 8 și 18 în sarcomul Ewing, histiocitomul fibros malign, rabdomiom, liposarcom, limfom cu celule mari anaplastice și unele melanoame.



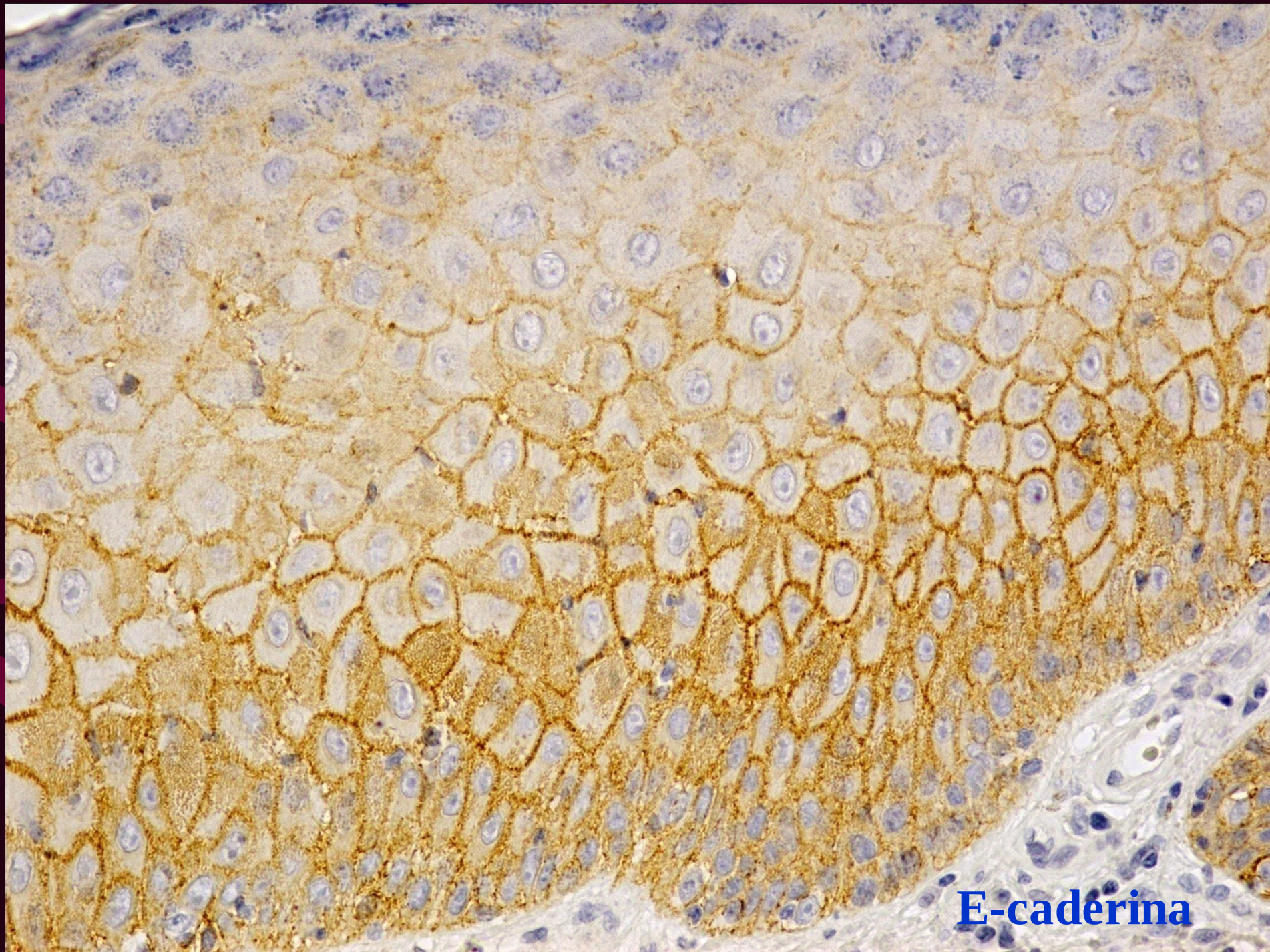
Parotida

AE1-AE3

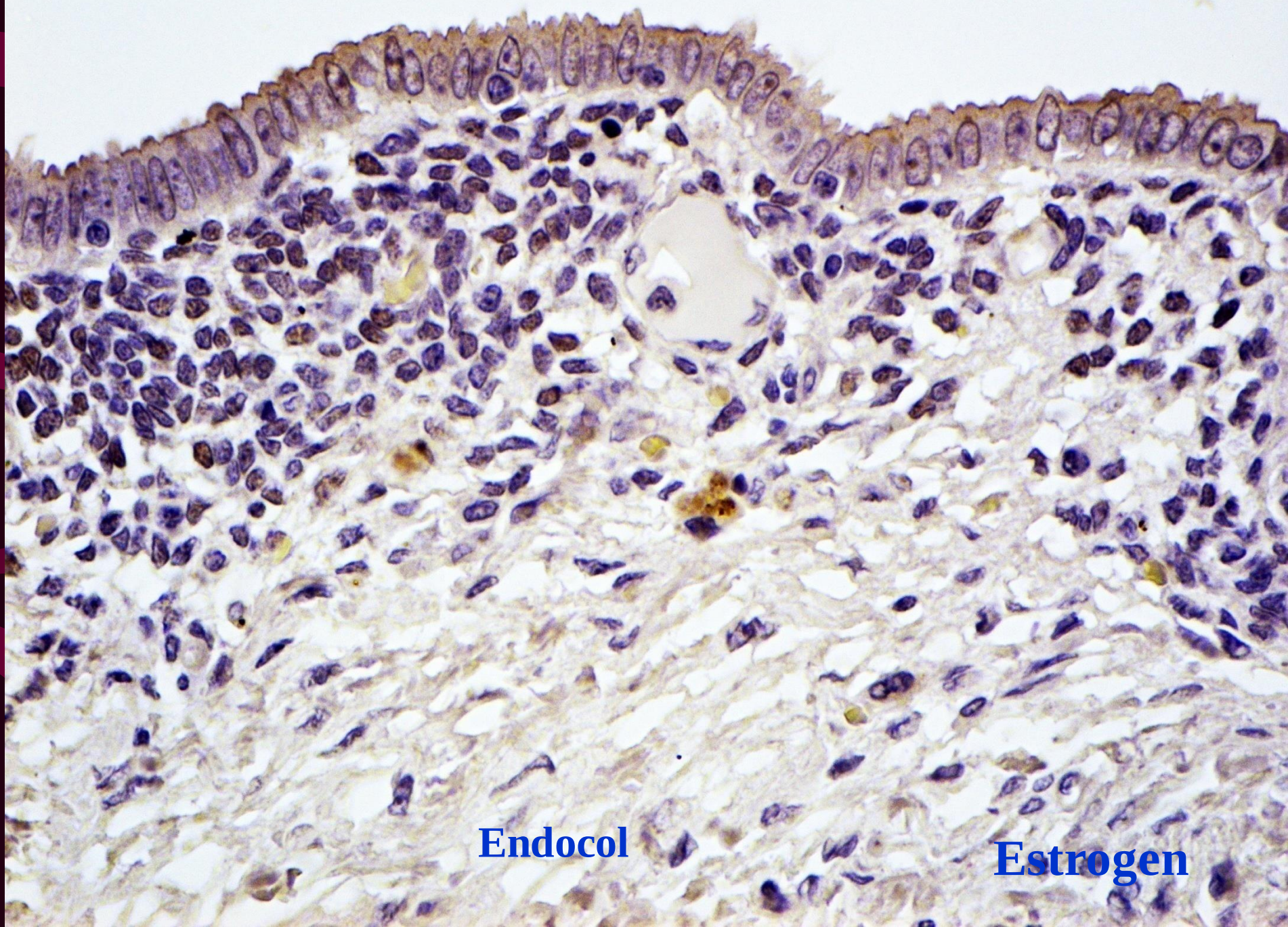


Epiteliu gingival

E-caderina

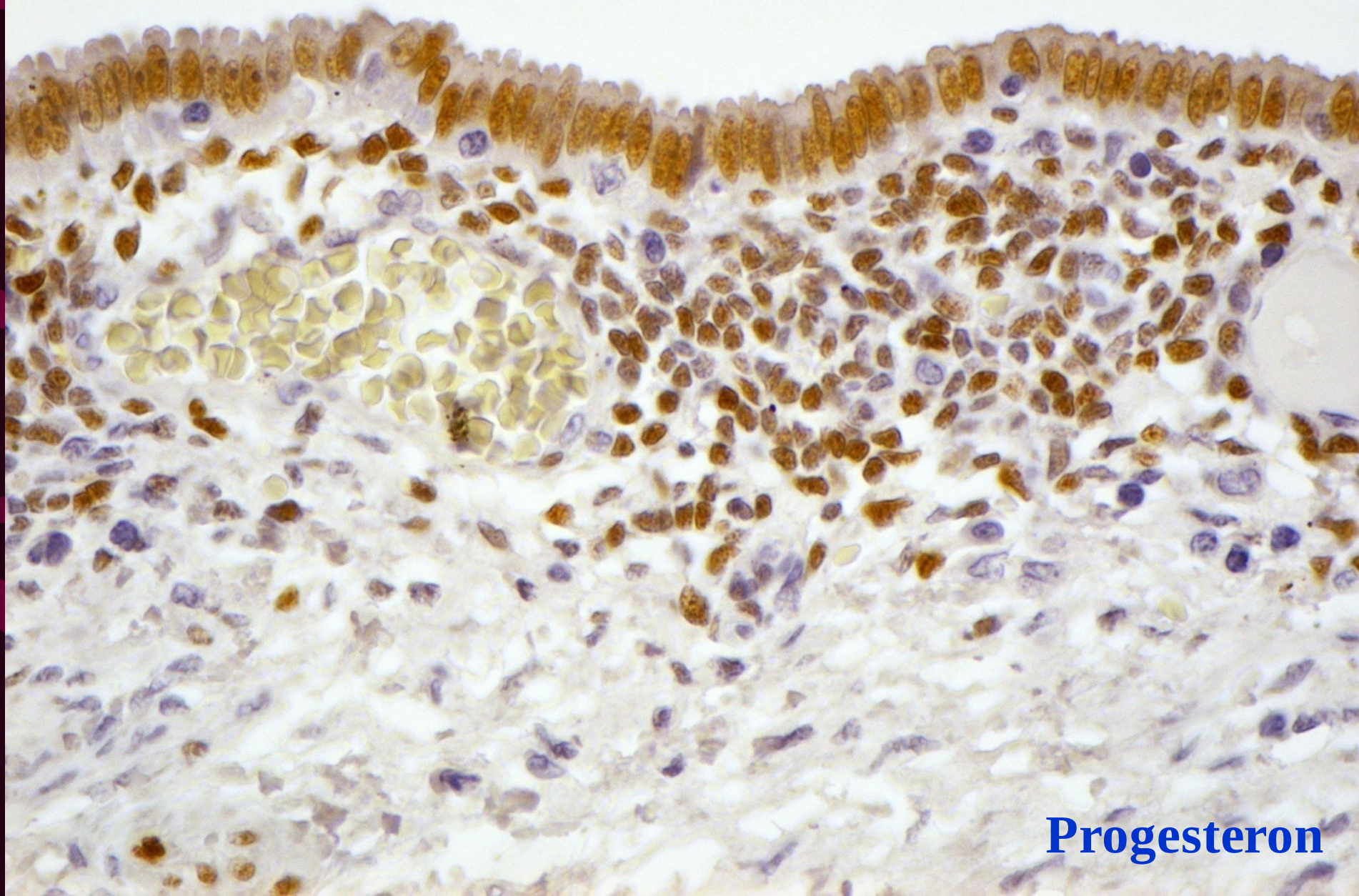


E-caderina

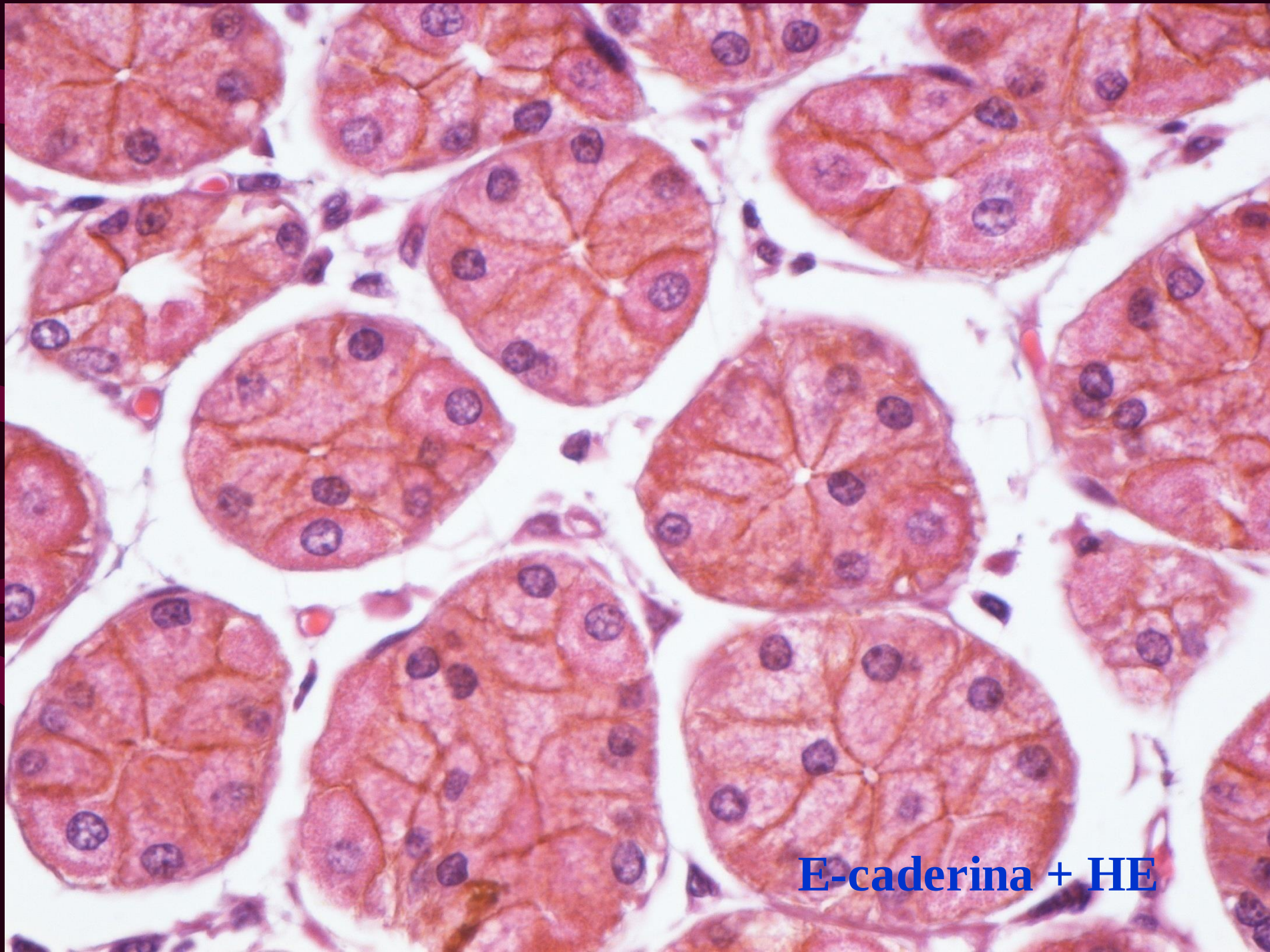


Endocol

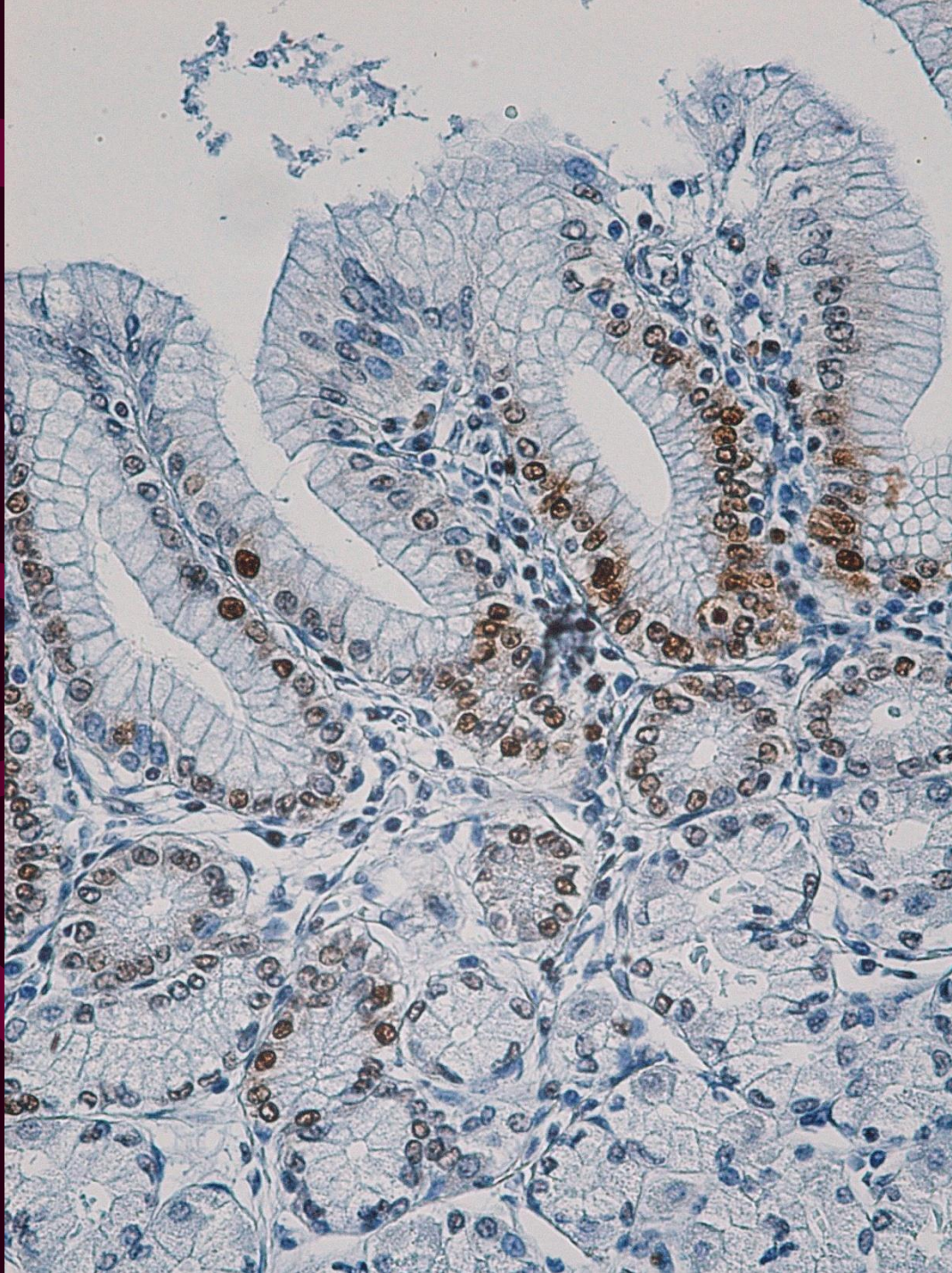
Estrogen



Progesteron



E-caderina + HE

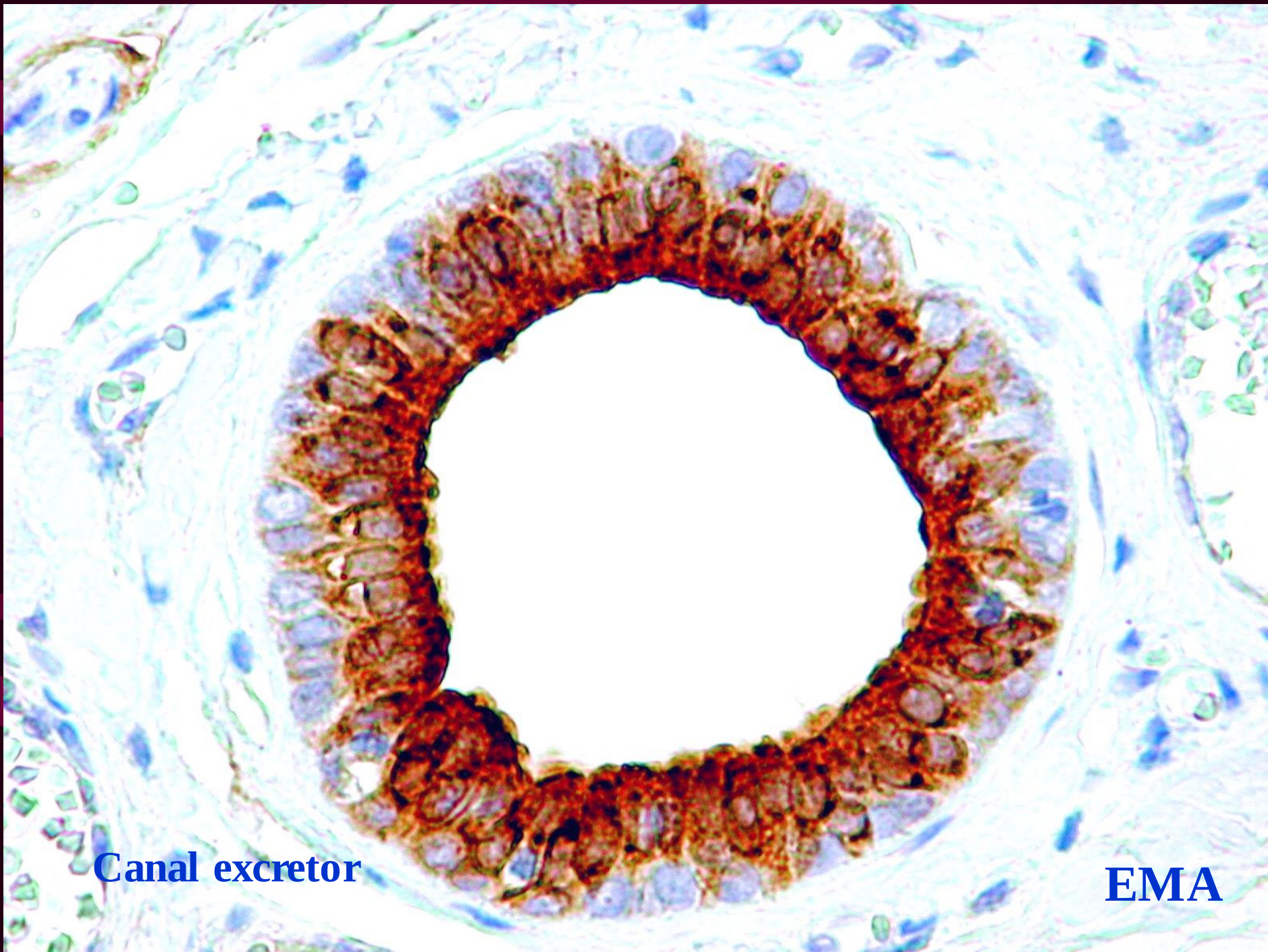


Stomac PCNA

2. Anticorpi anti-glicoproteine epiteliale. Dintre numeroasele tipuri de glicoproteine existente în celulele epiteliale, în practica imunohistochimică mai importante sunt următoarele:

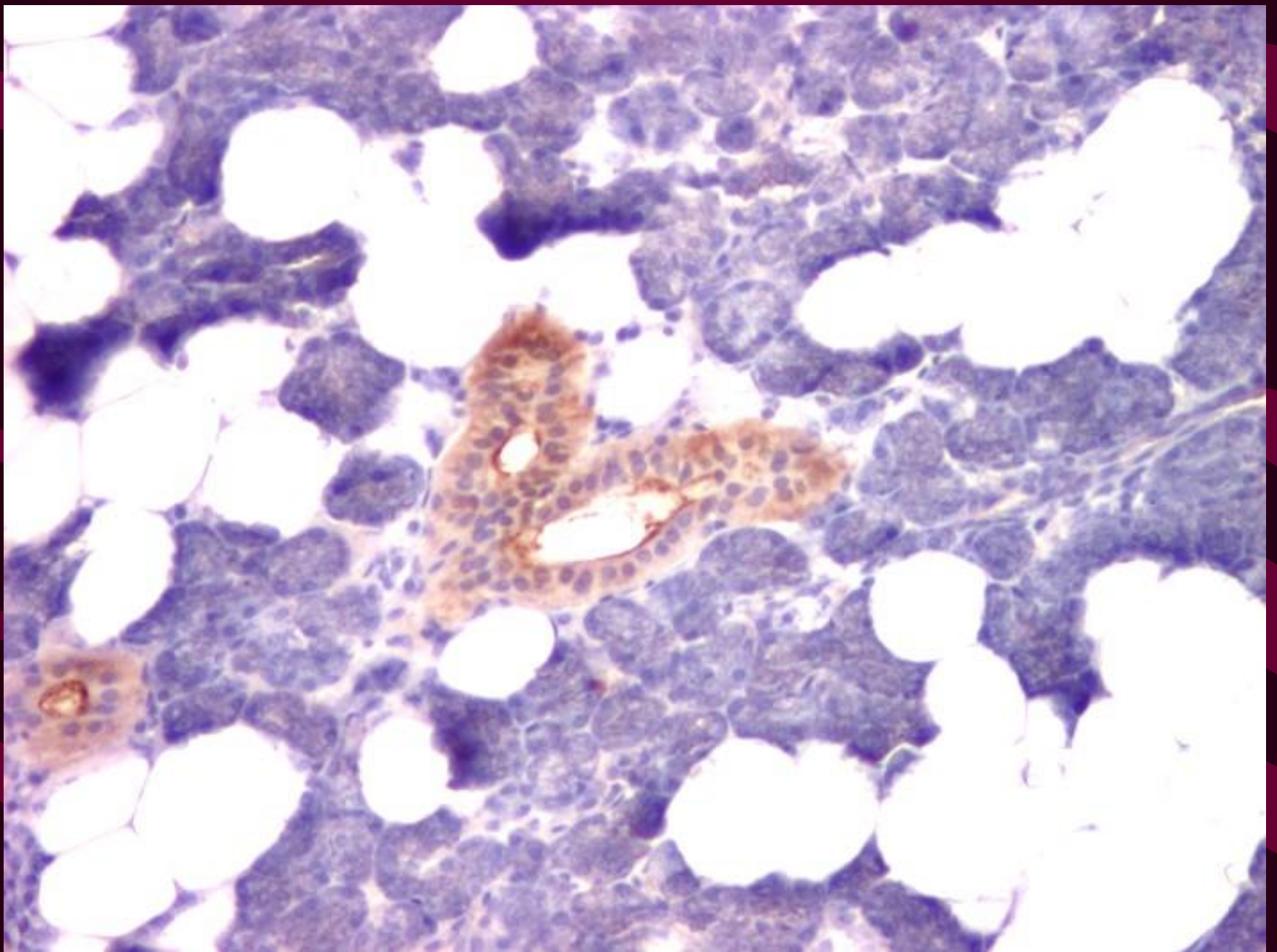
2.1. Antigenul epitelial membranar- EMA.

- o glicoproteină plasmalemală, cu gm 265-400 kd prezentă pe suprafața celulelor epiteliale, dar și în unele celule neepiteliale (plasmocite și histiocite).
- reacția este intensă **în epiteliul ductal al glandei mamare** și în epiteliile glandulare.
- în **tumorile epiteliale** se remarcă frecvent prezența antigenului nu numai în membrană celulară ci și în citoplasma celulelor.
- unele carcinoame sunt constant EMA-negative (hepatomul malign, carcinomul embrionar și de glandă suprarenală).
- tumori neepiteliale care pot prezenta imunoreactivitate slab pozitivă: sarcomul sinovial, leiomiosarcom, histiocitom fibros malign, rabdomiosarcom, meningiom, schwannom benign și malign, unele limfoame cu celule T, histiocitoza malignă)



Canal excretor

EMA



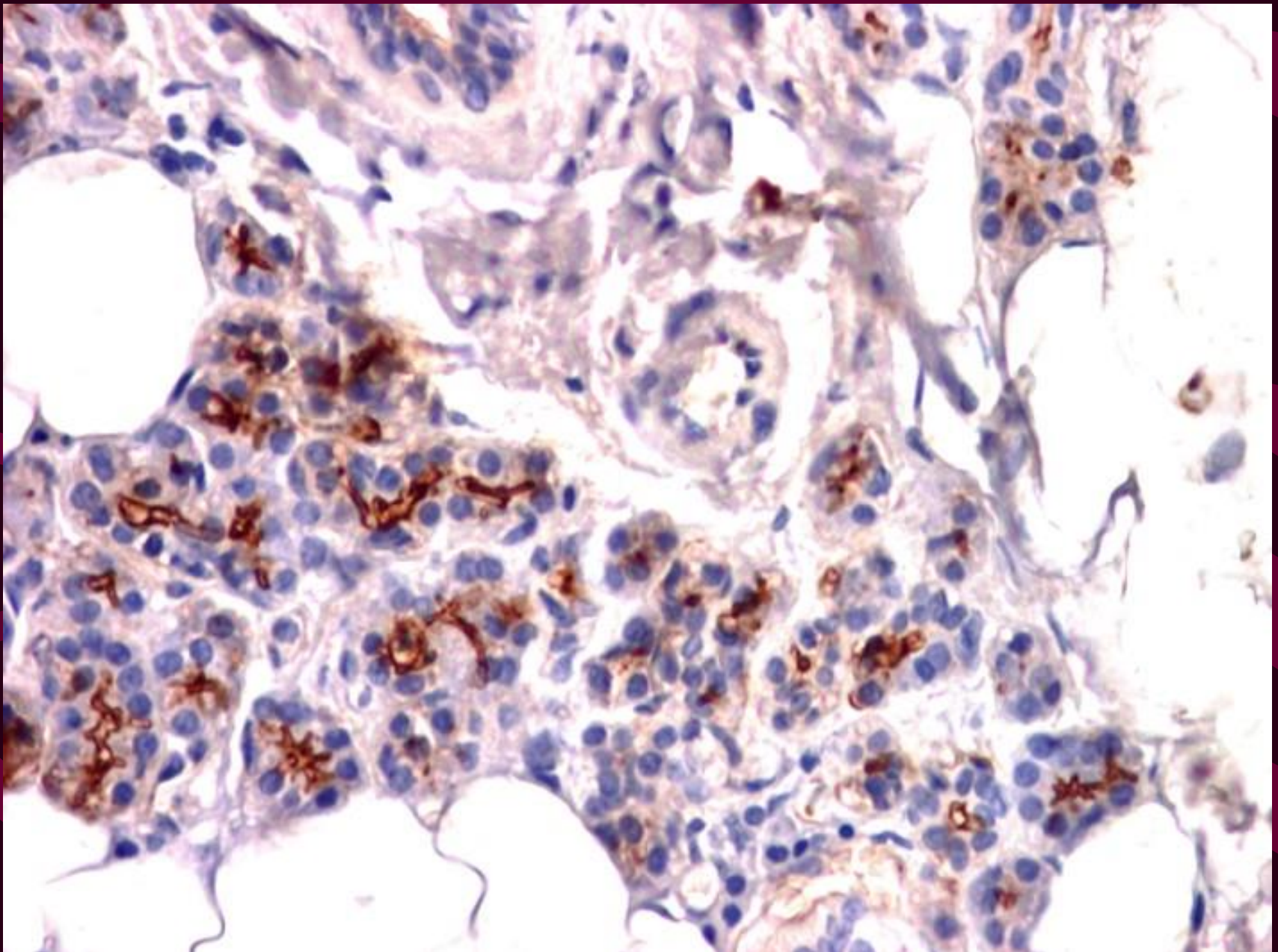
Parotida – EMA +

2.2. Antigenul epitelial specific (ESA, Epithelial Specific Antigen)

- este o glicoproteină de suprafață (g.m, 40 kD), prezentă în majoritatea celulelor epiteliale, dar absentă din celulele mezoteliale.
- este un marker general al **tumorilor epiteliale** util și în diagnosticul diferențial al mezoteliomului.

2.3. Antigenul carcinoembrionar (CEA).

- este un antigen oncofetal, o **glicoproteină membranară înalt glicozilată**, cu gm 180 kD, ce face parte din superfamilia Ig.
- este prezentă în mod normal în epiteliul colonului, stomacului, intestinului subțire.
- poate fi identificat în **carcinoamele colonului, stomacului și intestinului subțire**, dar poate fi exprimat și de **carcinomul mamar, uterin (col și endometru), ovarian, pulmonar, de colecist și pancreas, carcinomul tiroidian**.
- lipsește din mezoteliom.



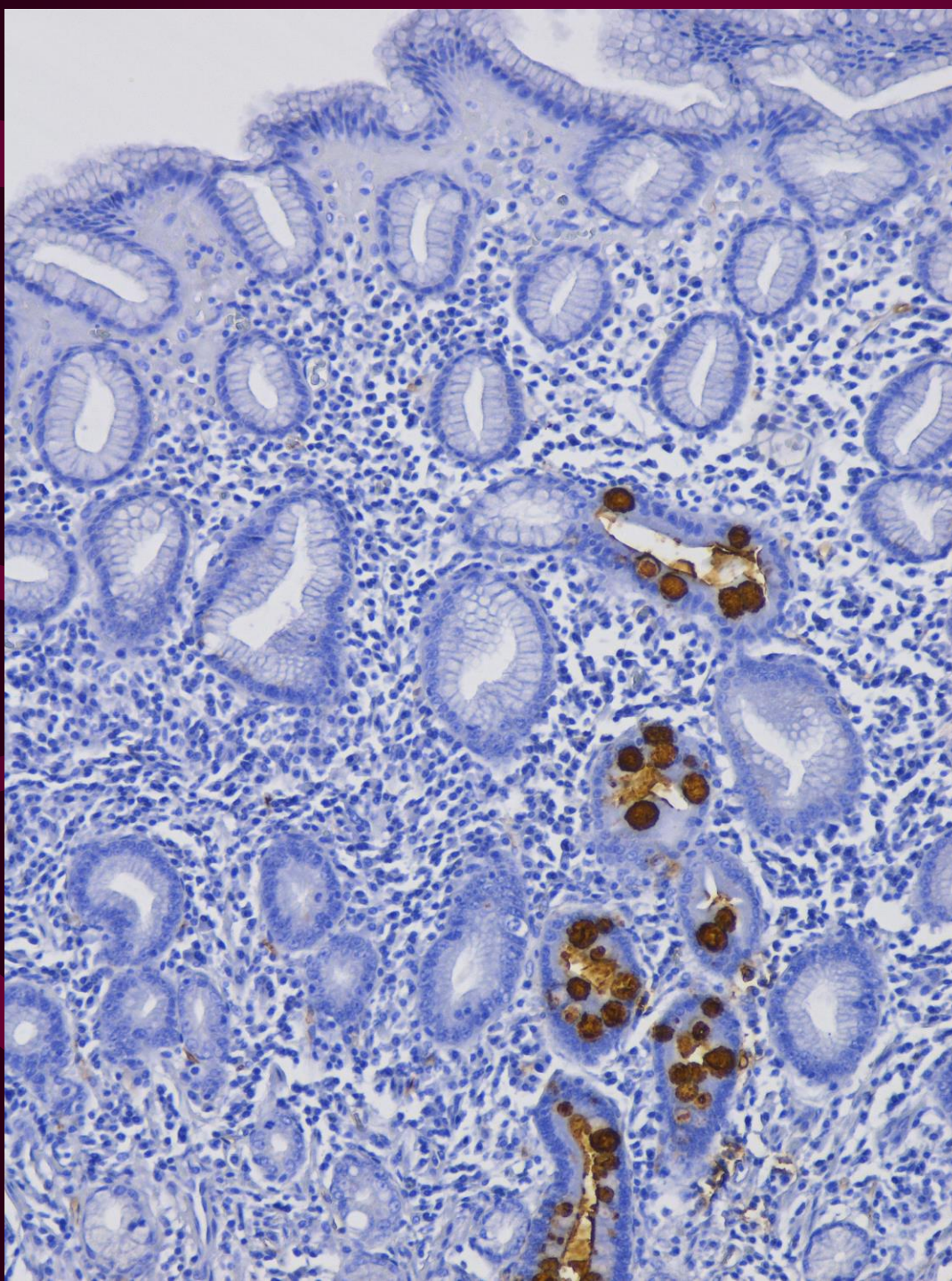
Carcinom mamar CEA+

2.4. Anticorpul B 72.3 Recunoaște o glicoproteină numită **TAG-72**, prezentă în **adenocarcinoame** și numai în cantitate mică în epitelile normale și benigne. Din acest motiv este util în diferențierea proceselor epiteliale benigne și maligne.

Poate fi utilizat și pentru diferențierea adenocarcinoamelor de mezoteliom.

