

Šūnu cikla regulatorie proteīni un adhēzijas marķieri limfangioleiomiomatozes šūnās

*Ilze Štrumfa¹, Ervīns Vasko¹, Arnis Āboliņš¹, Andrejs Vanags²,
Genādijs Trofimovičs², Jānis Gardovskis²*

Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

¹ Patoloģijas katedra,

² Ķirurģijas katedra

Ievads. Plaušu limfangioleiomiomatoze (LAM) ir neskaidras izcelsmes neoplastiska plaušu patoloģija [Seyama, et al., 2010], kam raksturīga cistiska plaušaudu destrukcija, proliferējot nenobriedušām gludās muskulatūras šūnām ar melanocītisko marķieru koekspresiju. Slimība ir reta: tās incidenci vērtē kā 1 : 1 000 000. LAM pārsvarā skar reproduktīvā vecuma sievietes un var izraisīt slimnieču nāvi 8-10 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas [Tazelaar, et al., 2004]. Lai izprastu LAM patoģenēzi un identificētu terapijas mērķa proteīnus, nepieciešami tālāki pētījumi. Ņemot vērā slimības neoplastisko raksturu, sīkāk jāizvērtē šūnas cikla regulācija, šūnu adhēzija un ar to saistītās morfoloģiskās izpausmes, t. sk. invazīva augšana un audu arhitektūras deformācija.

Darba mērķis. Raksturot šūnas cikla regulatoro proteīnu un adhēzijas marķieru ekspresiju plaušu limfangioleiomiomatozes šūnās, to hipotētisko saistību ar iekaisuma un imūnreaktīvo šūnu klātbūtni LAM audos, kā arī invazīvas augšanas izpausmes un vaskularizāciju.

Materiāls un metodes. Veicot sistemātiskus retrospektīvus meklējumus universitātes slimnīcas arhīvos (2000-2012), identificēti pacienti ar morfoloģiski pierādītu LAM diagnozi. Diagnozes verifikācijai atkārtoti izvērtēti diagnostiskie audu materiāli, kuros esošās izmaiņas identificētas atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas diagnostiskajiem kritērijiem [Travis, et al., 2004; Barrera, et al., 2011]. LAM diagnosticēta, ja konstatētas atbilstošas morfoloģiskas izmaiņas ar HMB-45 proteīna ekspresiju nenobriedušās gludās muskulatūras šūnās. Izmantota vizualizācija saskaņā ar Perlsa un Masona trihroma metodēm. Tika veikta imūnhistoķīmiska vizualizācija aktīva, melanosomu proteīna HMB-45, kopējā citokeratīna AE1/AE3, vimentīna, S-100 proteīna, neirālo šūnu adhēzijas proteīna NCAM s. CD56, CD45, CD34, CD3, CD20, CD68, CD117, ciklīna D1, p21, p27, p53 un proliferācijas aktivitātes (Ki-67, klons MIB-1) noteikšanai, izmantotot antigēna struktūras atjaunošanu bāziskā buferī (pH 9,0) un polimēro vizualizācijas sistēmu *EnVision*.

Rezultāti. Veikta patoloģiski izmainīto plaušaudu izpēte 3 pacientēm, kas operētas saskaņā ar diagnostiskām vai ārstnieciskām indikācijām. Tā kā visos gadījumos plaušaudos konstatēta alveolārās arhitektūras cistiska destrukcija, vārpstveida un epiteloīdu šūnu proliferācijas mikroskopiski mezgli cistu sienās un miogēno un melanocītisko marķieru koekspresija šajās nenobriedušajās šūnās, LAM diagnoze uzskatāma par ticami pierādītu. Visos gadījumos plaušaudos konstatēti plaši hemosiderīna sakopojumi un viegla fibroze. LAM šūnas ekspresēja vimentīnu un NCAM s. CD56, bet nesaturēja kopējo citokeratīnu un S-100 proteīnu. Visos gadījumos konstatēta zema proliferācijas aktivitāte (vidēji 0,7%; 95% ticamības intervāls: 0,2-1,2%), aberantā p53 proteīna ekspresijas iztrūkums, p21 proteīna iztrūkums un p27 proteīna nukleāra ekspresija. Retas LAM šūnas nukleāri ekspresēja ciklīnu D1. LAM šūnu proliferācijas mezglus konstatēts neliels T-limfocītu un B-limfocītu, bazofilo leukocītu, kā arī makrofāgu daudzums, kas nepārsniedz atbilstošo šūnu skaitu apkārtējos plaušaudos vai ir zemāks par to. Pētījumā netika konstatēta šūnas cikla marķieru kolokalizācija ar dažādu tipu iekaisuma vai imūnreaktīvajām šūnām. Mikrociirkulācijas tīkla asinsvadu arhitektūra bija deformēta, taču mikrovaskulāru proliferāciju nekonstatēja.

Secinājumi.

1. Šūnas cikla marķieru izmaiņas LAM audos atbilst zemas pakāpes malignitātei. Proliferācija nav dominējošais LAM patoģenētiskais mehānisms.
2. LAM šūnām raksturīgā NCAM s. CD56 ekspresija ļauj izvirzīt hipotēzi par LAM šūnu neirālo izcelsmi.
3. Par LAM šūnu invazīvu augšanu liecina cistisko dobumu veidošanās un ilgstošas asiņošanas pazīmes ar masīviem hemosiderīna depozītiem. Asiņošana patoģenētiski saistāma arī ar mikrociirkulācijas zonas asinsvadu deformāciju. Pētījuma rezultātā nav iegūti dati par mikrovaskulāru proliferāciju. Hemosiderīna deponēšanās nav saistīta ar masīvu fibrozi, kas vēl vairāk pasliktinātu plaušu funkciju.
4. LAM audos nekonstatē būtisku iekaisuma vai imūnreaktīvo šūnu klātbūtni.