

DETEKCIA REGULAČNÉHO PROTEÍNU P16/INK4A V DYSPLASTICKOM DLAŽDICOVOM EPITELI KRČKA MATERNICE AKO DIAGNOSTICKÝ NÁSTROJ PREVENČIE KARCINÓMU

¹Rajčáni J., ²Adamkov M., Hybenová J., Morávková E., Lauko L., Felcanová D., Benčat, M.

Laboratórium patologickej anatómie, Alpha Medical a.s., Martin

¹Virologický ústav SAV, Bratislava, emeritný vedecký pracovník

²Ústav histológie a embryológie Jesseniovej LFUK, Martin

Súhrn

V paralelných rezoch zo 423 náhodne vybraných bločkov v bioptickom materiáli pochádzajúcom od 178 pacientok s diagnózou dysplázia epitelu alebo erózia krčka maternice sme vykonali imunohistochemické farbenie na polypeptid p16. Proteín p16/INK4A (inhibitor kinase 4) je regulátor bunkového delenia, ktorého syntéza stúpa v prítomnosti onkoproteínu E7, kódovaného papilovírusmi ľudí (HPV). Expresiu proteínu p16 sme pozorovali v jadrách ako aj v cytoplazme dysplastických buniek dlaždicového epitelu ako aj buniek karcinómu. Pri 16,6 % prípadov erózií sme pozorovali zreteľnú pozitívitu antigénu p16 v bazálnych a suprabazálnych bunkách okolitého nerohovatejúceho dlaždicového epitelu, ktorý niesol znaky CIN I/LSIL. Pri CIN I/LSIL sme z celkového počtu 80 vyšetrených prípadov pozorovali pozitívne farbenie na antigén p16 v 65 (81 %) prípadoch. Typickým nálezom bola prítomnosť antigénu p16 v dysplastických bazálnych a suprabazálnych bunkách vytvárajúcich kontinuálnu vrstvu v spodnej tretine epitelu. Pri CIN II/HSIL ako aj pri CIN III/HSIL sme nachádzali antigén p16 v 95 % (45/47), respektíve až v 100 % (27/27) všetkých vyšetrených prípadov. Typickým znakom bola distribúcia antigénu p16 vo viac ako jednej tretine zmeneného epitelu alebo difúzna lokalizácia v celej jeho šírke. Intenzívne farbenie na proteín p16 sme pozorovali v jadrách a v cytoplazme nádorových buniek pri 6 karcinómoch krčka maternice, ktorých bločky boli vyšetrené v desiatkach rezov ako pozitívne kontroly. Na základe predkladaných skúseností možno povedať, že farbenie na antigén p16 je dobrou diagnostickou pomôckou, ktorá upozorní na prítomnosť dysplázie i na jej rozsah.

Kľúčové slová: papilómavírus ľudí (HPV) – epitel krčka maternice – CIN/SIL – proteín p16 – imunohistochemické farbenie

Summary

Detection of Regulatory Protein p16/INK4A in the Dysplastic Cervical Squamous Cell Epithelium is a Diagnostic Tool for Carcinoma Prevention

Parallel sections from 423 randomly selected blocks representing biopsies of 178 women with the diagnosis of cervical dysplasia and/or erosion were stained for p16 polypeptide. The p16/INK4A (inhibitory kinase 4) protein is a cellular division regulator, expression of which increases in the presence of oncoprotein E7, encoded by human papillomavirus (HPV). Expression of p16 protein was seen in the nuclei and cytoplasm of dysplastic squamous epithelium cells as well as in carcinoma cells. In 16.6% of erosion cases, the p16 antigen was present in the basal and suprabasal layer of the surrounding squamous epithelium revealing features of CIN I/LSIL. In CIN I/LSIL as classified by HE staining, the p16 antigen was found in 65 out of 80 (81%) cases. The p16 protein was typically seen in dysplastic basal and suprabasal cells encompassing a confluent layer in the lowest third segment of stratified epithelium. In CIN II and CIN III grouped as HSIL, the positive rate of p16 antigen presence was 95% (in 45 cases out of 47) and/or 100% (in each of 27 cases), respectively. The typical sign of p16 antigen distribution in HSIL was its staining over two thirds and/or throughout the whole dysplastic epithelium. Extensive staining for p16 antigen was registered within nuclei as well as cytoplasm of neoplastic cells in all 6 cervical squamous cell carcinomas, which were examined in many sections when being used as positive controls. Based on our experience, we consider the p16 antigen staining a helpful tool indicating dysplastic cells and estimating their extent.

Key words: human papillomavirus – cervical epithelium – CIN/SIL – p16 protein – immunohistochemical staining

Čes.-slov. Patol., 45, 2009, No. 4, p. 101–107

ÚVOD

Papilomavírusy ľudí a zvierat sú malé neobalené vírusy (priemer 55 nm) obsahujúce dvojvláknovú DNA (9, 32). Vírióny (častice vírusu) majú ikozaedrovú symetriu; sú zložené zo 72 podjednotiek, tvorených štruktúrnymi bielkovinami kapsidu L1 a L2 (odvodené od slova *late*, t.j. neskoré bielkoviny). Vo vnútri kapsidu sa nachádza dvojvláknová dsDNA pozostávajúca

z približne 8000 bázových párov (bp). Tá okrem dvoch bielkovín kapsidu kóduje najmenej 7 (niekedy 8) neštruktúrnych proteínov označovaných ako E1-E8 (od slova *early*, skoré bielkoviny). Prepis vírusových génov (syntéza vírusovej mRNA) je riadený promótorom v dlhej kontrolnej oblasti (LCR, long control region) vírusovej DNA (vDNA). K nej najbližšie ležia čítacie rámce génov, ktoré kódujú neštruktúrne onkogénne bielkoviny E5, E6 a E7. Toto usporiadanie génov má rozhodujúci význam pre ich onkogénny účinok, ktorý sa prejaví, keď sa prí-