2.5. Involucrina. Este o proteină citoplasmatică cu gm. 120 kd, care apare în cursul diferențierii epidermului.

- poate fi detectat în straturile superficiale ale epidermului.
- în **psoriazis** și hiperplaziile benigne ale epidermului involucrina este exprimată și de celulele din straturile mai profunde.
- expresia anormală se constată în **carcinomul epidermoid cheratinizat** și în leziunile **pre maligne ale epidermului**.



TAG-72

Metaplazie de tip
intestinal a mucoasei
gastrice

MARKERI PENTRU CELULE MEZENCHIMALE

Vimentina este proteina filamenlelor intermediare din celulele de origine mezenchimală. Are gm de 570 kD.

- poate fi identificată în: fibroblaști, condroblaști, osteoblaști, fibre musculare netede și striate, celule mezoteliale, endoteliale și limfocite.
- este un indicator al fixării corespunzătoare al pieselor, deoarece fixarea defectuoasă îngreunează sau împiedică vizualizarea acestui marker.
- *vimentina a fost considerată* ca **principalul marker al tumorilor de origine mezenchimală.**

- valoarea ei ca marker de diferențiere mezenchimală a scăzut după ce s-a demonstrat că poate fi exprimată și de unele celule și **tumori epiteliale** ca: **adenomul pleomorf al glandelor salivare, adenocarcinoame de glande salivare, tumori pulmonare și de endometru, carcinoame ovariene și tiroidiene.**

- în toate aceste tumori se remarcă co-expresia citokeratinei și vimentinei, mai ales după fixarea în alcool a fragmentelor tisulare.

- vimentina este exprimată și de **melanomul malign, meningiom și schwannom**. Dacă o tumoră cu aspect epiteloid prezintă imunoreactivitate pentru vimentină și reacția pentru citokeratină este negativă, atunci acest fenotip pledează pentru melanom malign, iar coexpresia celor doi markeri este caracteristică sarcomului epiteloid.

- **Coexpresia vimentinei și desminei** se observă în rhabdomiomiosarcom, leiomiomiosarcom și sarcomul alveolar al părților moi.
- Vimentina poate fi identificată și în **celulele gliale** respectiv **gliome**, precum și în limfocitele din unele limfoame maligne.
- Vimentina poate fi utilă și în diferențierea unor tumori sau metastaze tumorale cu structură asemănătoare, dar localizare diferită. Astfel, în adenocarcinomul de endometru coexprimă frecvent citokeratină și vimentină, iar adenocarcinomul de col uterin exprimă numai citokeratină.
- Datorită co-expresiei constante a citokeratinei și vimentinei în carcinomul papilar tiroidian, metastazele acestuia pot fi diferențiate de metastazele unui carcinom papilar de altă origine.
- Expresia vimentinei într-un **carcinom mamar** poate fi corelată cu capacitatea proliferativă și gradul histologic mai înalt al tumorii. Astfel expresia vimentinei într-un carcinom mamar poate fi un indicator de prognostic.

