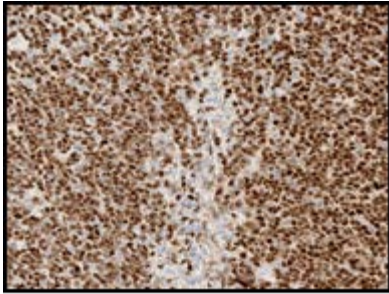


VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

REF 790-4508

05862949001

IVD  50



Afbeelding 1. VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) vertoont een nucleair kleuringspatroon in weefsel van mantelcelymfoom

kleuring van in formaline gefixeerde en in paraffine ingebedde weefselcoupes. Dit product dient te worden beoordeeld door een geschoold patholoog, in samenhang met histologisch onderzoek, relevante klinische informatie en de juiste controles.

Dit antilichaam is bedoeld voor *in-vitro* diagnostiek (IVD).

SAMENVATTING EN UITLEG

Cycline-D1 is een 36 kD proteïne die functioneert als de regulerende subeenheid voor de cycline-afhankelijke kinase (CDK) 4- en CDK 6-enzymen. Cycline-D1 is belangrijk voor het doorlopen van de celcyclus door de G1- en G2-fase, maar stopt tijdens de S-fase.¹ Cycline-D1 is een vastgesteld onconogon dat belangrijk is in de ontwikkeling van vele vormen van kanker en een bruikbare immunohistochemische marker vormt. Overexpressie van cycline-D1 tijdens celproliferatie wordt doorgaans toegepast voor het onderscheiden van mantelcelymfoom van klein lymfocytair lymfoom.² Mantelcelymfoom (MCL) kan worden gekarakteriseerd door een chromosomale translocatie waarbij een herschikking van het cycline-D1 proto-oncogon plaatsvindt van chromosoom 11 naar chromosoom 14, wat resulteert in een overexpressie van cycline-D1 mRNA.² Daarnaast is overexpressie van cycline-D1 beschreven voor verschillende tumoren zoals tumoren in de slokdarm,^{3,6} maag,³ longen,^{4,6} blaas⁵ en hepatocellulaire kanker,⁶ alsook multipole myelomen⁷ en meningeomen.⁸ Cycline-D1 speelt ook een rol bij de detectie van borstcarcinoom.⁹

PRINCIPE VAN DE PROCEDURE

VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) is een monokonaal antilichaam van konijn dat is geproduceerd tegen de C-terminus van een recombinant humaan cycline-D1-eiwit. VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) bindt zich aan het cycline-D1-eiwit in coupes van in paraffine ingebed weefsel en vertoont een nucleair kleuringspatroon. Dit antilichaam kan zichtbaar worden gemaakt met de OptiView DAB IHC Detection Kit (cat.nr. 760-700/06396500001) of de *ultraView* Universal DAB Detection Kit (cat.nr. 760-500/05269806001). Zie de bijsluiters van de OptiView DAB IHC Detection Kit of de *ultraView* Universal DAB Detection Kit voor nadere informatie.

GELEVERD REAGENS

VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) bevat voldoende reagens voor 50 testen.

Een VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R)-dispenser van 5 ml bevat ongeveer 0,33 µg monokonaal konijnantilichaam.

Het antilichaam wordt verdund in 0,05 M Tris-HCl met 1% dragereiwit en ProClin 300, een conserveermiddel.

De totale eiwitconcentratie van het reagens bedraagt ca. 10 mg/ml. De specifieke antilichaamconcentratie is ca. 0,07 µg/ml. Er is tot dusver geen niet-specifieke antilichaamreactiviteit bij dit product waargenomen.

VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) is een recombinant monokonaal antilichaam dat wordt gewonnen als de gezuiverde bovendrijvende vloeistof van een celcultuursupernatant. Raadpleeg de bijsluiters van de gebruikte VENTANA-detectiekit voor gedetailleerde beschrijvingen van: (1) de principes van de procedure, (2) benodigde, maar niet meegeleverde materialen en reagentia, (3) monsterafname en bewerking voor onderzoek, (4) kwaliteitsbeheersingsprocedures, (5) probleemoplossing, (6) beoordeling van resultaten en (7) algemene beperkingen.

