

Секция «Фундаментальная медицина»

Иммуногистохимическая экспрессия белка-регулятора клеточного цикла p16 при диспластических изменениях эпителия шейки матки

Данилова Наталья Владимировна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: Natalyadanilova@gmail.com

Функцией белка p16 INK4a в клетке является регуляция клеточного цикла и ограничение избыточного деления клеток. Угнетая активность циклин-зависимых киназ 4 и 6 [3] p16INK4a останавливает рост и деление клетки, но в его отсутствие, киназы связываются с циклином D1, что приводит к инактивации pRb, и усилению пролиферации клеток [4].

Парадоксально, что при раке шейки матки экспрессия p16 возрастает. Это объясняется тем, что онкопротеины папилломавируса человека (E6 и E7) инактивируют pRb, что вызывает увеличение экспрессии p16INK4a по механизму отрицательной обратной связи, так как pRB может осуществлять негативную регуляцию синтеза p16INK4A [2]. Таким образом, в опухолевых клетках гиперэкспрессия белка p16INK4A, может служить индикатором злокачественной трансформации клеток эпителия шейки матки.

К предопухолевым изменениям эпителия шейки матки относятся плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения низкой степени (LGSIL) и плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения высокой степени (HGSIL). Исследование проводилось на архивном материале 58 биопсий шейки матки, которые были разделены на 2 группы: LGSIL (8 наблюдений), HGSIL (49 наблюдений) на основании пересмотра тремя независимыми врачами-патологоанатомами. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием набора CINtec p16 Histology Kit MTM Laboratories AG [5]. Реакцию оценивали полуколичественным методом. При выявлении p16 определялась диффузная ядерно-цитоплазматическая реакция в клетках эпителия. В группе LGSIL экспрессия маркера зарегистрирована в 37,5% случаев. Отсутствие реакции – 62,5 % случаев. В группе HGSIL маркер обнаруживался в 73,5% случаев, из них 16,3% – умеренная экспрессия, а 57,2% – выраженная. Уровень экспрессии маркера в группе HGSIL был статистически выше, чем при LGSIL ($p < 0.05$). Различия экспрессии p16 в группах отражают разную природу этих процессов, различный биологический потенциал. Обнаружена молекулярно-биологическая гетерогенность группы HGSIL – в 13 из 49 случаев (26,5%) реакция с p16 отсутствовала, а выявлялась только в 73,5% случаев. Эти результаты не согласуются с данными других исследований, в которых при HGSIL p16 экспрессировался в 90-100% случаев [1]. Возможной причиной может быть отсутствие единых гистологических критериев, что приводит к высокой вариабельности заключений у различных специалистов.

Литература

1. Keating, J. T., A. Cviko, et al. (2001). "Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia." *Am J Surg Pathol* 25(7): 884-91.

2. 2. Kim, Y. T. and M. Zhao (2005). "Aberrant cell cycle regulation in cervical carcinoma." *Yonsei Med J* 46(5): 597-613.
3. 3. Murphy, N., C. C. Heffron, et al. (2004). "p16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem." *Virchows Arch* 445(6): 610-5.
4. 4. Park, I. K., S. J. Morrison, et al. (2004). "Bmi1, stem cells, and senescence regulation." *J Clin Invest* 113(2): 175-9.
5. 5. Redman, R., I. Rufforny, et al. (2008). "The utility of p16(Ink4a) in discriminating between cervical intraepithelial neoplasia 1 and nonneoplastic equivocal lesions of the cervix." *Arch Pathol Lab Med* 132(5): 795-9.