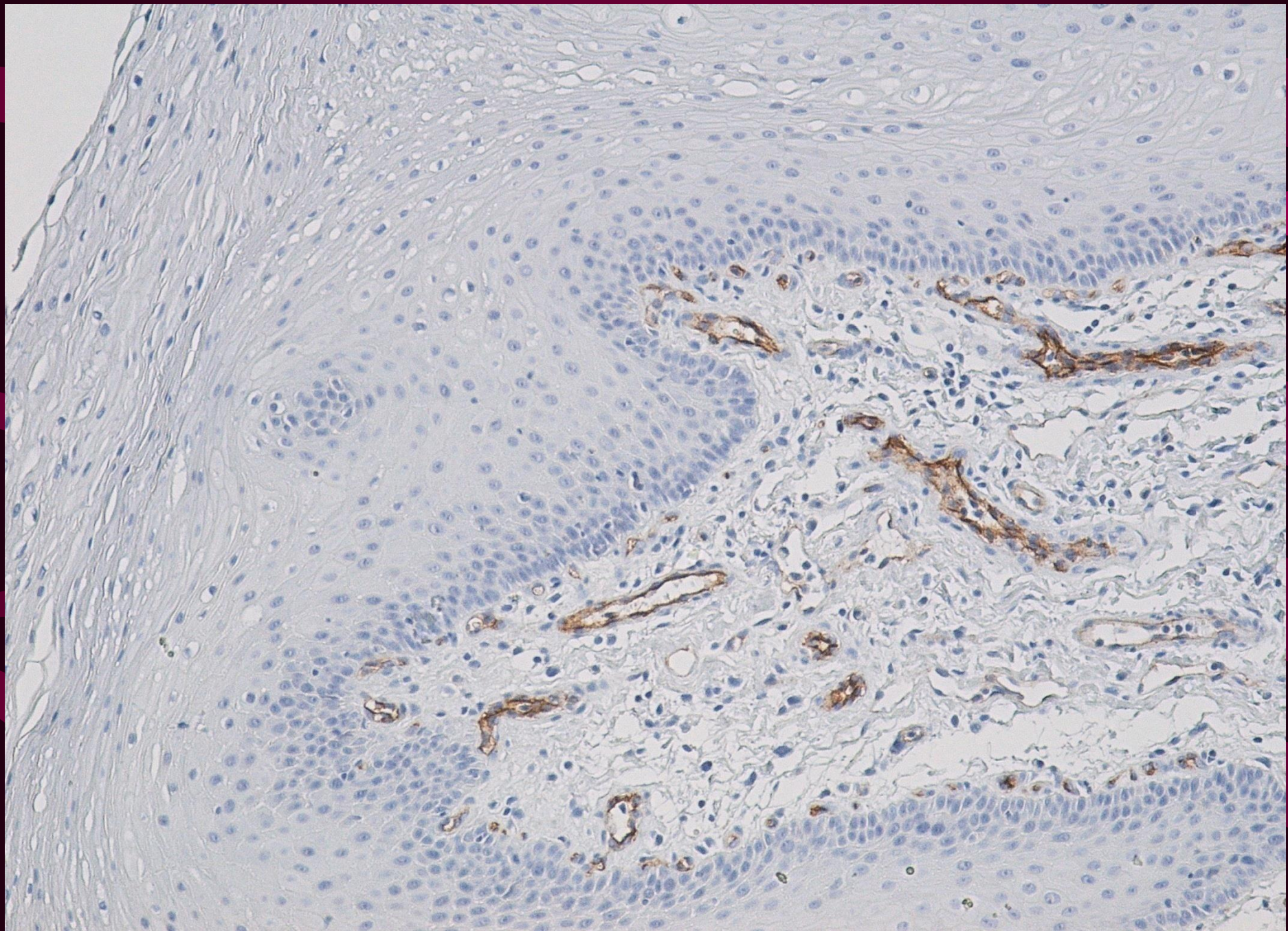
MARKERI ENDOTELIALI

1. Antigenul asociat factorului VIII (F VIII). Anticorpii anti F VIII identifică antigenul în **celulele endoteliale**, inclusiv cele ale endocardului și în megakariocite. Este un marker foarte specific exprimat de **hemangioame, angiosarcom și sarcomul Kaposi**, dar expresia lui nu este constantă.

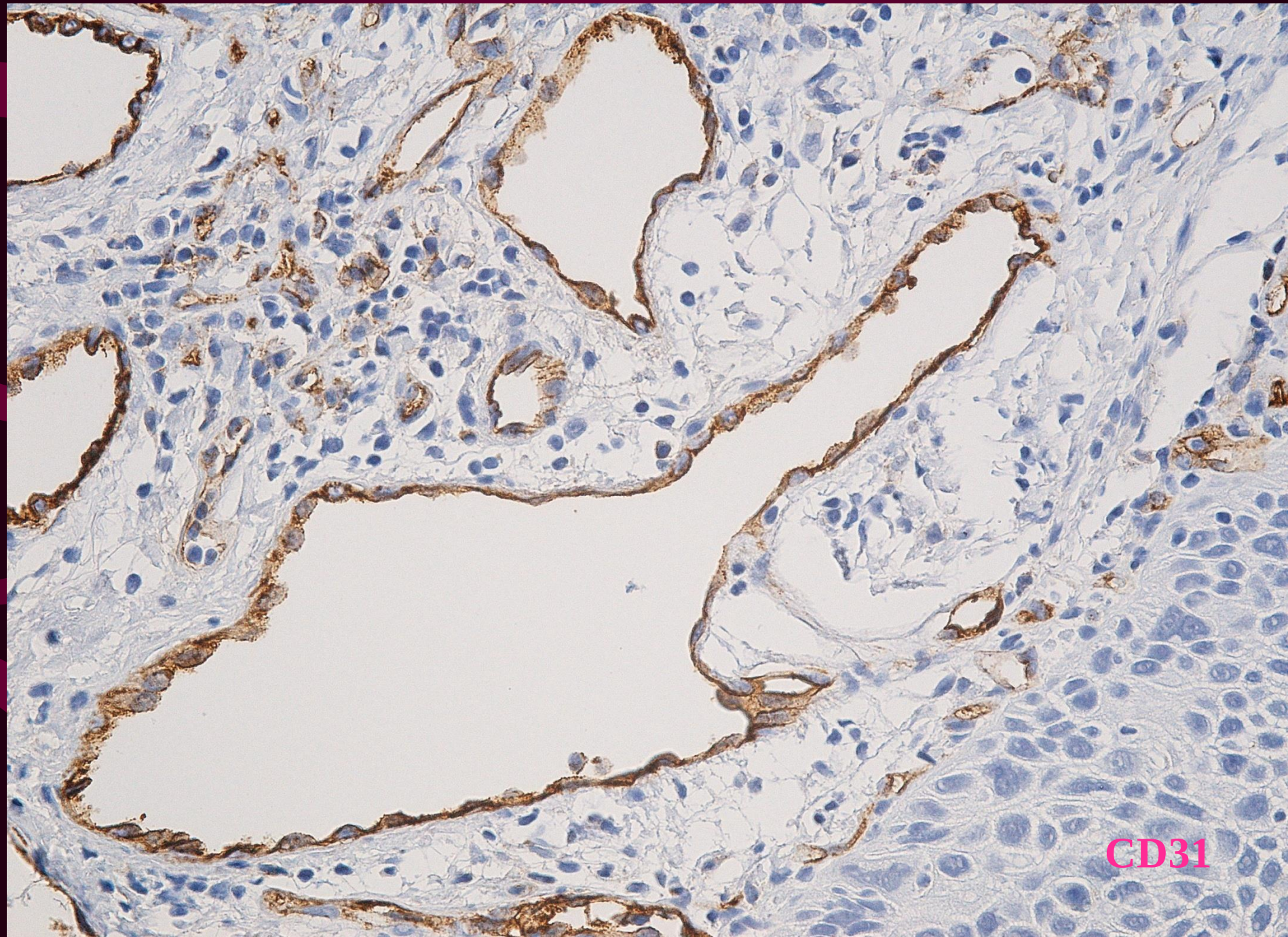
Antigenul poate să ajungă prin endocitoză din plasmă în unele celule neendoteliale, ceea ce duce la o interpretare fals pozitivă.

2. CD34. Este o **glicoproteină membranară** cu g.m. 110 kd, prezentă în **celulele endoteliale**. Este exprimată și de celulele progenitoare ale seriei mieloide și limfoide. Se utilizează pentru identificarea tumorilor vasculare endoteliale (**hemangioame, angiosarcom**) și **sarcomul Kaposi** care exprimă constant acest antigen. Se mai utilizează și în diagnosticul sarcomului alveolar de părți moi, gliomul chondoid, dermatofibrosarcomul protuberant, sarcomul epitelioid, fibroblastomul cu celule gigante, sarcomul granulocitic, hemangiopericitomul, liposarcomul myxoid, tumori maligne de teacă nervoasă periferică, hemangiopericitomul meningeal, meningioame, elementele blastice în bolile mieloproliferative tranzitorii. În diagnosticul tumorilor vasculare. CD 34 este mai sensibil și mai util decât F VIII.

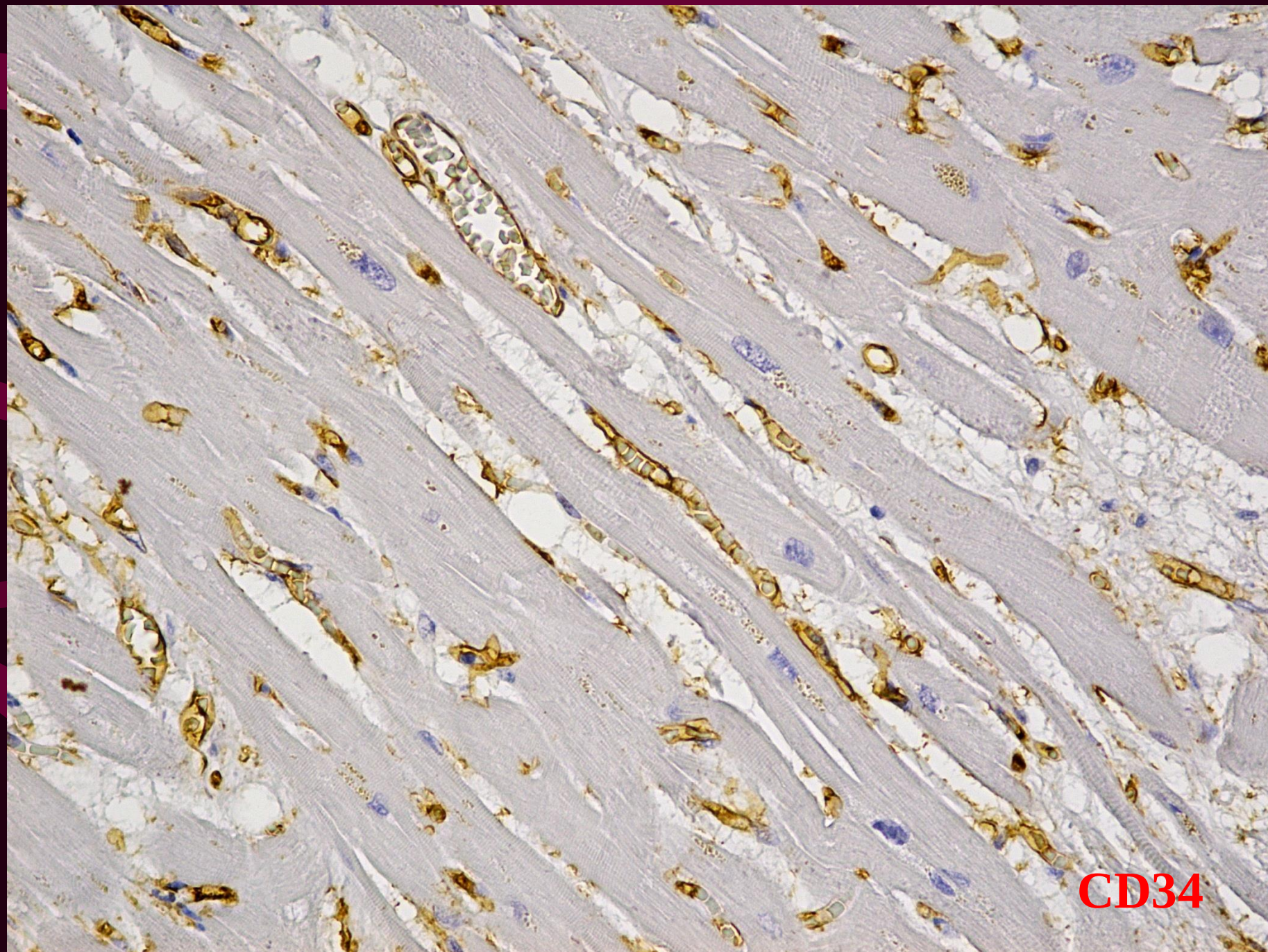
3. CD31. Este o glicoproteină membranară prezentă în plachetele sanguine, monocite, granulocite, limfocite B și în joncțiunile intercelulare ale **endoteliului vascular**. Se utilizează la examinarea angiogenezei tumorale și a fenomenului de invazie vasculară mai ales în carcinomul mamar, colorectal, pulmonar.



CD31



CD31



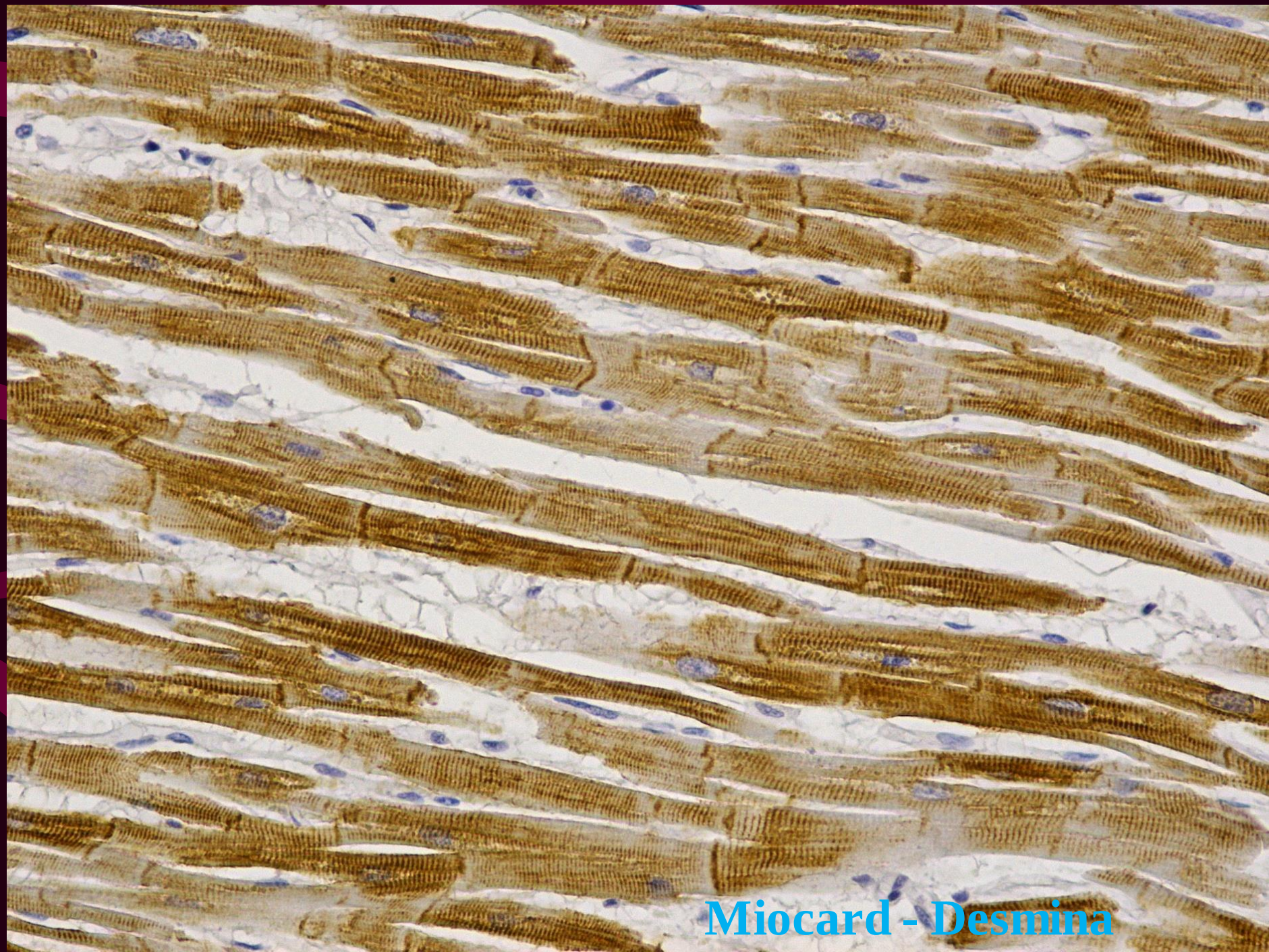
CD34

MARKERI AI ȚESUTULUI MUSCULAR

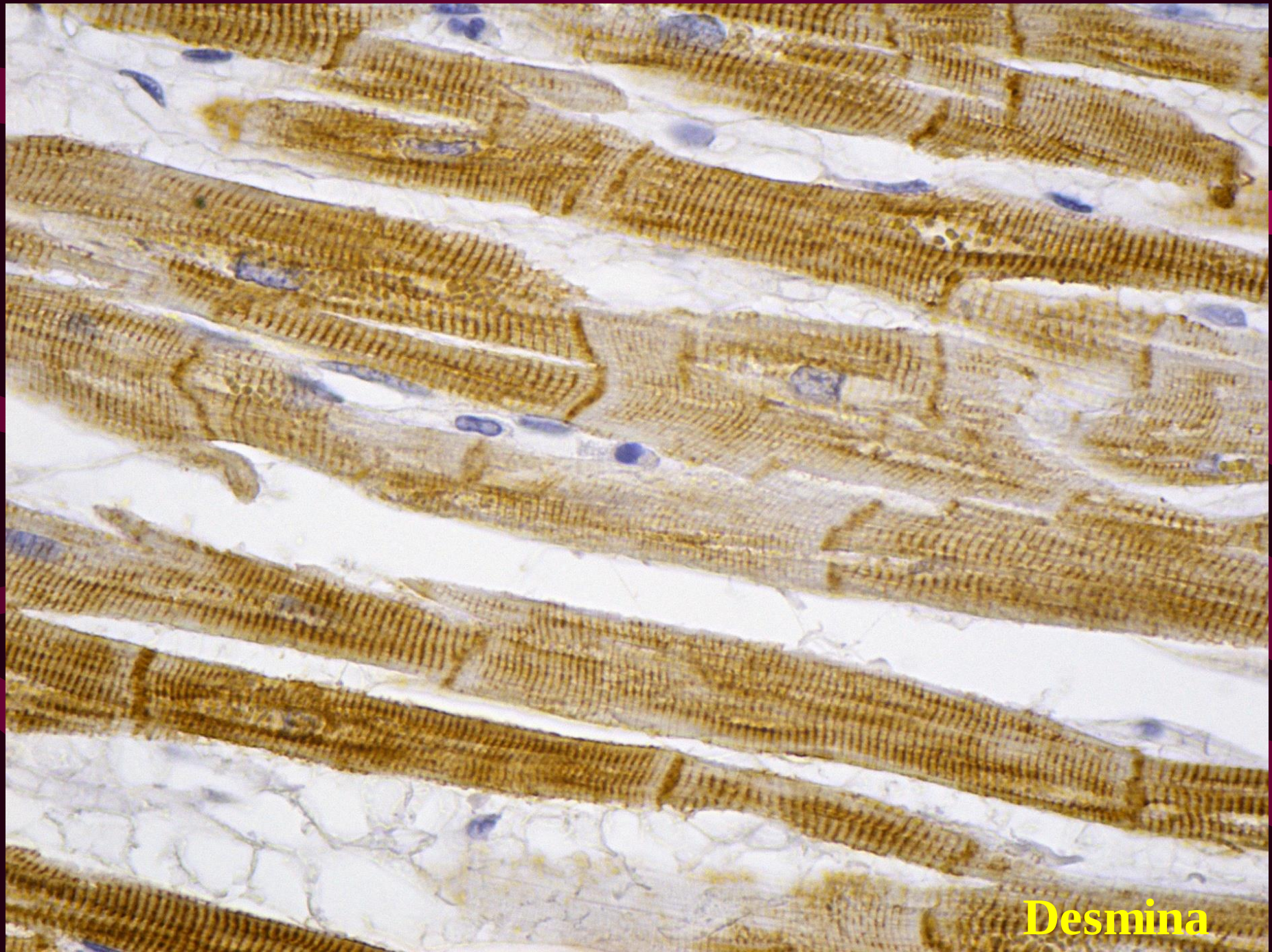
1. Desmina. Este o proteină din filamentele intermediare ale mușchiului neted și striat, cu gm. de 53 kd. În mușchiul striat expresia desminei este localizată în zona benzilor Z, oferind aspect striat caracteristic fibrelor musculare. Se poate identifica și în alte tipuri de celule, ca miofibroblaști, celulele stromale ale endometrului și vilozităților coriale și în celulele reticulare din limfonoduli. **Se utilizează în diagnosticul histopatologic și diferențial al tumorilor musculare, în special al rabdomiosarcomului.** Există și alte tumori care exprimă cu intensitate variată desmina, hemangiopericitomul, histiocitomul fibros malign și unele fibromatoze.