BENODIGDE MAAR NIET BIJGELEVERDE MATERIALEN

Kleuringsreagentia, zoals VENTANA-detectiekits en bijbehorende testonderdelen, waaronder glaasjes voor negatieve en positieve weefselcontrole, worden niet meegeleverd. Mogelijk zijn niet alle in de bijsluiters vermelde producten leverbaar in alle landen. Raadpleeg uw plaatselijke vertegenwoordiger.

OPSLAG

Opslaan bij 2-8°C na ontvangst en indien het product niet wordt gebruikt. Niet invriezen.

Om een juiste afgifte van het reagens en stabiliteit van het antilichaam te waarborgen, moet na elk gebruik de dop worden teruggeplaatst en moet de dispenser onmiddellijk rechtop in de koelkast worden geplaatst.

Op elke dispenser met antilichaam is de uiterste gebruiksdatum vermeld. Bij een juiste opslag is het reagens stabiel tot de datum die op het etiket staat vermeld. Gebruik het reagens niet na de uiterste gebruiksdatum.

PREPARATIE VAN HET MONSTER

Normaal verwerkte, in formaline gefixeerde en in paraffine ingebedde weefsels zijn geschikt voor gebruik bij dit primaire antilichaam wanneer dat in combinatie wordt gebruikt met VENTANA-detectiekits en - en VENTANA BenchMark IHC/ISH-kleuringsautomaten. Het aanbevolen weefselfixatief is 10% neutraal gebufferde formaline.¹⁰ Preparaatglaasjes dienen onmiddellijk te worden gekleurd, aangezien de antigeniciteit van vrije weefselcoupes met het voortschrijden van de tijd kan verminderen.

Het verdient aanbeveling om in de kleuringsronde van onbekende monsters ook positieve en negatieve controles mee te nemen.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- Bestemd voor *in-vitro* diagnostiek (IVD).
- Uitsluitend voor professioneel gebruik.
- Als conserveermiddel wordt ProClin 300-oplossing in dit reagens gebruikt. Het is geclassificeerd als een middel dat irritatie en overgevoeligheid kan veroorzaken wanneer het in aanraking komt met de huid. Tref redelijke voorzorgsmaatregelen bij de hantering. Zorg dat reagentia niet met de ogen, huid of slijmvliezen in aanraking komen. Draag beschermende kleding en handschoenen.
- Menselijk of dierlijk materiaal moet als biologisch gevaarlijk materiaal worden behandeld en met gepaste voorzorgsmaatregelen worden afgevoerd.
- Zorg ervoor dat reagentia niet met de ogen en slijmvliezen in aanraking komen. Spoel gevoelige lichaamsdelen die met reagentia in aanraking zijn gekomen met veel water af.
- Vermijd microbiële besmetting van de reagentia aangezien dit kan leiden tot onjuiste resultaten.
- Raadpleeg de plaatselijke en/of nationale autoriteiten voor de aanbevolen afvoermethode.
- Raadpleeg voor aanvullende veiligheidsinformatie het veiligheidsinformatieblad van het product en de gids met symbolen en gevaren op www.ventana.com.

KLEURINGSPROCEDURE

Primaire antilichamen van VENTANA zijn ontwikkeld voor gebruik met geautomatiseerde instrumenten van de BenchMark IHC/ISH-serie in combinatie met VENTANA-detectiekits en bijbehorende testonderdelen. Raadpleeg tabel 1 en tabel 2 voor aanbevolen kleuringsprotocollen.

Dit antilichaam is geoptimaliseerd voor incubatie waarvan de duur vastligt, maar de gebruiker moet de met dit reagens verkregen resultaten valideren.

De parameters voor de geautomatiseerde procedures kunnen worden weergegeven, afgedrukt en bewerkt volgens de procedure in de gebruikshandleiding van de kleuringsautomaat. Raadpleeg de bijsluiters van de gebruikte VENTANA-detectiekit voor meer informatie over immunohistochemische kleuringsprocedures.

