

Neuronale und neuroendokrine Marker

für die Immunhistochemie

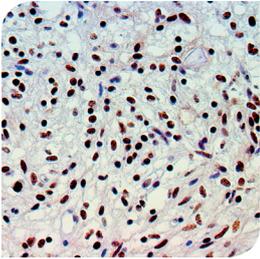


Vom Sehen
zum Erkennen.

medac

ATRX (BSB-108)

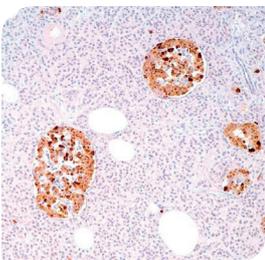
BSB 3298*



Das ATRX-Gen kodiert für eine Helikase, die wichtig für DNA-Replikation und -Transkription ist. Inaktivierende Mutationen im ATRX-Gen gehen mit einem Verlust der ATRX Expression einher, was zur Stabilisierung der Chromosomenenden (Telomere) führt und folglich zur Unsterblichkeit von Tumorzellen beiträgt. ATRX-Mutation/Verlust ist ein Marker für astrozytäre Tumore, welche meist durch zusätzliche Mutationen in den Genen IDH, H3F3A und TP53 gekennzeichnet sind, jedoch keine 1p/19q-Kodeletion aufweisen.^{1,2} Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der immun-histochemische Nachweis von IDH1/2, ATRX, p53 und Ki-67-Level zur Klassifizierung des diffusen Glioms herangezogen werden kann.^{3,4}

Chromogranin A (LK2H10)

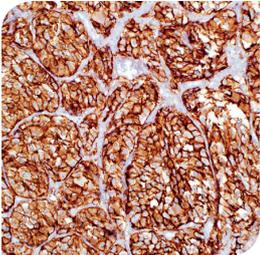
238M-96*



Das sekretorische Protein Chromogranin A ist ein Mitglied der Granin Familie, welches in einer Vielzahl von neuronalen/neuroendokrinen Gewebetypen wie z. B. Hypophyse, Pankreas, Hypothalamus, Thymus, Schilddrüse, Darm und Nebenschilddrüse nachgewiesen werden konnte. Chromogranin A wird von Neuronen, aber auch von neuronalen Tumoren gebildet (feingranuläres Färbemuster) und ins Blut sekretiert. Plasma Chromogranin A Level können daher zur Monitorierung von Therapieansprechen, Therapieverlauf und Rezidiventstehung unterstützend herangezogen werden.^{5,6}

CD56/NCAM (MRQ-42)

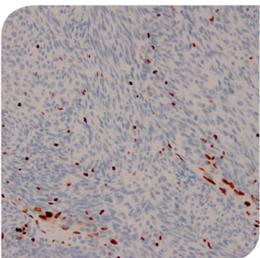
156R-96*



CD56, auch bekannt als neural cell adhesion molecule (NCAM), ist ein membranständiges Glykoprotein, das die Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Adhäsion vermittelt. CD56 wird exprimiert in neuronalen/neuroektodermalen Zellen, NK-Zellen und aktivierten T-Zellen und deren Neoplasien (z.B. Myelom, Neuroblastom). Differentialdiagnostisch kann es bei der Unterscheidung von Schwannomen (CD56+) vs. Neurofibromen (CD56-/(+)) nützlich sein.

H3K27me3 (polyklonal)

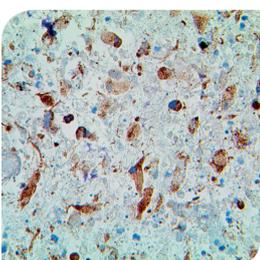
Z2319



Der Antikörper H3K27me3 erkennt spezifisch das dreifach methylierte Lysin 27 im Histon 3. Der Verlust von H3K27me3 ist ein Marker für maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST). Der Verlust der H3K27me3-Expression ist in der Literatur bei 34-73% der malignen peripheren Nervenscheidentumore beschrieben und geht mit einem höheren histologischen Grad und einer schlechteren Prognose einher, während bei Fibrosarkomen und Schwannomen die Expression von H3K27me3 nahezu vollständig erhalten bleibt.⁷⁻¹¹