2. Mioglobina. Este o proteină citoplasmatică cu o grupare hem, prezentă în mușchiul scheletic și miocard, dar lipsește din celulele musculare netede. Prin urmare **este un marker specific al tumorilor mușchiului striat**, dar reacția este mai puțin sensibilă, decât cea la desmină.

3. Alfa-actina mușchiului neted (alfa SMA). Este un anticorp care recunoaște alfa-actina din celulele musculare netede, dar nu marchează actina din mușchiul striat scheletic și cardiac. Este exprimat de celulele musculare din peretele vaselor sanguine, ale tubului digestiv, căilor urinare și stroma diferitelor organe. Poate fi identificat în **celulele mioepiteliale** ale glandelor mamare și salivare, în **miofibroblaști** și frecvent în celulele endoteliale. **Se utilizează la diagnosticul diferențial al leiomiosarcoamelor și a tumorilor mioepiteliale sau cu componentă mioepitelială.**



Miocard - Desmina



Desmina

MARKERI NEURALI ȘI NEUROENDOCRINI

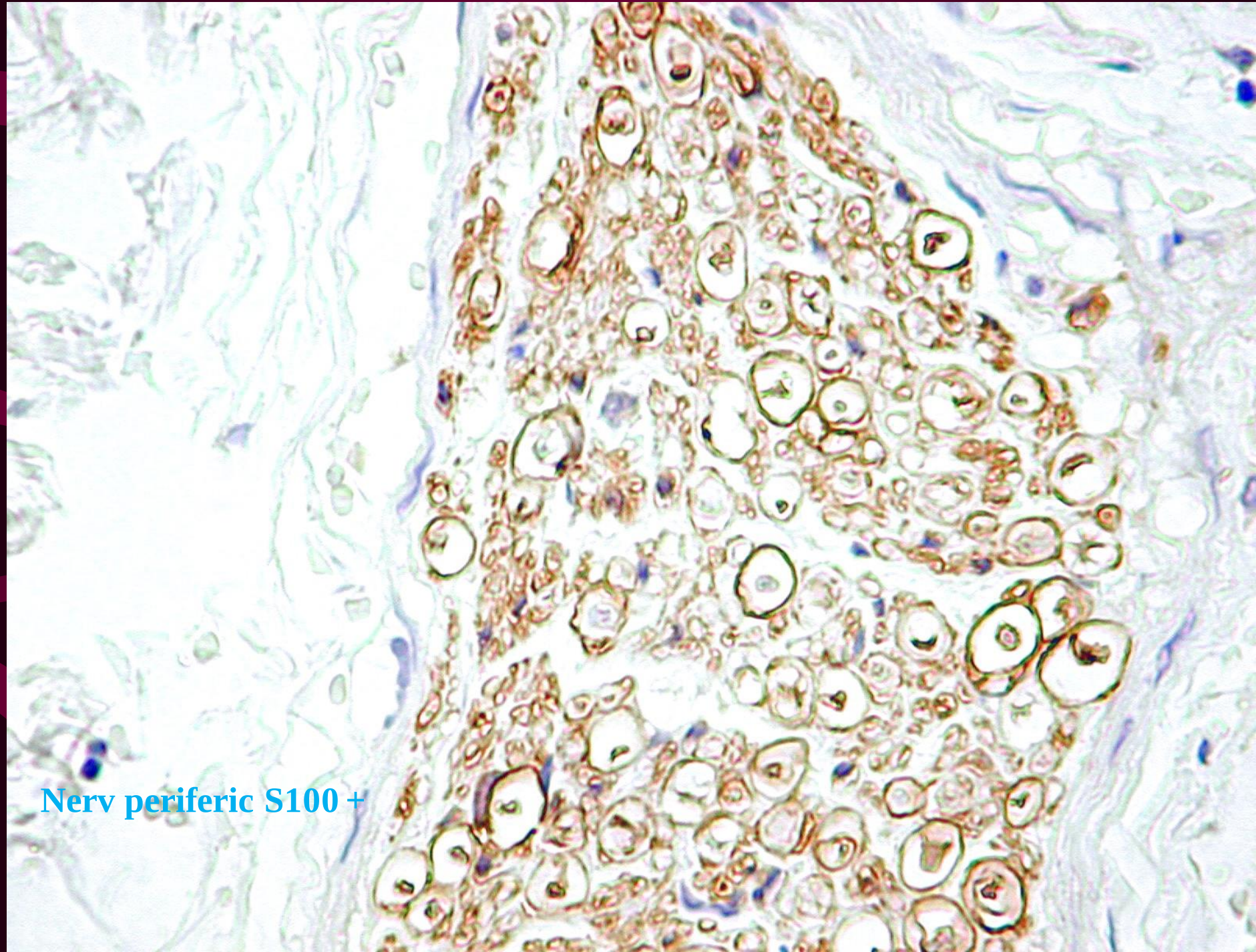
1. Proteina S-100 este prezentă atât în nucleu cât și în citoplama celulelor nervoase și neuroendocrine, cu rol în legarea calciului și a interacțiunii dintre microtubuli.

- marker de primă intenție, discriminator al celulelor neuroectodermale, poate fi identificată cu anticorpi mono- și policlonali în toate **celulele gliale (astrocite, oligodendrocite, celulele Schwann)**, dar și în melanocite, histiocite, celulele Langerhans din epiderm, celulele reticulare interdigitante din limfonodul, celulele stelate ale adenohipofizei și celulele satelite din medulosuprarenală.

- este cel mai bun marker pentru diagnosticul histopatologic și diferențial al **tumorilor benigne de teacă nervoasă (neurinom, neurofibrom)**, al tumorilor cu celule granulare și al **melanomului**. Spre deosebire de neurinomul benign, care exprimă constant acest antigen, schwanomul malign prezintă reacție pozitivă doar în aproximativ 50% din cazuri.

- unele carcinoame mamare și pulmonare exprimă de asemenea proteina S-100, ceea ce îngreunează diferențierea metastazelor acestora de un melanom.

Nerv periferic S100 +

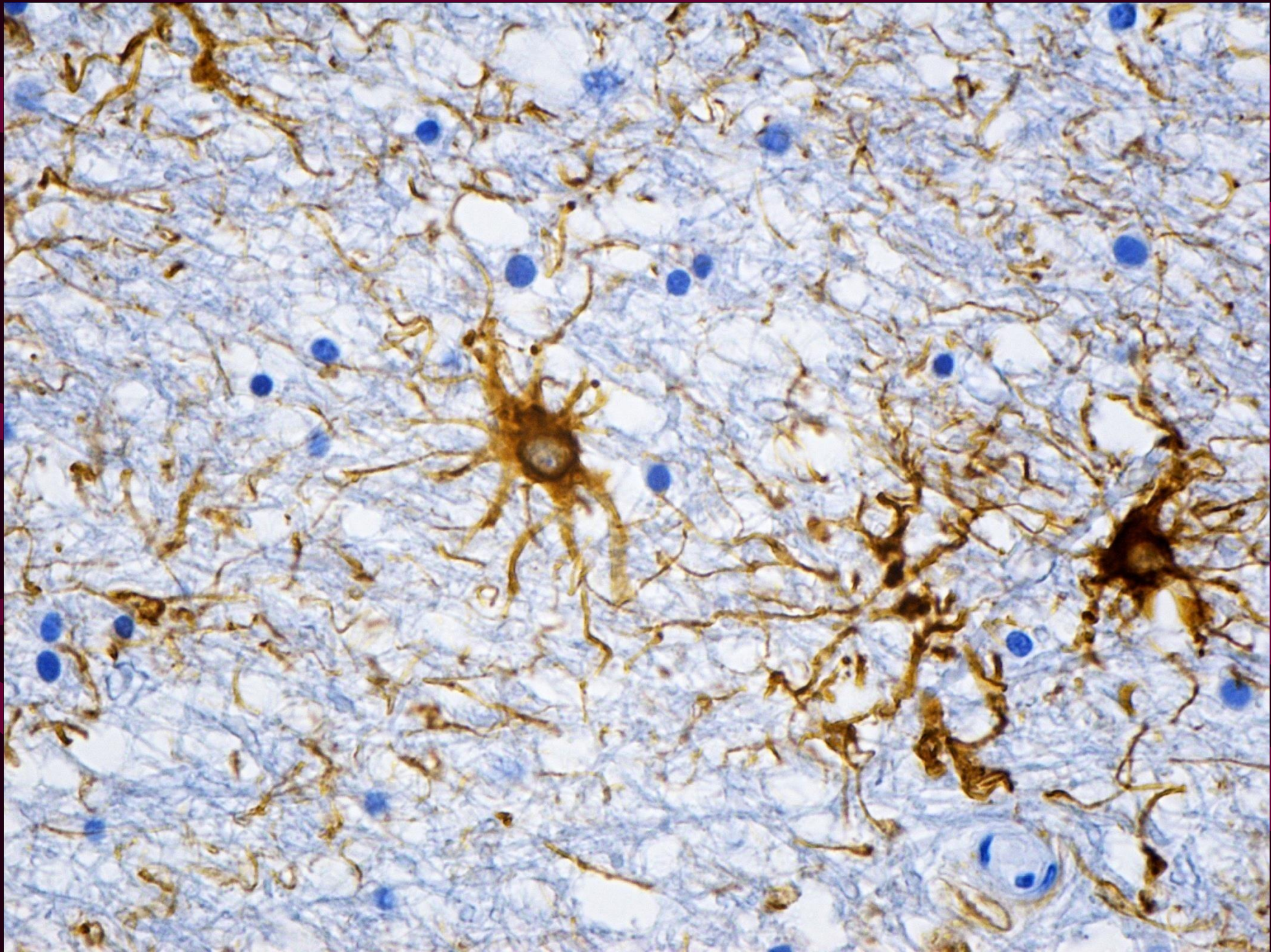


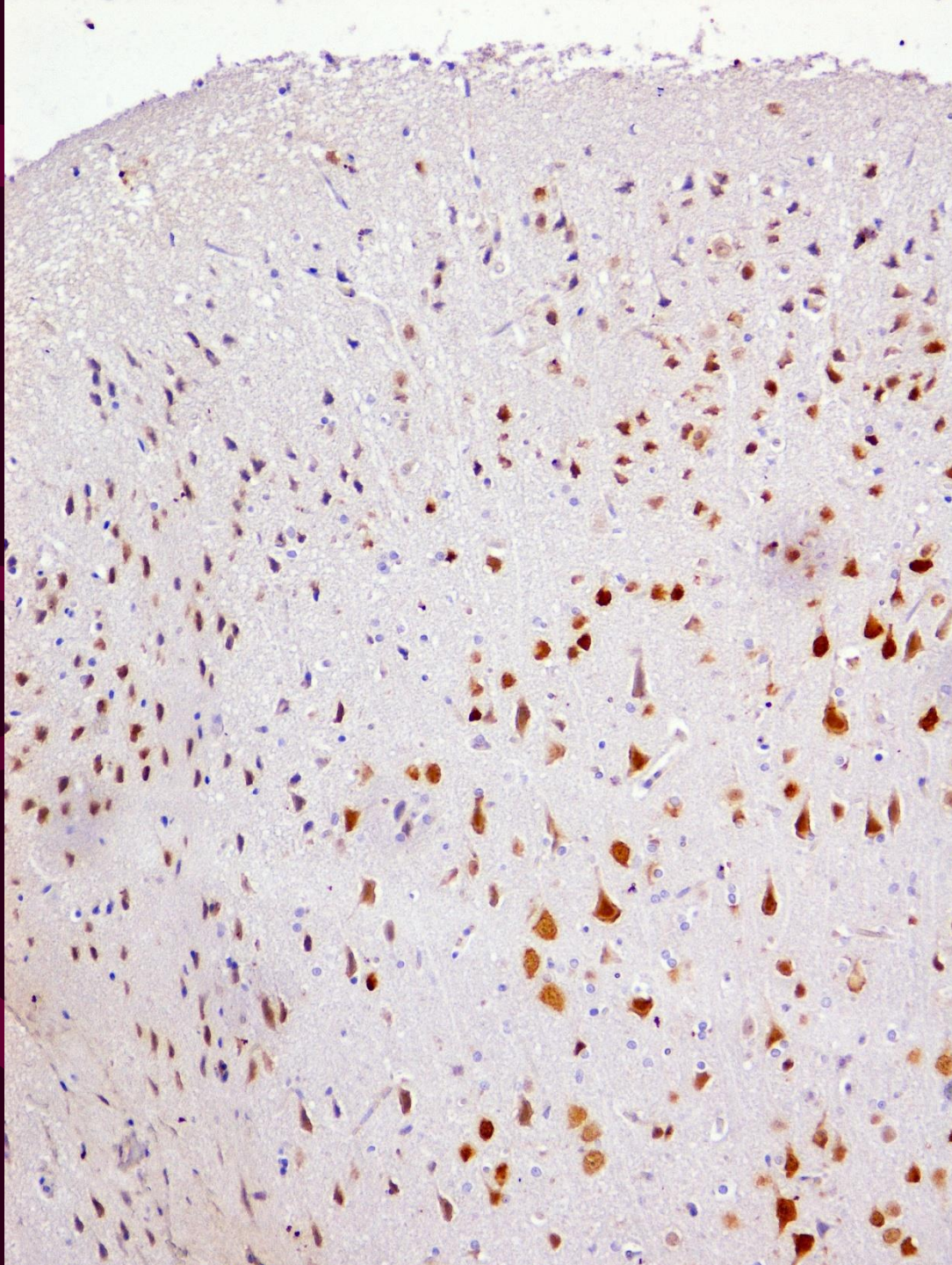
2. Proteina neurofilamentară (PNF). Este o proteina prezentă în filamentele intermediare ale celulelor nervoase.

- se evidențiază în corpii neuronali, prelungirile neuronale, nervi periferici și celulele ganglionare.
- este un marker utilizat pentru studiul tumorile cu diferențiere neurală: **ganglioneurom, neuroblastom, ganglioneuroblastom, neurom, tumora primitivă neuroectodermală, meduloblastom** și paragangliom. În neuroblastoamele puțin diferențiate expresia acestui antigen este mai slabă. Coexpresia neurofilamentelor și citokeratinei este caracteristică tumorilor cu diferențiere neuroendocrină (**apud oame**).

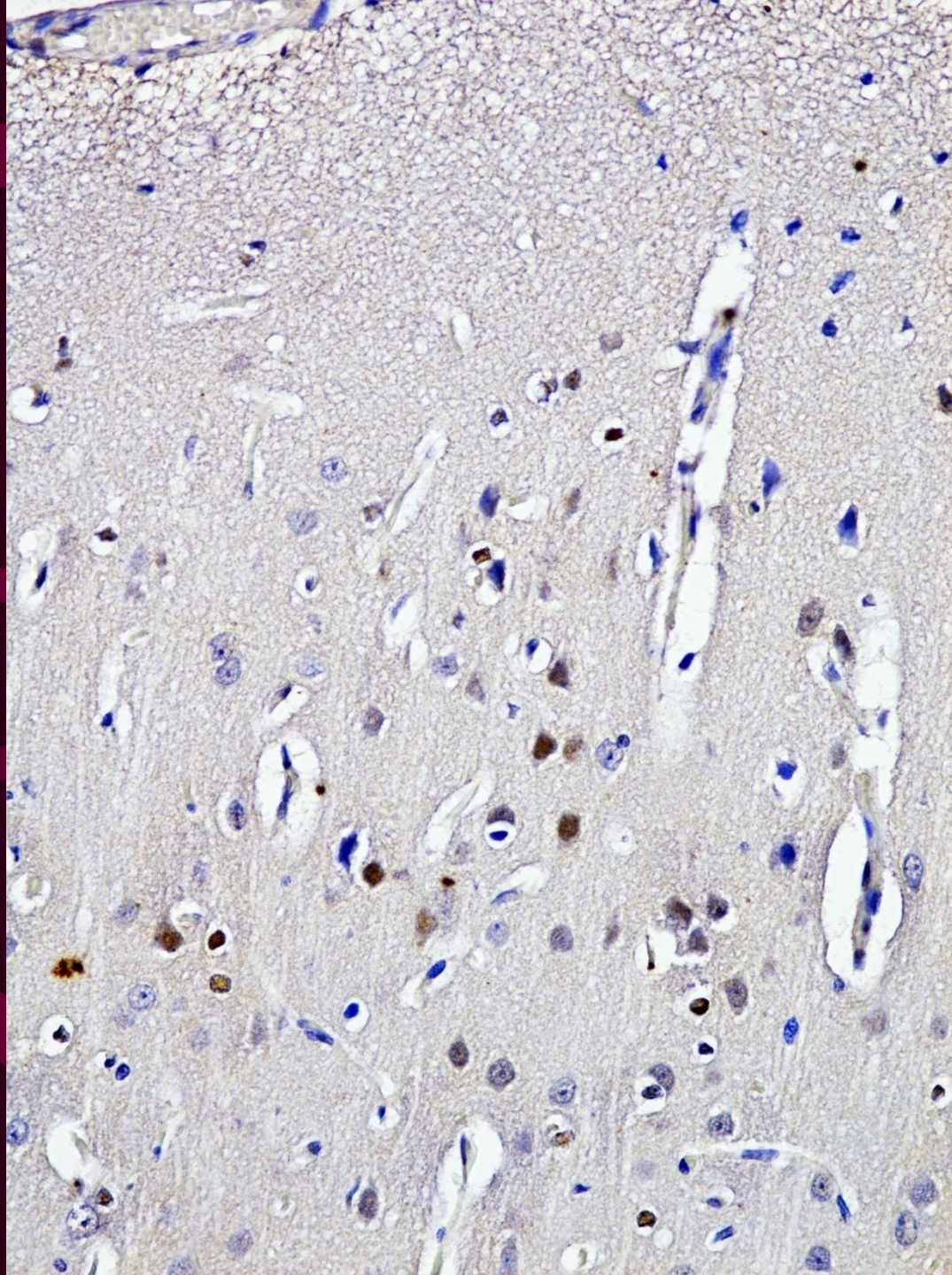
3. Proteina fibrilara glială acidă (GFAP) este o proteină citoplasmatică cu g.m. 49-51 kd, prezentă în filamentele intermediare. Se găsește în **celulele gliale și ependimale, astrocite reactive**, și mai rar în oligodendroglie, celulele satelite din ganglionii senzitivi periferici, celulele stelate din hipofiză, celule Schwann, epiteliul cristalinian, epiteliul corneei, etc.