Tabel 1. Aanbevolen kleuringsprotocol voor VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) met OptiView DAB IHC op een BenchMark GX-, BenchMark XT- en BenchMark ULTRA-instrument.

Type procedure	Methode
Deparaffinerig	Geselecteerd
Celconditionering (Vrijmaken antigeen)	Cell Conditioning 1 BenchMark ULTRA-instrument, 72 minuten BenchMark XT-instrument, 48 minuten BenchMark GX-instrument, 72 minuten
Peroxidaseremming vóór primair antilichaam	Geselecteerd
Antilichaam (primair)	BenchMark ULTRA-instrument 12 minuten, 36°C BenchMark XT-instrument 12 minuten, 37°C BenchMark GX -apparaat 12 minuten, 37 °C
Tegenkleuring	Hematoxylin II, 4 minuten
Tegenkleuring achteraf	Bluing, 4 minuten

Tabel 2. Aanbevolen kleuringsprotocol voor VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) met *ultra*VIEW Universal DAB IHC op een BenchMark GX-, BenchMark XT- en BenchMark ULTRA-instrument.

Type procedure	Methode
Deparaffinerig	Geselecteerd
Celconditionering (vrijmaken antigeen)	Cell Conditioning 1, standaard
Antilichaam (primair)	BenchMark ULTRA-instrument 24 minuten, 36°C BenchMark XT-instrument 16 minuten, 37°C BenchMark GX-instrument 16 minuten, 37°C
Tegenkleuring	Hematoxylin II, 4 minuten
Tegenkleuring achteraf	Bluing, 4 minuten

In verband met afwijkingen in weefselfixering en weefselverwerking alsook in de algemene instrument- en omgevingsomstandigheden op het lab, kan het nodig zijn de incubatie van het primaire antilichaam, de celconditionering of de proteasebehandeling op basis van afzonderlijke monsters, de gebruikte detectiemethode en de voorkeur van de beoordelaar langer of korter te laten duren. Raadpleeg voor verdere informatie over afwijkingen met betrekking tot de fixatie "Immunohistochemistry Principles and Advances".¹¹

POSITIEVE WEEFSELCONTROLE

Het aanbevolen positieve controleweefsel is normaal tonsilweefsel. De suprabasale cellen van de plaveiselcel-epitheel moeten een matig maar onderscheidend nucleair kleuringspatroon vertonen. Endotheelcellen kleuren ook positief met cycline-D1 en dienen als waardevolle interne positieve controle. Alle B-cellen uit de mantelzone en B-cellen uit de germinale centra moeten negatief zijn.

INTERPRETATIE VAN DE KLEURING/TE VERWACHTEN RESULTATEN

VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) heeft een nucleair celkleuringspatroon.

SPECIFIEKE BEPERKINGEN

Dit antilichaam is geoptimaliseerd voor een incubatietijd van 12 minuten op een BenchMark ULTRA-instrument samen met de OptiView DAB IHC Detection Kit, maar de gebruiker moet

de resultaten die met dit reagens worden verkregen, valideren. Kleuring van endotheelcellen en fibroblasten werd in positieve en negatieve gevallen waargenomen. OptiView-detectie is over het algemeen gevoeliger dan het *ultra*View-detectiesysteem. De gebruiker moet de met dit reagens en dit detectiesysteem verkregen resultaten echter valideren.

PRESTATIEKENMERKEN

Er zijn kleuringstests voor specificiteit, gevoeligheid en herhaalbaarheid uitgevoerd; de resultaten hiervan staan vermeld in tabel 3, tabel 4 en in de paragraaf Herhaalbaarheid.

Specificiteit

Tabel 3. De specificiteit van VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) werd bepaald door het testen van in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed normaal weefsel^a.