IDH1 R132H (IHC132)

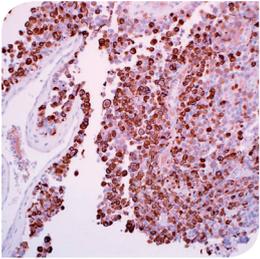
BSB 3551*



Das Gen IDH1 kodiert für die Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) ein Enzym, das sich im Zytoplasma und in den Peroxisomen befindet. Studien haben gezeigt, dass die IDH1-Mutation ein früher Schritt bei der Entstehung von Gliomen ist und bei Astrozytomen (Grad II und III), Oligodendrogliomen, Oligoastrozytomen und sekundären Glioblastomen auftreten kann. In der Regel ist der Nachweis einer IDH1-Mutation mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Vergleichende Studien zwischen Immunhistochemie mit IDH1 R132H-mutationsspezifischen Antikörpern und DNA-Sequenzierung lieferten übereinstimmende Daten.^{12,13}

Neurofilament (EP79)

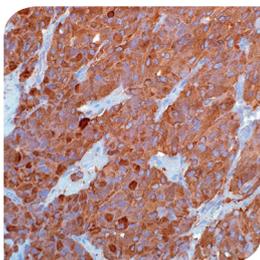
302R-16*



Das Neurofilament Protein ist ein Intermediärfilament, welches nahezu ubiquitär in neuronalen Zellen vorkommt. Es kann für Studien der Nervenverteilung in normalem und krankhaftem Gewebe, sowie der neuronalen Differenzierung von Tumoren eingesetzt werden. Das Neurofilament Protein wird u.a. in Neuromen, Ganglioneuromen, Gangliogliomen, Ganglioneuroblastomen, Neuroblastomen und Retinoblastomen exprimiert. Neurofilamente kommen auch bei Paragangliomen, adrenalen und extra-adrenalen Phäochromozytomen vor. Auch Karzinoide, neuroendokrine Karzinome der Haut und Haferzellkarzinome der Lunge exprimieren Neurofilamente.

Neuronenspezifische Enolase (NSE) (MRQ-55)

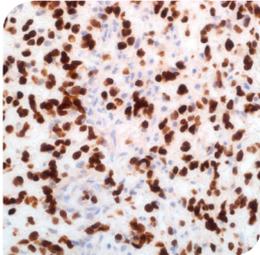
306M-26*



Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein glykolytisches Isoenzym der Enolase, welches besonders in Neuronen und neuroendokrinen Zellen und deren entsprechenden Tumoren gefunden wird. NSE ist ein nützlicher Marker zur Identifizierung von peripheren Nerven und eignet sich im Panel mit Synaptophysin, Neurofilament Protein bzw. Chromogranin.

Olig2 (EP112)

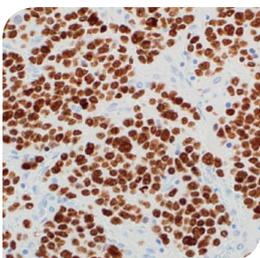
387R-16*



Olig2 ist ein Transkriptionsfaktor, der zur oligodendroglialen Spezifizierung beiträgt. Glioblastome, Oligodendrogliome und Astrozytome sind in der Regel Olig2-positiv. Wohingegen Nicht-Gliatumore, wie neuroepitheliale Tumore, Ependymome und Neurozytome kaum bzw. keine Olig2-Expression aufweisen.^{14,15} Zudem konnte bei Oligodendrogliomen eine Korrelation der typischen 1p/19q-Kodeletion mit einer signifikanten Zunahme der Olig2 Expression gezeigt werden.^{16,17}

PHOX2B (EP312)