Este utilizată în diagnosticul tumorilor gliale și ependimare.





Neu N



Caspaza 3

4. Enolaza neuron specifică NSE. Este o **enzimă glicolitică** prezentă difuz în citoplasma celulelor neuroendocrine. Poate fi identificată în mai multe tipuri de tumori: **ganglioneurom, neuroblastom, unele carcinoame neuroendocrine, paraganglioame, feocromocitom, melanom malign, astrocitom** etc.

5. Cromogranina este o proteină acidă prezentă în **celulele neurosecretoare** din intestin, glandă suprarenală, insule Langerhans. Anticorpii anti cromogranină A sunt foarte specifici, dar intensitatea reacției depinde de cantitatea granulelor neurosecretoare, din care motiv sensibilitatea reacției este variabilă. **Este markerul specific pentru tumorile neuroendocrine (apudoame).** Majoritatea acestor tumori prezintă coexpresia cromograninei și citokeratinei, iar frecvent și a enolazei neuron specifice. Se utilizează în diagnosticul pozitiv și diferential al **tumorilor carcinoide, adenoamelor hipofizare, insulare pancreatice, al feocromocitomului, carcinomului tiroidian, etc.**

6. Sinaptofizina. Este o glicoproteină transmembranară cu gm. 38 kd izolată din **veziculele presinaptice ale neuronilor.** Este un marker al diferențierii neurale și neuroendocrine.

Hormoni și receptori hormonal

În sistemul neuroendocrin, substanțele hormonale sunt sintetizate și stocate în granule secretorii, care corespund unor microvezicule citoplasmatiche. Aceste granule, respectiv membrana microveziculelor pot fi identificate imunohistochimic cu cromogranina A, iar substanțele hormonale pe care le conțin pot fi recunoscute, respectiv evidenciate, cu ajutorul anticorpilor antihormonali specifici. Cei mai cunoscuți sunt: tireoglobulina și calcitonina.

MARKERI LEUCOCITARI

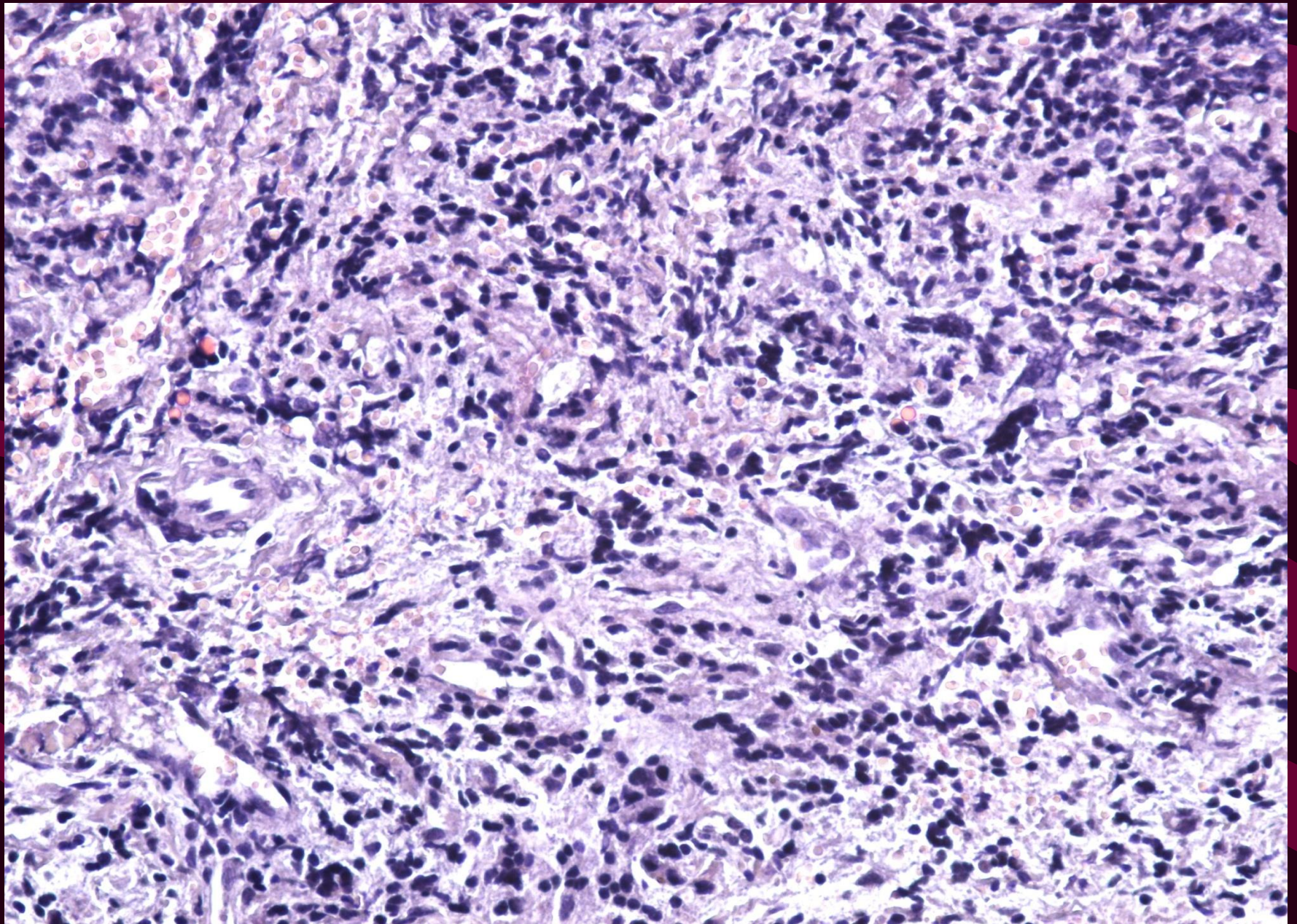
În cazul leucocitelor în general și a celulelor imunocompetente în special se constată o diversitate morfofuncțională importantă. Celule asemănătoare din punct de vedere morfologic prezintă funcții diferite (de ex. limfocitele B și T), iar pe de altă parte celule cu morfologie diferită, prezintă funcții similare (de ex. celulele prezentatoare de antigene)

Diferitele tipuri și subtipuri de leucocite, respectiv limfocitele posedă antigene membranare specifice, numite **antigene de citodiferențiere**. Acestea au rolul de markeri pentru diferitele linii celulare, respectiv pentru diferitele stadii de diferențiere a celulelor.

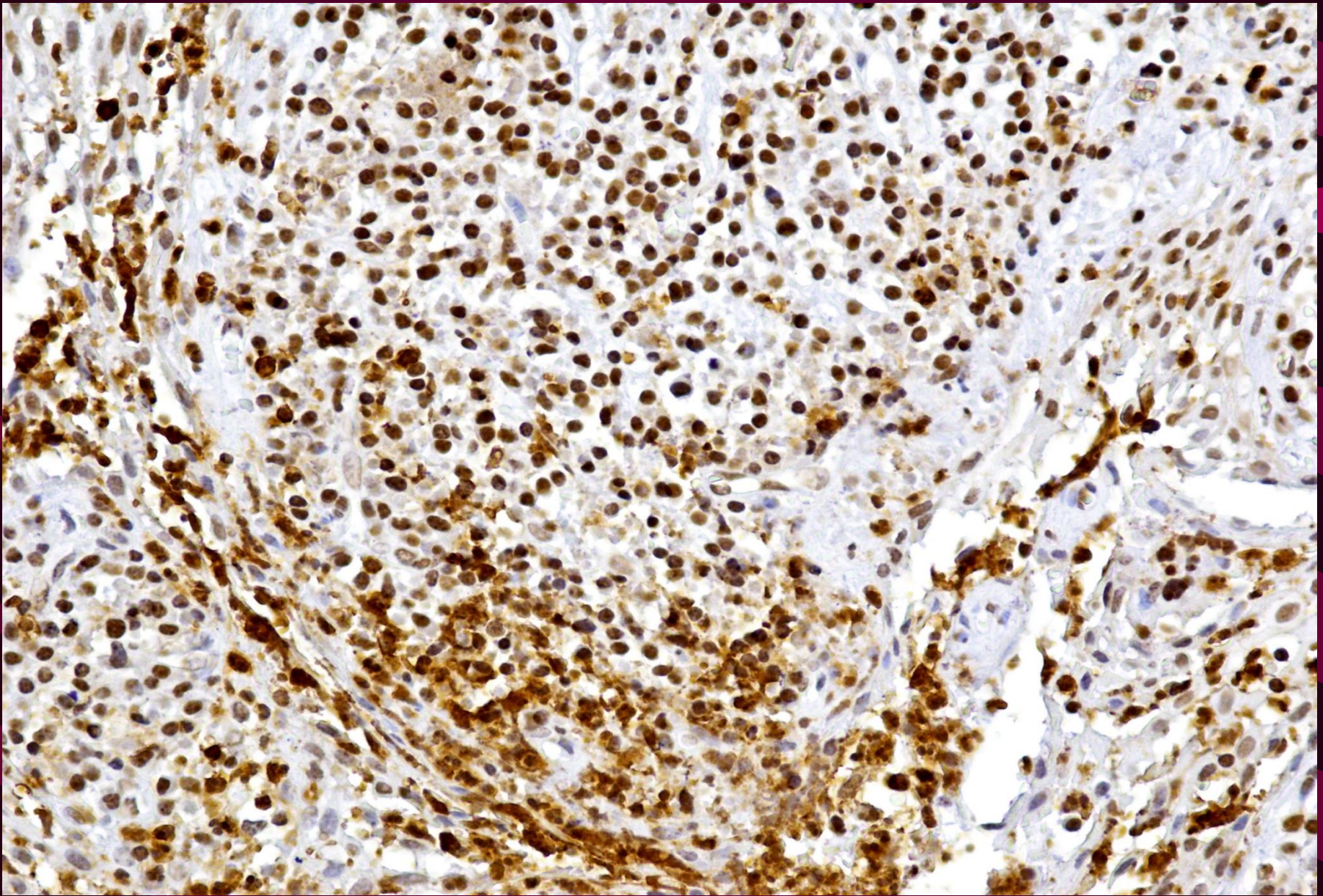
Antigenele de citodiferențiere pot fi evidențiate cu anticorpii monoclonali care aparțin sistemului **CD (Cluster of Differentiation)** sau sunt independente de acest sistem. Prima clasificare CD s-a făcut în 1982 la Paris, când au fost definite 15 tipuri de antigene. În prezent numărul lor este în jur de 200.

Antigenele de citodiferențiere sunt **proteine sau glicoproteine membranare**, ale căror prezență sau absență poate furniza informații cu privire la stadiul evolutiv al unei celule, ceea ce implicit are importanță în diagnosticul și tratamentul unor boli limfo-leucocitare

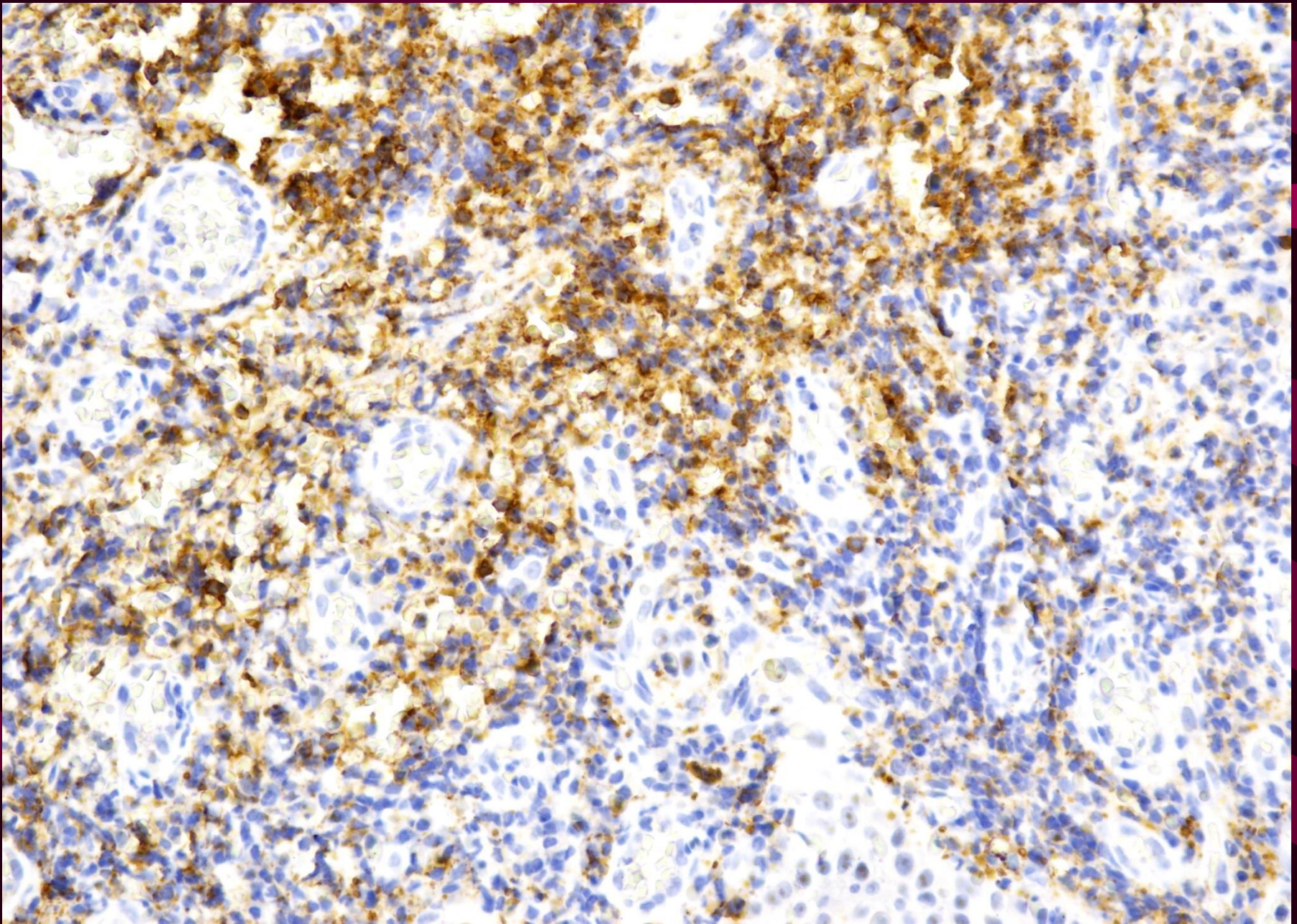
Markeri generali sunt antigenele de natură glicoproteică prezente pe suprafața majorității leucocitelor aparținând atât seriei mieloide cât și limfoide. Dintre aceștia amintim: **CD 45 (ANTIGENUL LEUCOCITAR COMUN, LCA)**



