

## Klon JC2: CE/IVD-klassifizierter Antikörper zum Nachweis von p16<sup>INK4a</sup>

Das **p16<sup>INK4a</sup>-Protein**, auch bekannt als *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*, wurde in den frühen 1990er Jahren entdeckt und seither aufgrund seiner Fähigkeit, das Fortschreiten des Zellzyklus am Übergang von der G1- in die S-Phase zu beeinflussen, intensiv studiert [1]. Das 16 kDa große Protein wurde als spezifischer Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (*Cyclin Dependent Kinase 4*, CDK4) beschrieben - der Zusatz INK4 steht für *Inhibitor of Cyclin Dependent Kinase 4*.

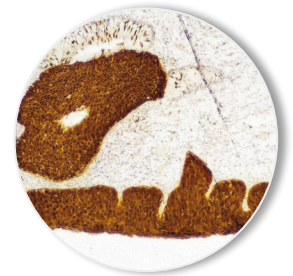
Die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4 und CDK6) regulieren den Zellzyklus am Ende der G1-Phase. Während der G1-Phase steigt der Cyclin D-Spiegel in der Zelle an, Cyclin D bindet an CDK4 und CDK6 und die resultierenden Cyclin/CDK-Proteinkomplexe phosphorylieren das Retinoblastom-Protein (Rb). Die Phosphorylierung inaktiviert das Rb-Protein und gebundene und somit inaktive Transkriptionsfaktoren der E2F-Familie werden freigesetzt und vermitteln die Expression einer Vielzahl von Proteinen, die für das Voranschreiten des Zellzyklus und die DNA-Synthese essenziell sind, wie z. B. Cyclin E, Cyclin A und die Thymidinkinase [1, 2].

p16<sup>INK4a</sup> bindet an CDK4 und/oder CDK6 und inhibiert die katalytische Aktivität der Cyclin/CDK-Komplexe. Rb bleibt inaktiv, bindet und inhibiert E2F, wodurch der Übergang der Zellen in die S-Phase des Zellzyklus und ein Fortschreiten der Zellproliferation verhindert wird. Zahlreiche weitere Funktionen wurden für p16<sup>INK4a</sup> im Laufe der Zeit beschrieben. So vermittelt es z. B. die MDM2-abhängige Degradation von p53, supprimiert die Kinaseaktivität von c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK), ist in die Regulation des AKT/Survivin-Signalings

involviert und reprimiert die Transkription zahlreicher Gene, wie z. B. *RB*, *TP53*, *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*), *MMP-2* (*Matrix Metalloproteinase 2*) oder *NF-κB* [3]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass p16<sup>INK4a</sup> in zentralen Prozessen wie Zellzyklus, Seneszenz und Apoptose eine kritische Rolle spielt.

p16<sup>INK4a</sup> wird vom *CDKN2A*-Gen codiert. *CDKN2A* ist eines der am meisten untersuchten Tumorsuppressor-Gene. Mutationen, DNA-Methylierung sowie homozygoter oder heterozygoter Genverlust können die Expression des *CDKN2A*-Gens beeinflussen. Posttranslationale Modifikationen modulieren Funktionalität und Aktivität des Proteins. Eine Verringerung der Aktivität bis hin zur kompletten Inaktivierung des an der Regulation der G1-Phase beteiligten Tumorsuppressors p16<sup>INK4a</sup> stellt ein häufiges und frühes Ereignis in der Pathogenese solider Tumoren dar [4, 5].

Während in diesen Tumoren aber das p16<sup>INK4a</sup>-Protein z. T. fehlt, bzw. das Expressionsniveau sehr divers ausfallen kann, kommt es in HPV-induzierten Karzinomen zu einer Überexpression in den Tumorzellen [6]. Der bereits beschriebene Komplex aus Rb und dem Transkriptionsfaktor E2F hemmt u. a. auch die Transkription des *CDKN2A*-Gens und somit die Expression von p16<sup>INK4a</sup>. Wird infolge einer HPV-Infektion das virale Onkoprotein E7 exprimiert, bindet und inaktiviert dieses das Rb-Protein. E2F-Transkriptionsfaktoren werden freigesetzt, p16<sup>INK4a</sup> wird exprimiert und akkumuliert in der Zelle und trotzdem durchläuft die Zelle ungehindert weiter den Zellzyklus [5, 7].



p16<sup>INK4a</sup>-Nachweis an zervikaler intraepithelialer Neoplasie CIN3 (Mouse anti-p16<sup>INK4a</sup> Klon JC2, MSK123-05, 1:50; EDTA pH 9,0; ZytoChem Plus (HRP) Polymer Kit, POLHRP-100; DAB High Contrast, DABPLUS-5000).

### ► Produktinformation

Beschreibung	Status	Form	Verdünnung	Menge	Bestell-Nr.
<b>p16<sup>INK4a</sup></b> Klon: JC2 Wirt: Maus	CE/IVD	Ready-to-use	-	6 ml	MSG123
		Concentrate	1:50 - 1:100	0.5 ml	MSK123-05

Der als CE/IVD-klassifizierte Antikörper dient der Lokalisierung des p16<sup>INK4a</sup>-Proteins in Gewebeschnitten von formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Gewebe.

Der Antikörper wurde sowohl in den Zytomed Systems-eigenen als auch in unabhängigen Pathologielaboratorien unter Nutzung unterschiedlicher manueller und automatisierter Methoden und Protokolle intensiv getestet.

### ► Literatur

- [1] Serrano M *et al.* A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 366:704-707, 1993
- [2] Sherr CJ *et al.* D-type cyclins and their cyclin-dependent kinases: G1 phase integrators of the mitogenic response. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 59:11-19, 1994
- [3] Mirzayans R *et al.* Role of p16<sup>INK4a</sup> in Replicative Senescence and DNA Damage-Induced Premature Senescence in p53-Deficient Human Cells. *Biochem Res Int* 2012:951574, 2012
- [4] Rocco JW & Sidransky D. p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Experimental Cell Research* 264:42-55, 2001
- [5] Li J *et al.* The Regulatory Mechanisms of Tumor Suppressor P16<sup>INK4A</sup> and Relevance to Cancer. *Biochemistry* 50:5566-5582, 2011
- [6] Trunk MJ *et al.* Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Pathologie* 26:283-290, 2005
- [7] Lukas J *et al.* Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumour suppressor p16. *Nature* 375:503-506, 1995