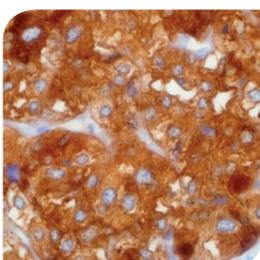
422R-16*



Der Transkriptionsfaktor PHOX2B vermittelt die Differenzierung von autonomen Ganglien im vegetativen Nervensystem und kann zur Abgrenzung von undifferenzierten Neuroblastomen von anderen klein-blau-rundzelligen Tumoren herangezogen werden. PHOX2B wurde in peripheren Neuroblastoma-Tumoren, Neuroblastomen, Paragangliomen, Ganglioneuroblastomen, Ganglioneuromen und Phäochromozytomen beobachtet. Wohingegen Rhabdomyosarkome, Ewing Sarkome, Wilms Tumore und normale Zellen des Knochenmarks PHOX2B-negativ sind. Bei Neuroblastomen im Knochenmark scheint PHOX2B zudem spezifischer als CD57 zu sein.^{18,19}

Synaptophysin (MRQ-40)

336R-96*



Das Calcium-bindende Membranprotein Synaptophysin ist ein Markerprotein für synaptische Vesikel und gilt als unabhängiger Breitband-Marker für eine neuronale und neuroendokrine Differenzierung. Der Klon MRQ-40 wird bei den NordiQC-Ringversuchen als einer der am besten färbenden Synaptophysin-Antikörper gelistet. Anti-Synaptophysin reagiert mit neuroendokrinen Zellen im Nebennierenmark, Karotiskörper, Haut, Hypophyse, Schilddrüse, Lunge, Pankreas und mit gastrointestinaler Schleimhaut.



Literatur

1. Cancer Genome Atlas Research Network, *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2481-2498.
2. Ebrahimi A, *et al.* ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4(1):60.
3. Takano S, *et al.* Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2016; 33(2):107-116.
4. Reuss DE, *et al.* ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an 'integrated' diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2015; 129(1):133-146.
5. Modlin IM, *et al.* Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9):2427-2443.
6. Seregini E, *et al.* Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001; 12 Suppl 2:69-72.
7. Lee W, *et al.* PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet.* 2014; 46(11):1227-1232.
8. Schaefer IM, *et al.* Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol.* 2016; 29(1):4-13.
9. Le Guellec S, *et al.* Loss of H3K27 trimethylation is not suitable for distinguishing malignant peripheral nerve sheath tumor from melanoma: a study of 387 cases including mimicking lesions. *Mod Pathol.* 2017; 30(12):1677-1687.
10. Cleven AH, *et al.* Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol.* 2016; 29(6):582-590.
11. Prieto-Granada CN, *et al.* Loss of H3K27me3 Expression Is a Highly Sensitive Marker for Sporadic and Radiation-induced MPNST. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(4):479-489.
12. Parsons DW, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321(5897):1807-1812.
13. Agarwal S, *et al.* Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by immunohistochemistry and DNA sequencing. *Neuro Oncol.* 2013; 15(6):718-726.
14. Švajdler M, *et al.* SOX10 and Olig2 as negative markers for the diagnosis of ependymomas: An immunohistochemical study of 98 glial tumors. *Histol Histopathol* 2016; 31:95-102.
15. Mokhtari K, *et al.* Olig2 expression, GFAP, p53 and 1p loss analysis contribute to glioma subclassification. *Neuropathol. Appl Neurobiol* 2005; 31:62-69.
16. Durand KS, *et al.* 1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis. *Mod Pathol* 2010; 23(4):619-28.
17. Wesseling P, *et al.* Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129(6):809-827.
18. Bielle F, *et al.* PHOX2B immunolabeling: a novel tool for the diagnosis of undifferentiated neuroblastomas among childhood small round blue-cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(8):1141-1149.
19. Hata JL, *et al.* Diagnostic utility of PHOX2B in primary and treated neuroblastoma and in neuroblastoma metastatic to the bone marrow. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(4):543-546.

medac GmbH
 Diagnostika
 Theaterstraße 6
 22880 Wedel
 Telefon: +49 (0)4103 8006-342
 Fax: +49 (0)4103 8006-359
 E-mail: diagnostika@medac.de