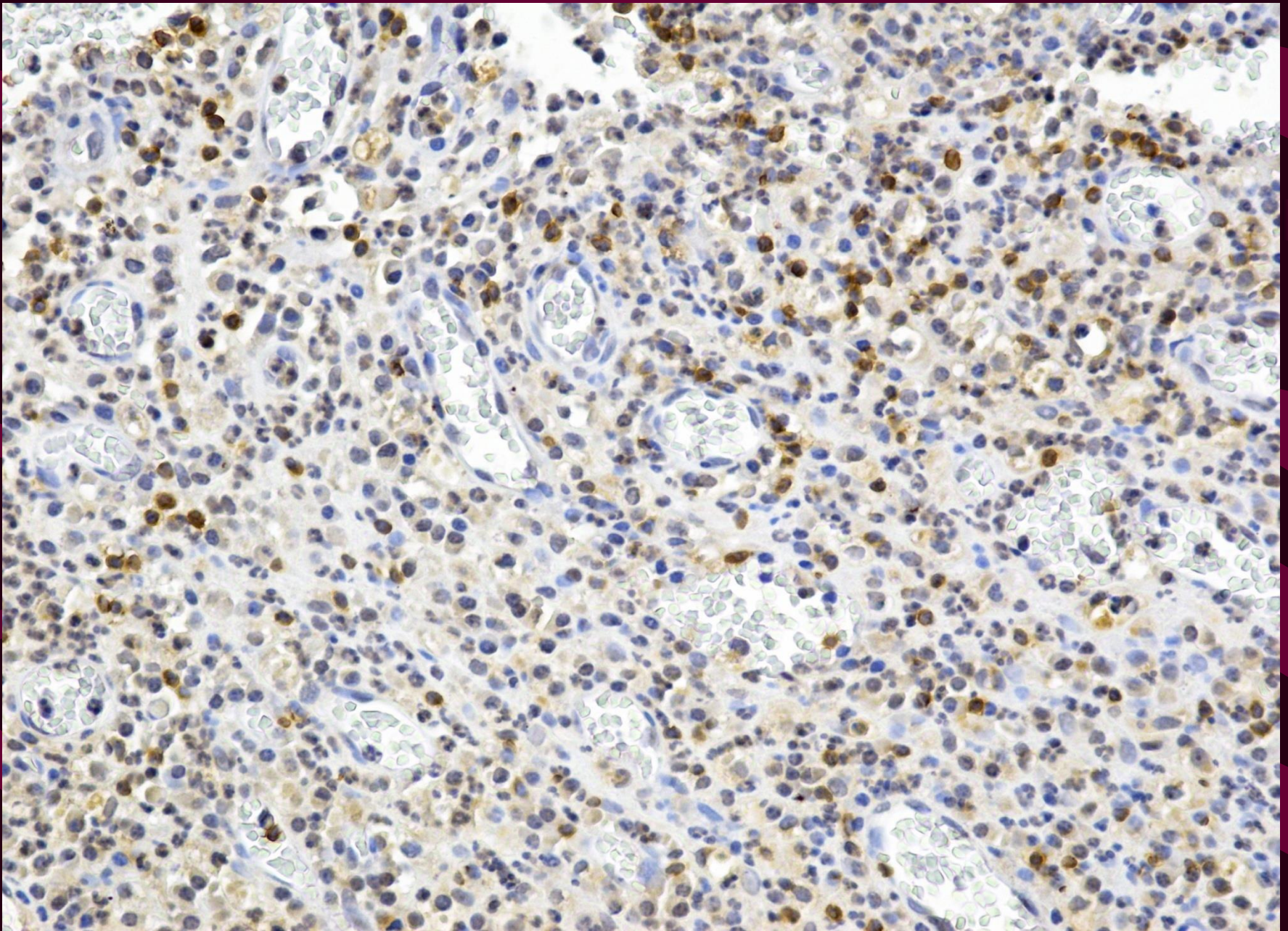
Granulom apical HE



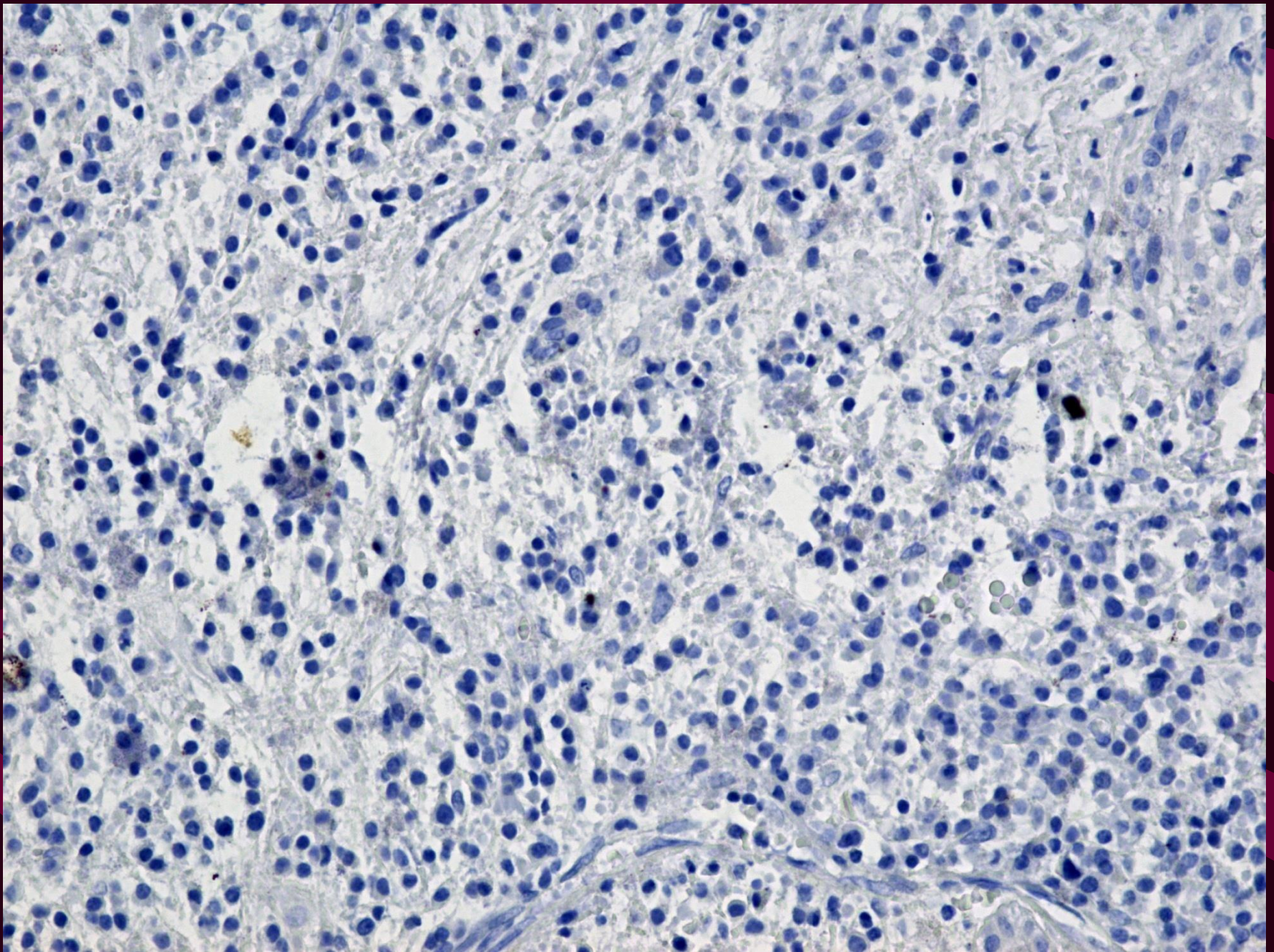
Granulom apical CD45



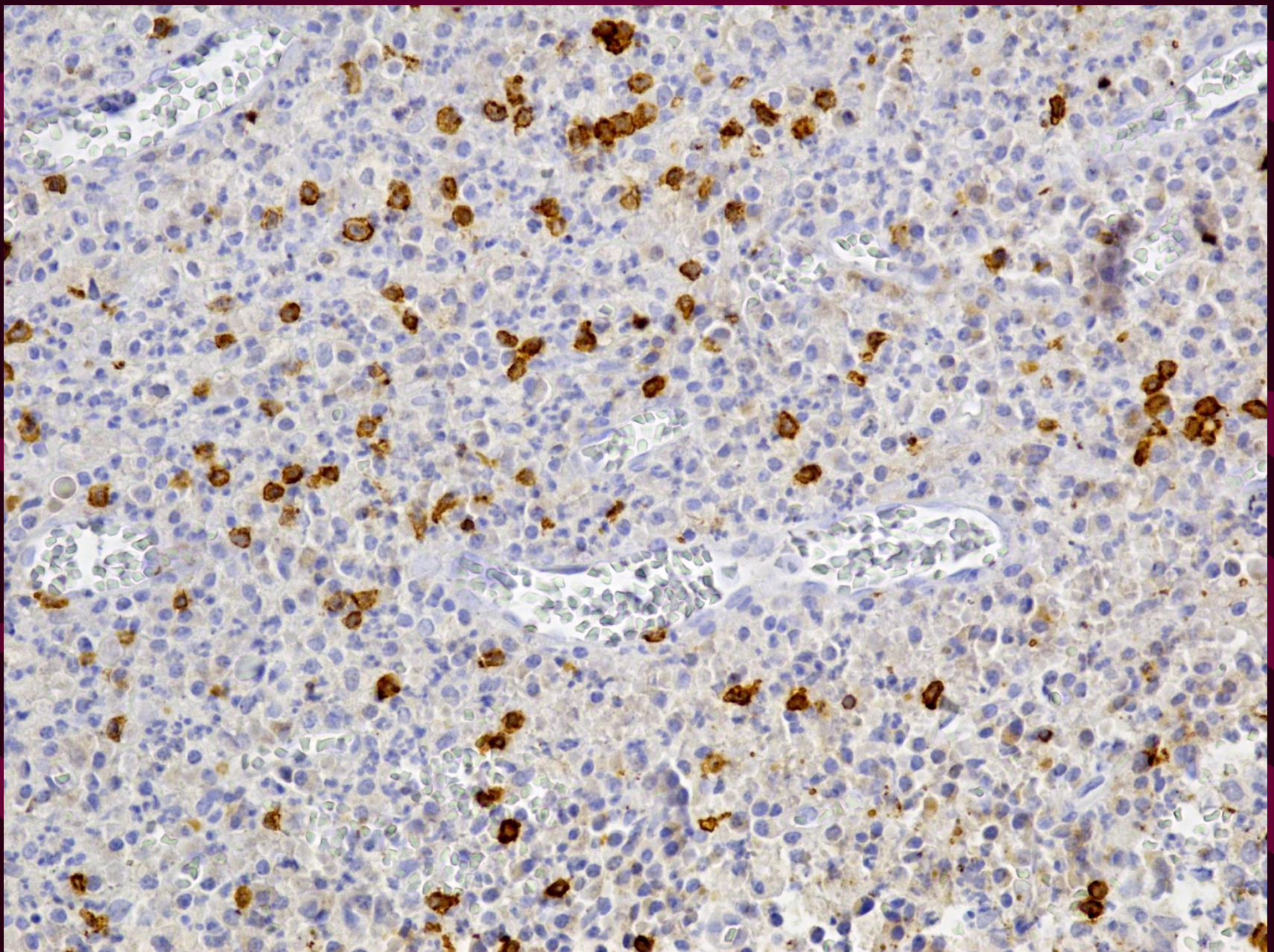
Granulom apical CD20 – limf. B



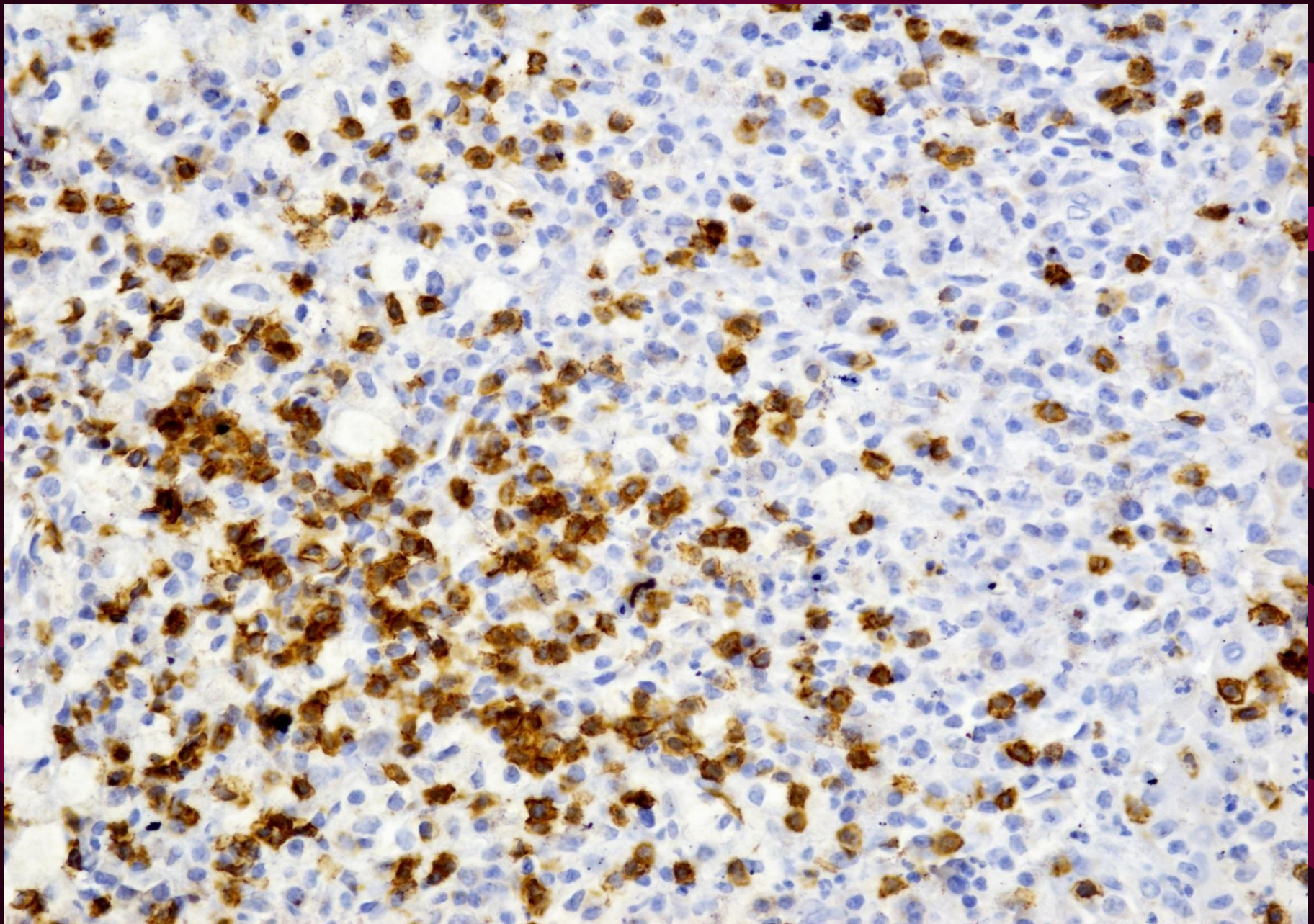
Granulom apical CD3 – limf. T



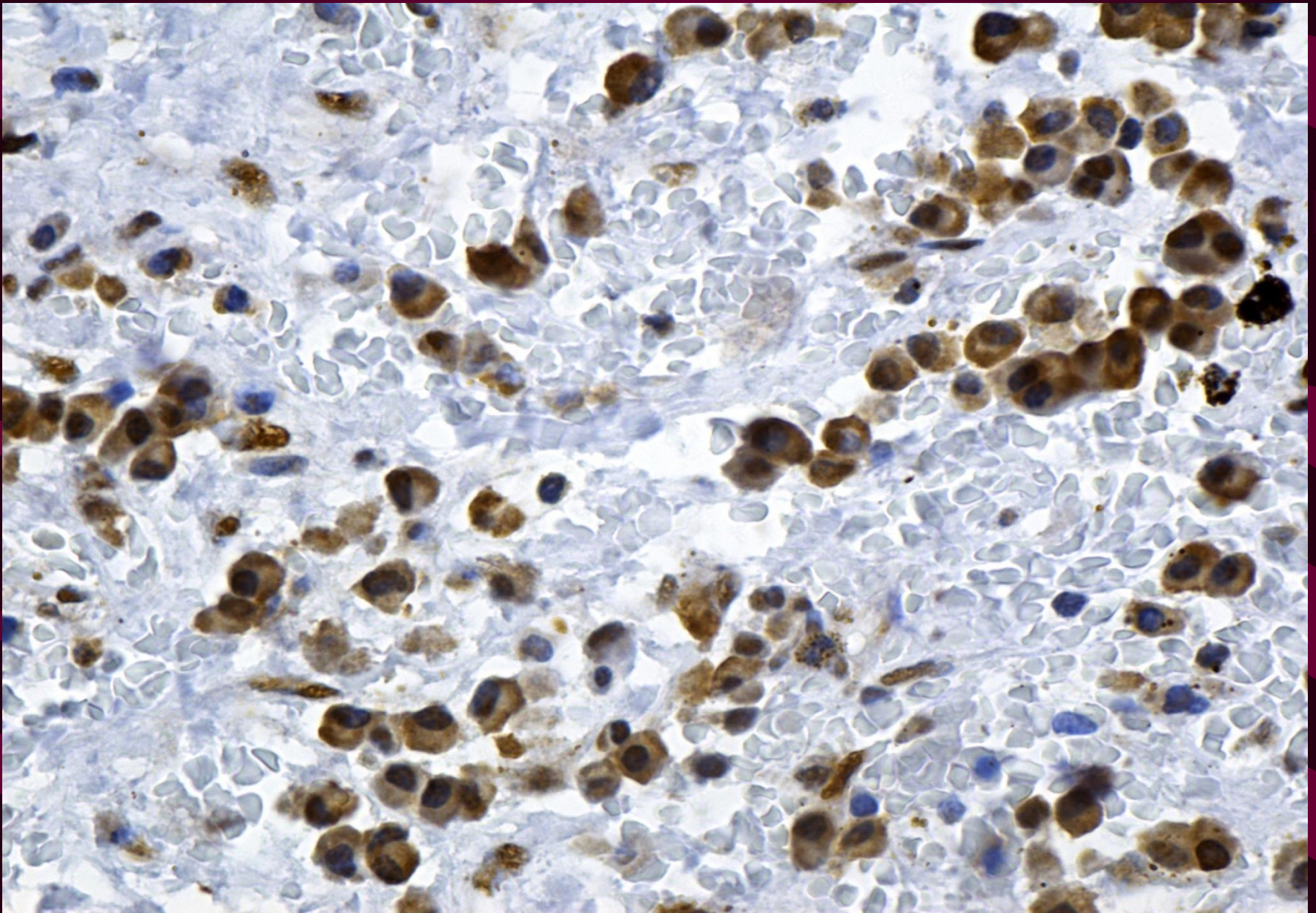
Granulom apical CD4 – limf. T



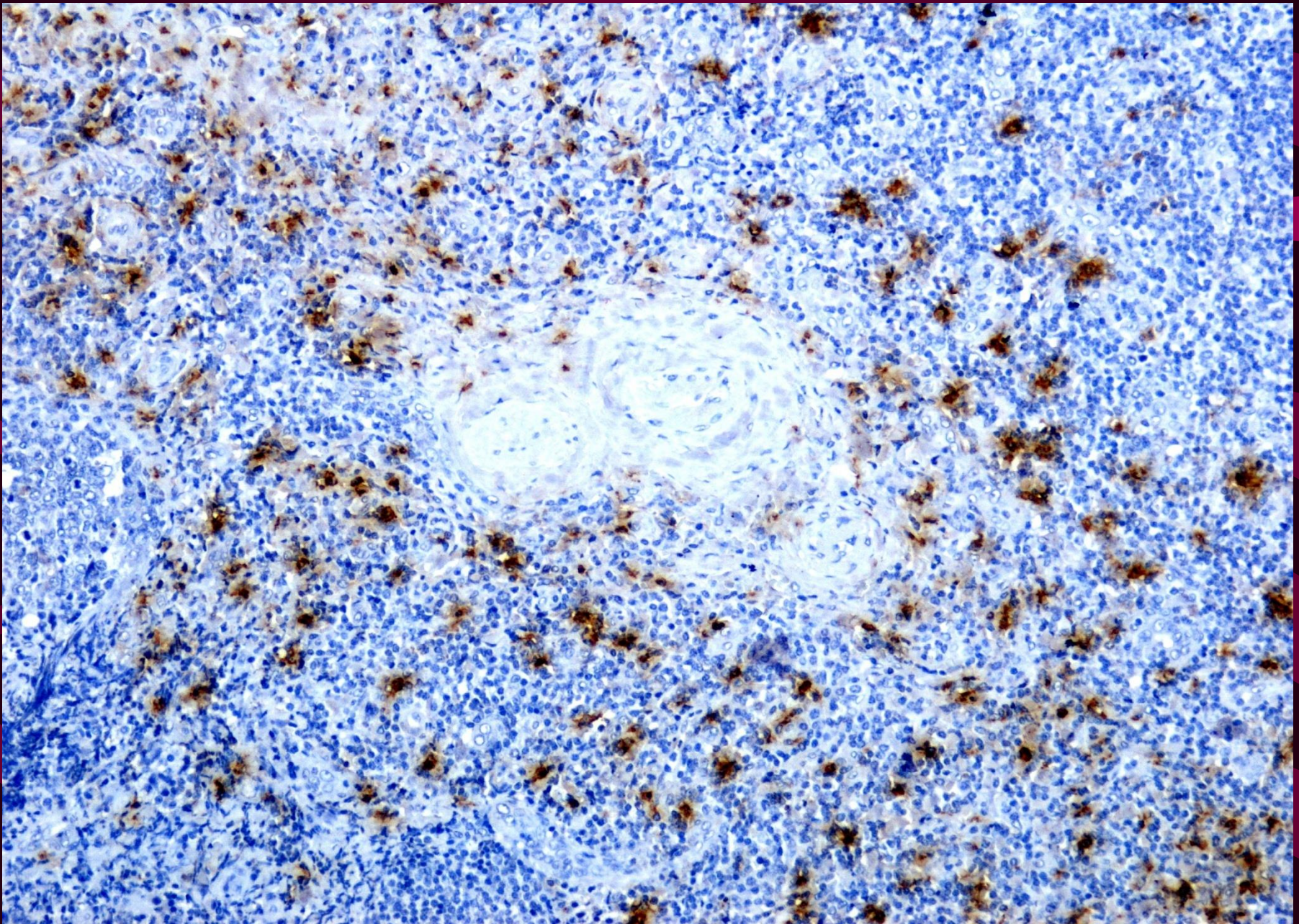
Granulom apical CD8 – limf. T



Granulom apical CD68 – macrofage



Granulom apical CD79 alfa – plasmocite



Amigdalita crónica - triptaza – mastocite

MARKERI ASOCIAȚI CICLULUI CELULAR

Examinarea ciclului celular, respectiv ai factorilor care îl influențează, devine din ce în ce mai importantă în practica histopatologică și în cercetare. În domeniul patologiei se utilizează anticorpi specifici pentru determinarea antigenelor care influențează capacitatea proliferativă și moartea programată (apoptoza) a celulelor tumorale.

Antigenul Ki67. Este o **proteină nucleară legată de ADN**, un dublet proteic, parte integrantă a învelișului cromozomial. Este exprimată în fazele **G1, S, G2 și M ale ciclului celular**, dar este absentă în faza G0. Numărul celulelor Ki67-pozitive este direct proporțional cu rata celulelor în diviziune activă. În cazul tumorilor maligne un indice Ki67 mare înseamnă o activitate proliferativă crescută și un prognostic mai rezervat. În țesuturile normale și majoritatea tumorilor există o corelație între activitatea mitotică și indicele Ki 67.

PCNA. Este o **proteină nucleară din grupul ciclinelor**, auxiliară DNA-polimerazei care crește în faza G1 a ciclului celular și scade în fazele G2 și M. Este exprimată în primul rând de celulele în faza S. Există o bună corelare între activitatea mitotică, gradul histologic al tumorii și numărul nucleilor marcați cu anticorpul monoclonal anti PCNA.

PCNA și P53 pozitive cu valori mari în carcinoame, reprezintă un grad înalt de agresivitate biologică a tumorii și se corelează cu gradul histologic și indicele mitotic.

p53. Antioncogenă aflată pe Cr 17p cu rol de "gardian" al ciclului celular; "arestează" celula cu mutații DNA în faza G1.

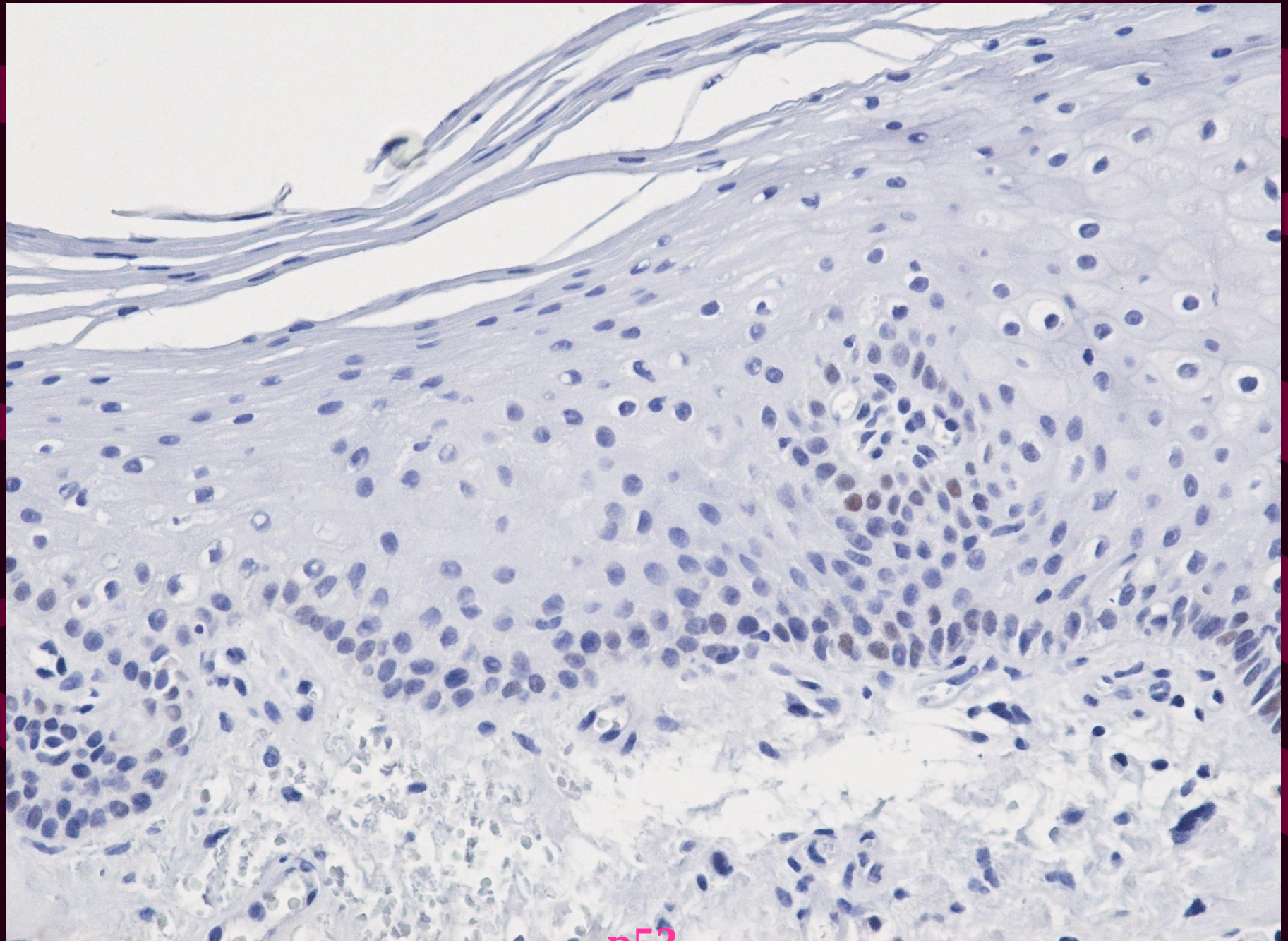
FACTORII DE CREȘTERE

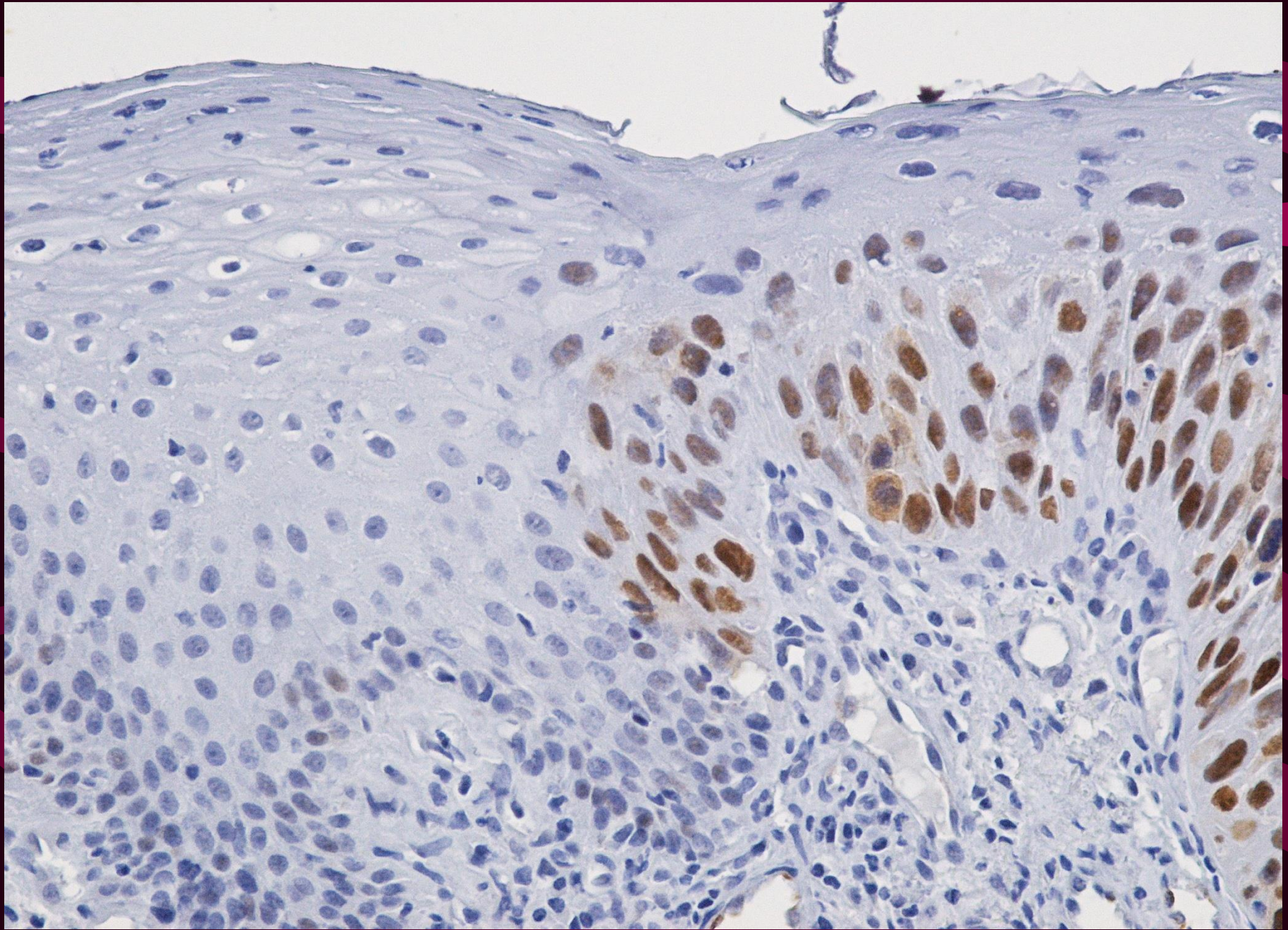
Sunt polipeptide, care influențează înmulțirea și proliferarea diferitelor tipuri de celule, iar în urma mutațiilor produse în genele reglatoare ale acestor proteine, factorii de creștere se pot transforma în oncogene. Proteinele codificate de oncogene sunt **oncoproteinele**.

Principalii factori de creștere sunt:

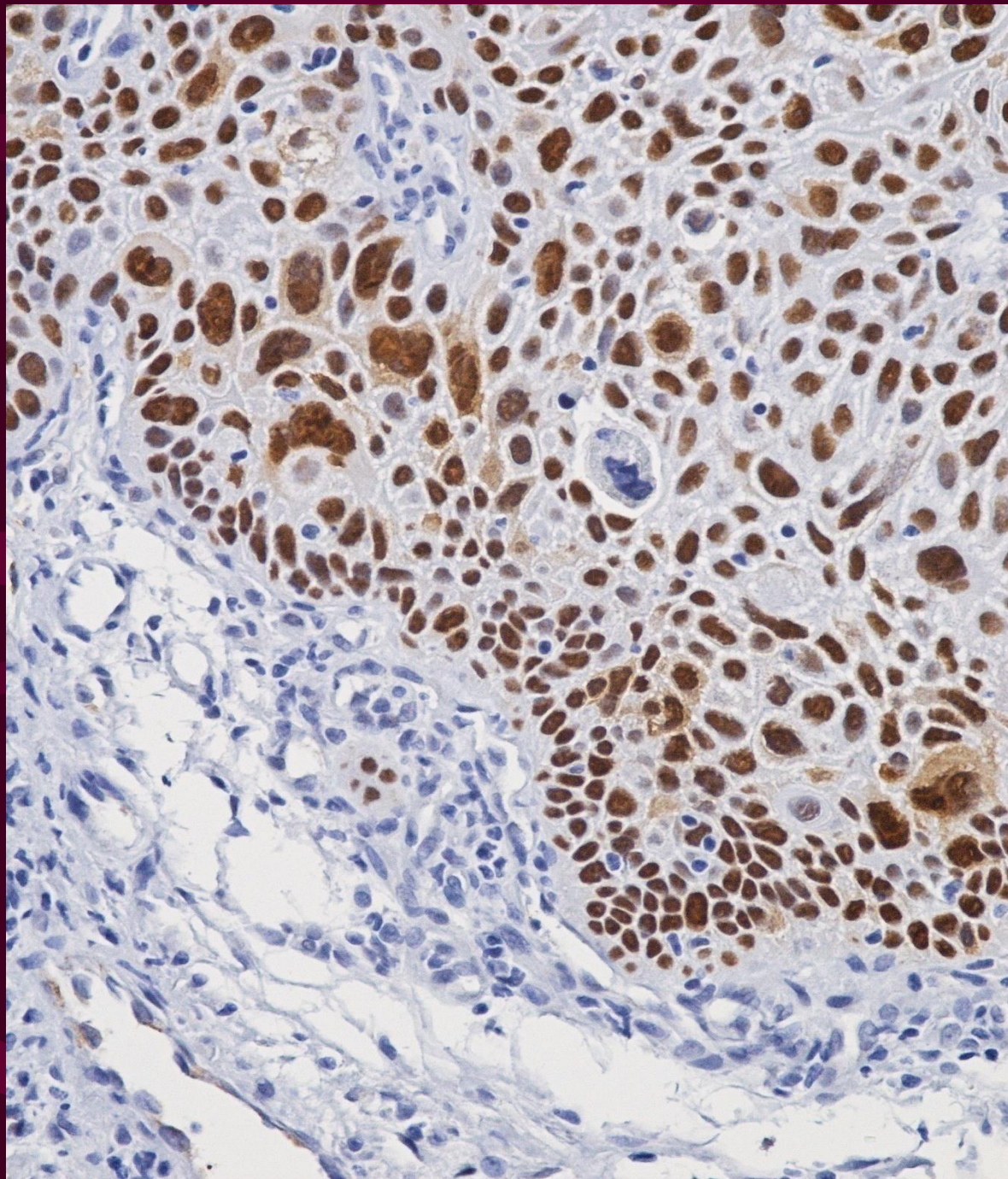
- factorul epidermal de creștere (EGF),
- factorul plachetar de creștere (PDGF),
- factori fibroblastici de creștere (FGFs),
- transforming growth factors (*TGF* alfa și beta),
- unele citokine (interleukine, **TNF-factorul de necroză tumorală**)

etc. Prin metode imunohistochimice se pot evidenția receptorii acestor factori.

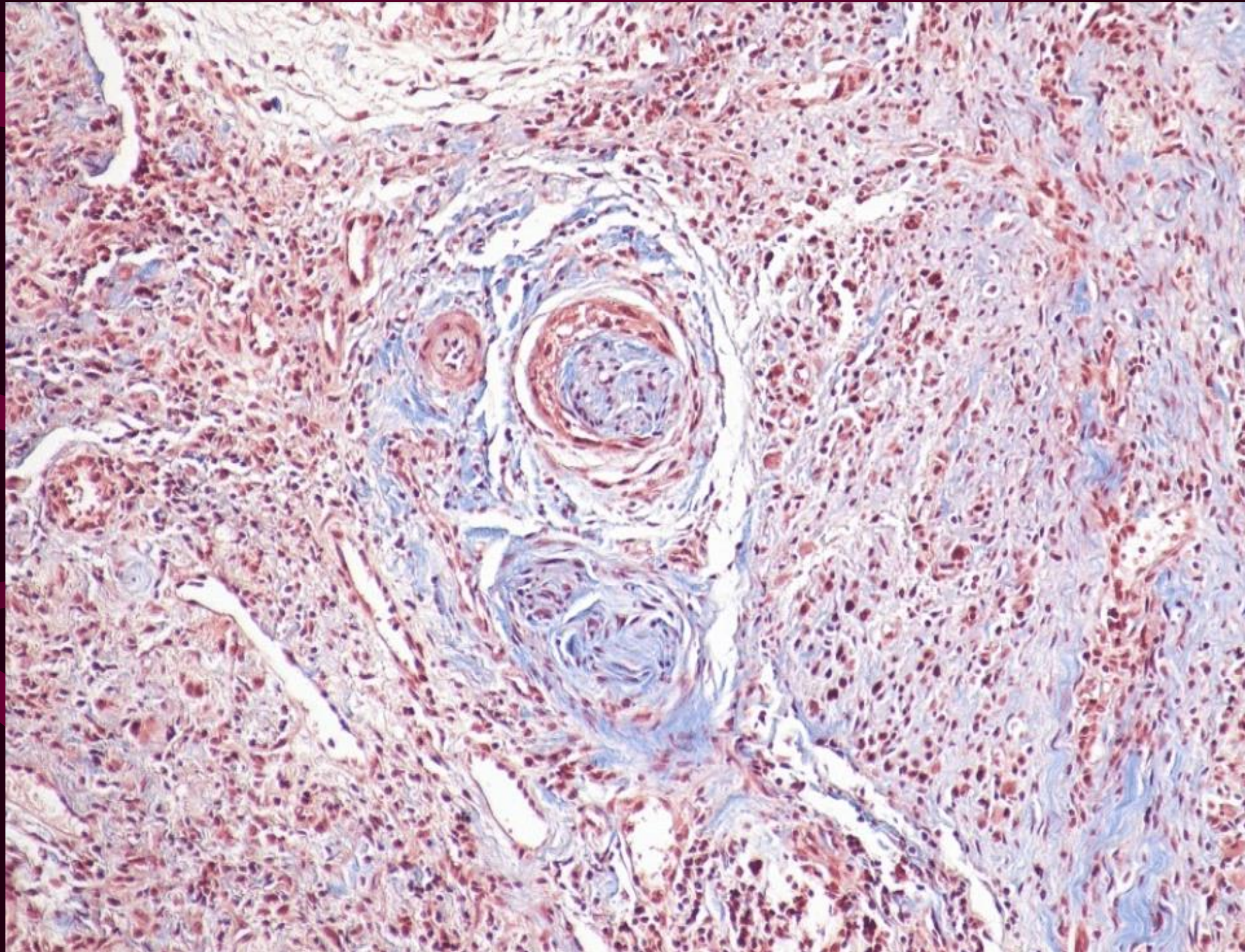


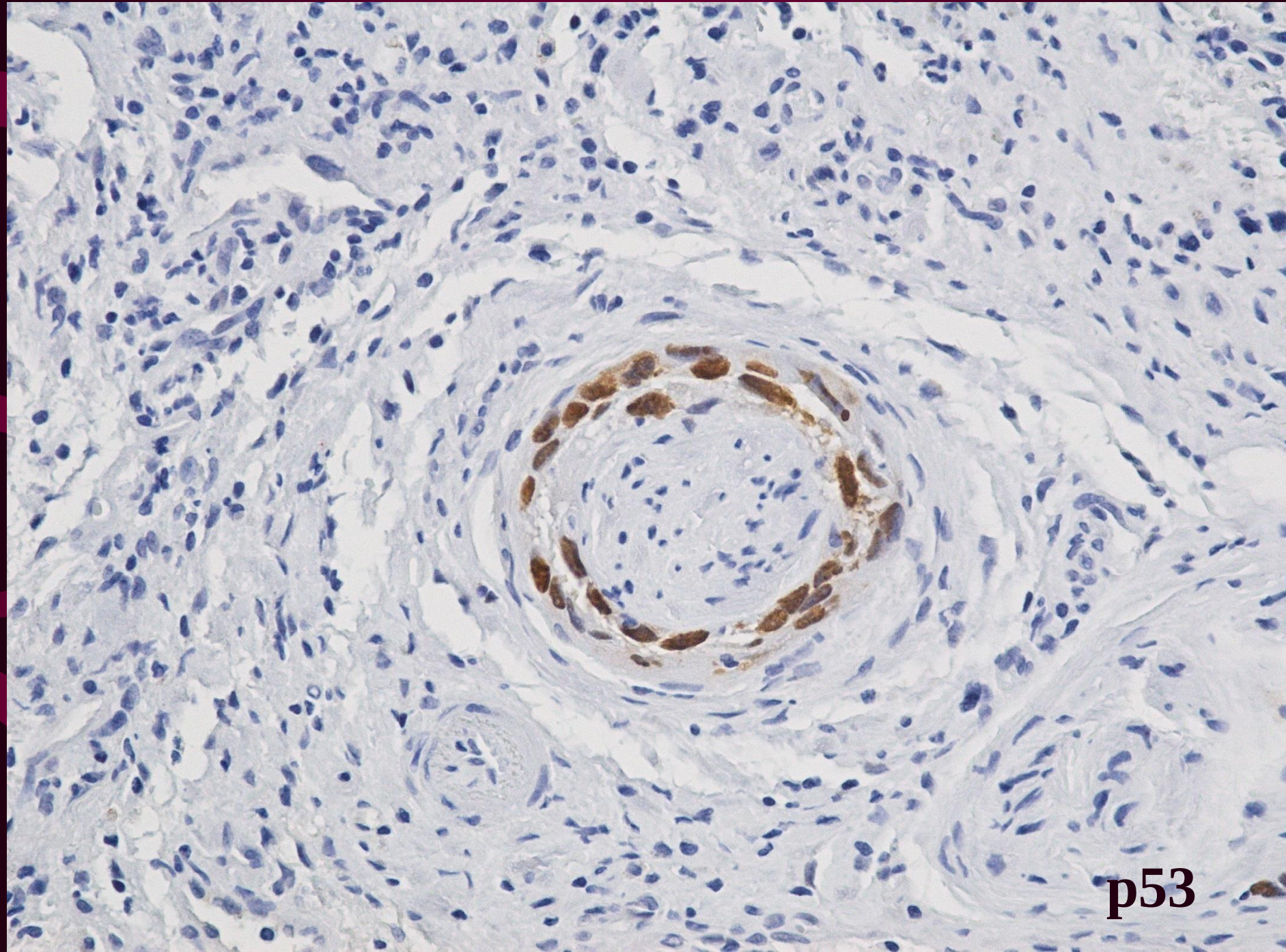


p53

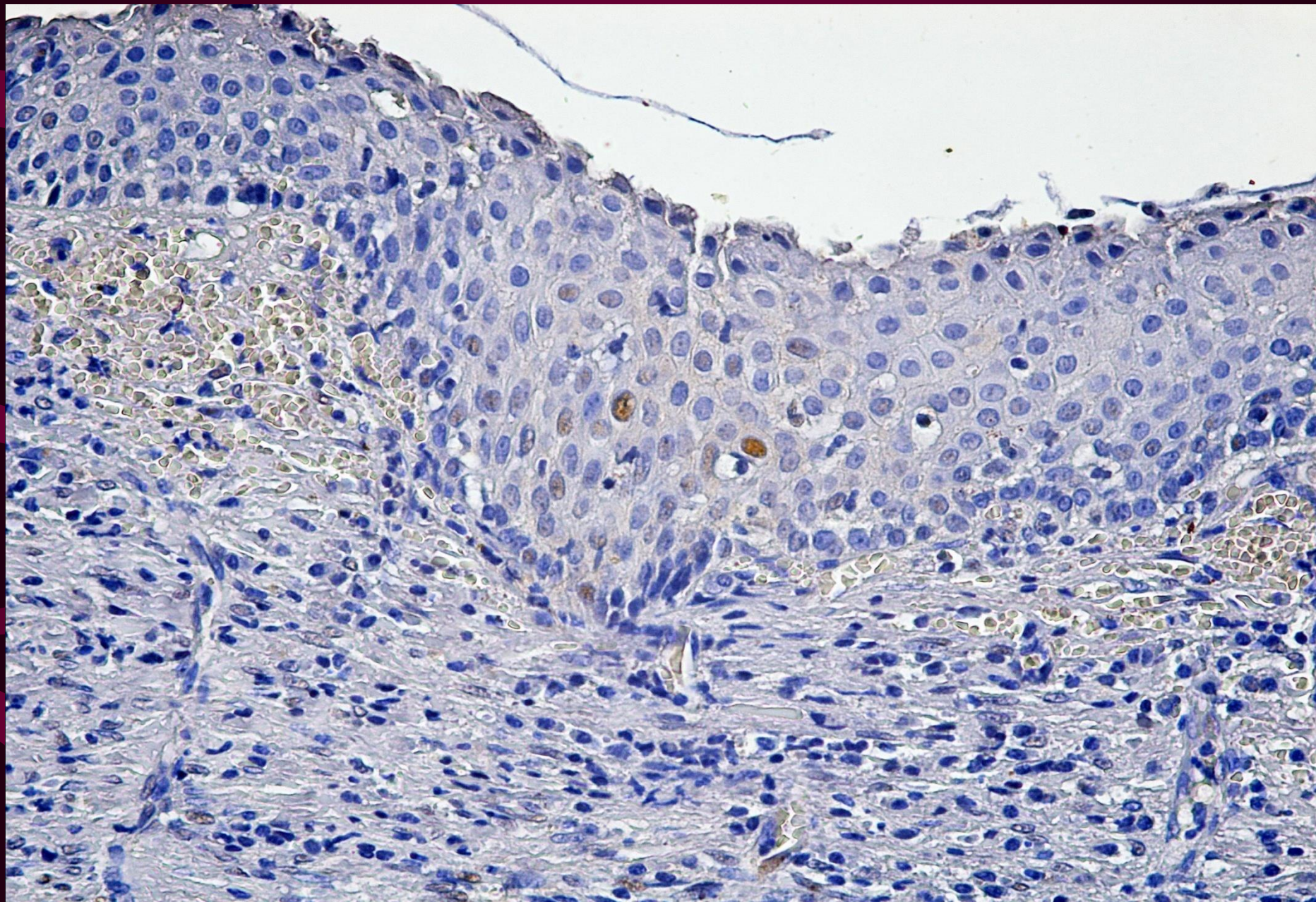


p53

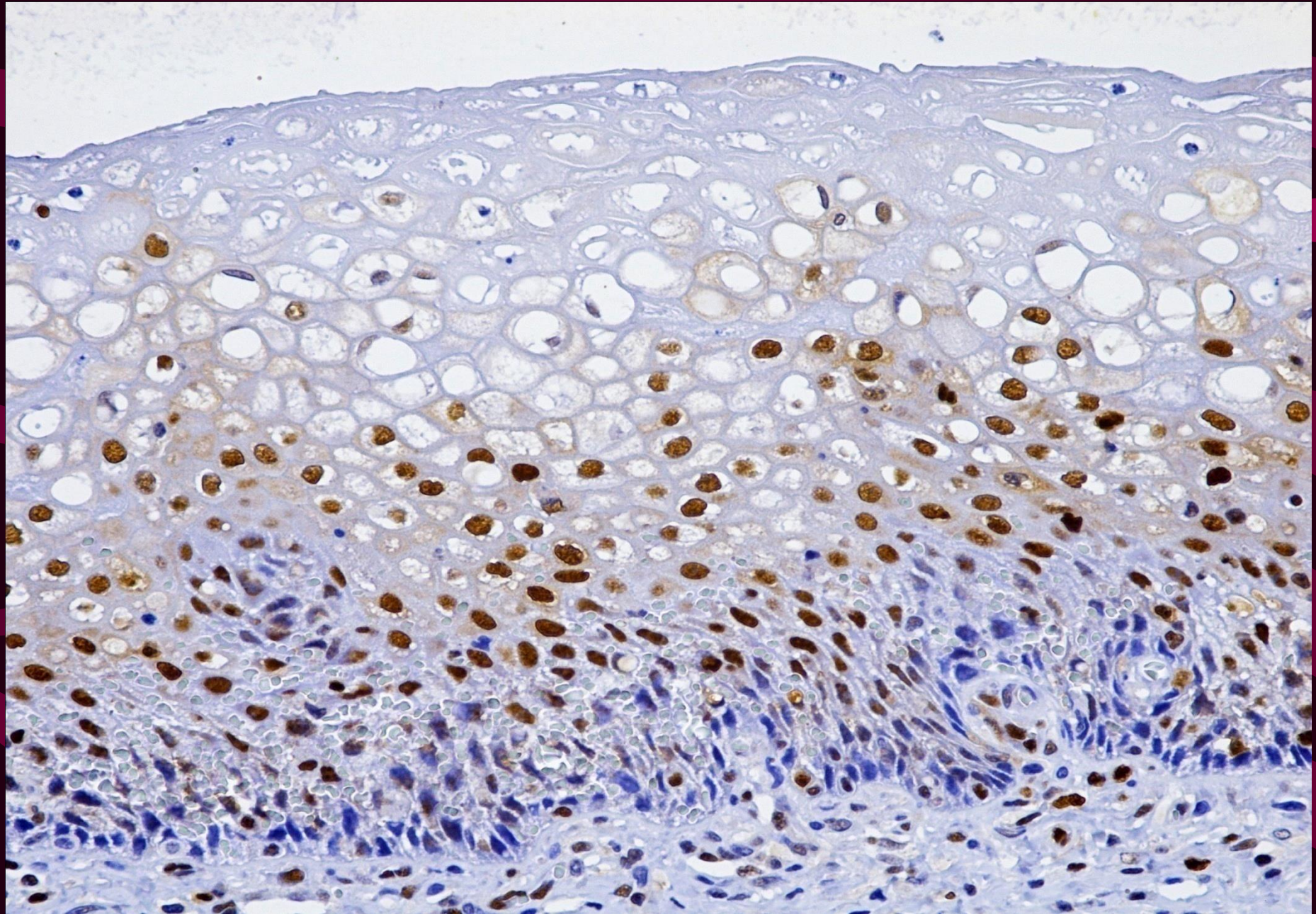




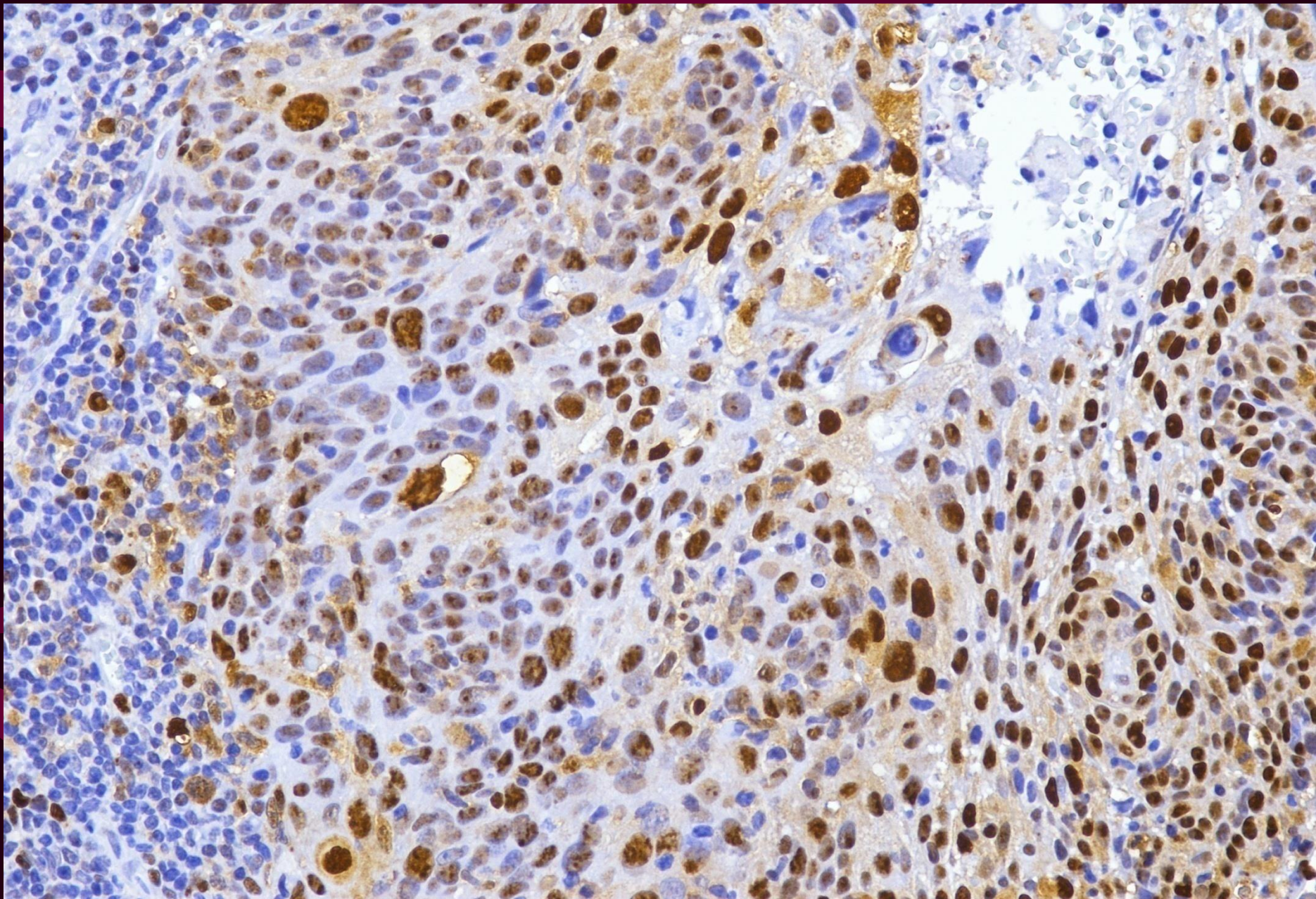
p53



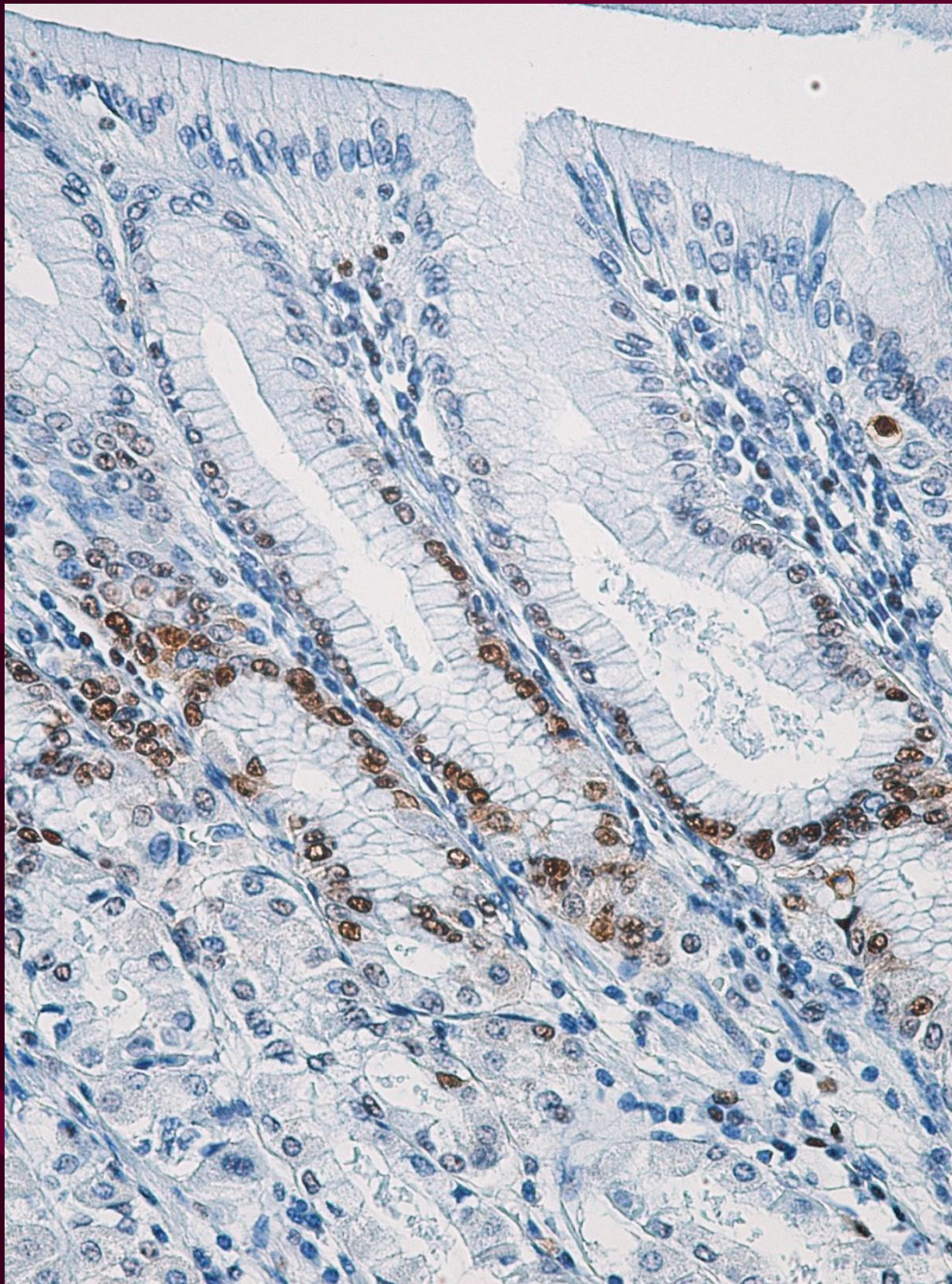
PCNA – Epiteliu cervical normal



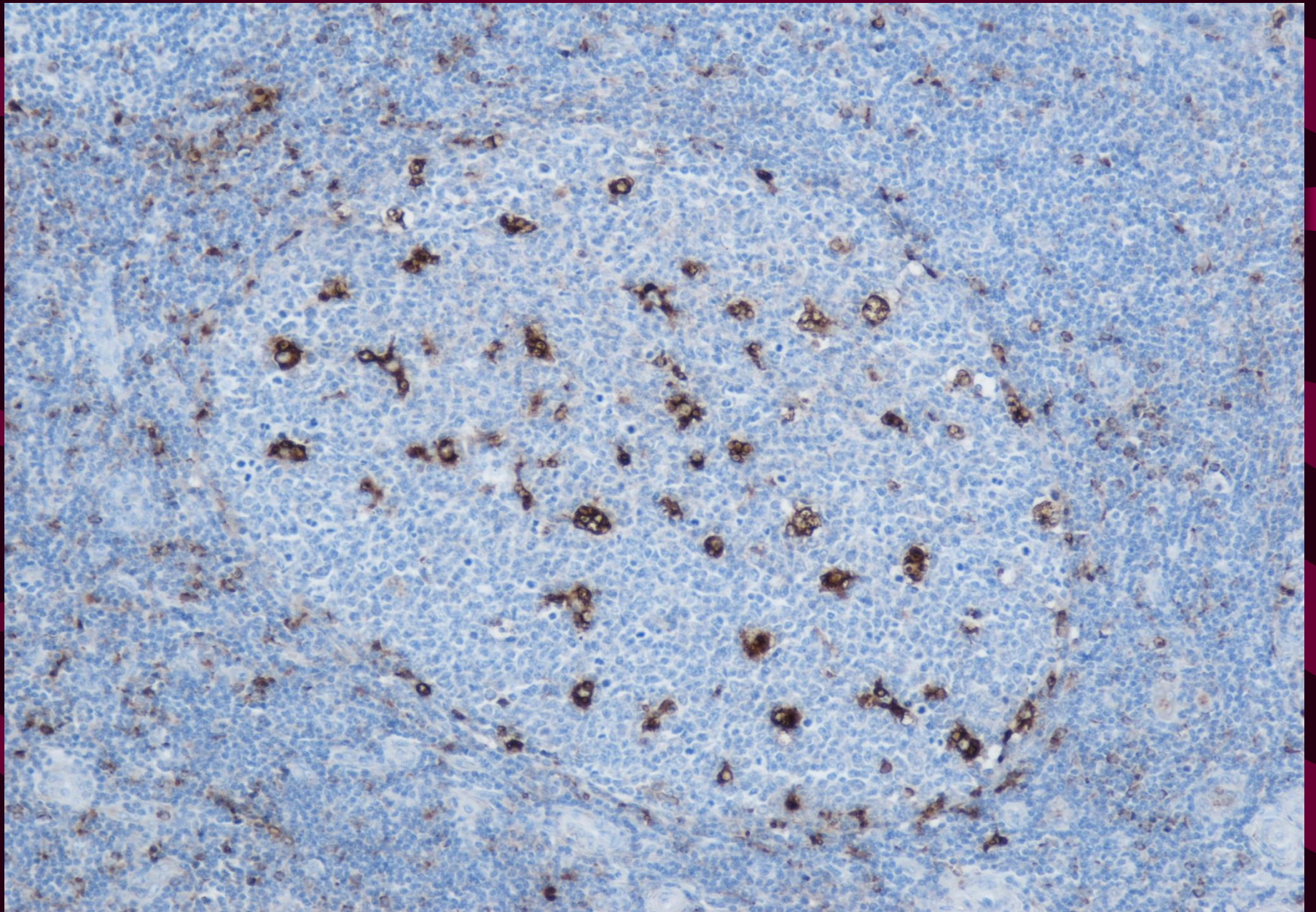
PCNA – CIN II



PCNA – Carcinom papilar scuamos



**PCNA –
Mucoasa gastrica**



CD68 – Macrophage