Weefsel	Aantal positieve/totaal aantal gevallen	Weefsel	Aantal positieve/totaal aantal gevallen
Cerebrumb	1/3	Thymus	0/3
Cerebellumb,c	2/3	Beenmerg	0/3
Bijnierklier	0/3	Long	0/3
Ovarium	0/3	Hart	0/3
Pancreas	1/3	Oesofagus	3/3
Bijschildklier	4/4	Maag	2/3
Hypofyse	0/3	Dunne darm	3/3
Testis	2/3	Colon	3/3
Schildklier	0/3	Lever	0/3
Borst	3/3	Speekselklier	3/3
Milt	0/3	Nier	3/3
Amandel	3/3	Prostaat	3/3
Endometrium	0/3	Cervix	3/3
Skeletspier	0/3	Huid	2/3
Perifere zenuw	0/3	Mesotheel	0/3
Lymfeklier	1/3	Blaas	3/3

^a positieve gevallen (cerebrum en cerebellum) vertonen kleuring van epitheelcellen (hoofdzakelijk basale/proliferatieve zone).

^b positieve kleuring van gliacellen

^c kleuring van cytoplasma van Purkinjecellen

Gevoeligheid

Tabel 4. De gevoeligheid van VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) werd bepaald door het testen van formalinegefixeerde, in paraffine ingebode neoplastische weefsels.

Pathologische bevinding	Aantal positieve/totaal aantal gevallen
Glioblastoom met necrose	1/1
Atypisch meningeoom	1/1
Maligne ependymoom	1/1
Maligne oligodendroglioom	0/1
Sereus adenocarcinoom (ovarium)	0/1

Pathologische bevinding	Aantal positieve/totaal aantal gevallen
Adenocarcinoom (ovarium)	1/1
Eilandceltumor	1/1
Adenocarcinoom (pancreas)	1/1
Seminoom (testis)	0/1
Seminoom met vasculair tumortrombus (schaars)	0/1
Medullair carcinoom (schildklier)	1/1
Papillair carcinoom (schildklier)	1/1
Diffuus B-cellymfoom	0/1
Kleincellig ongedifferentieerd carcinoom (long)	0/1
Plaveiselcelcarcinoom (long)	1/1
Adenocarcinoom (long)	1/1
Neuro-endocrien carcinoom (slokdarm)	0/1
Adenocarcinoom (slokdarm)	1/1
Zegelringcelcarcinoom	1/1
Adenocarcinoom (dunne darm)	1/1
Stromaal sarcoom (dunne darm)	0/1
Adenocarcinoom (dikke darm)	1/1
Stromale tumor (peritoneum)	0/1
Adenocarcinoom (rectum)	1/1
Matig maligne stromale tumor (rectum)	1/1
Hepatocellulair carcinoom	0/1
Hepatoblastoom	1/1
Helderellig celcarcinoom (nier)	1/1
Adenocarcinoom (prostaat)	2/2
Adenocarcinoom (uterus)	1/1
Helderellig celcarcinoom (uterus)	1/1
Plaveiselcelcarcinoom (cervix)	1/2*
Embryonaal rhabdomyosarcoom	1/1
Plaveiselcelcarcinoom van de borstwand	1/1
Neuroblastoom	1/1
Maligne mesothelioom	1/1
Overgangselcarcinoom (blaas)	1/1
Laaggradig maligne leiomyosarcoom (blaas)	0/1
Osteosarcoom van het rechter femur (schaars)	0/1
Spoelcellig rhabdomyosarcoom	1/1
Matig maligne leiomyosarcoom (gladde spier)	0/1
Hodgkin-lymfoom	0/1

Pathologische bevinding	Aantal positieve/totaal aantal gevallen
B-cellymfoom niet anders aangegeven	3/20
Marginale-zonelymfoom van mucosageassocieerd weefsel (MALT)	1/15
Mantelcellymfoom	72/82
Klein lymfocytair lymfoom	3/6**
T-cellymfoom	0/2
Folliculair lymfoom	2/30
Ductaal carcinoom in situ (borst)	2/2
Invasief ductaal carcinoom (borst)	54/54
Invasief lobulair carcinoom (borst)	2/2
Tubulair carcinoom (borst)	1/1
Invasief papillair carcinoom (borst)	1/1
Intraductaal carcinoom (borst)	2/2

* matige kleuring van mestcellen

** kleuring in proliferatiecentra

Reproduceerbaarheid

Er zijn reproduceerbaarheidsstudies voor VENTANA anti-Cyclin D1 (SP4-R) uitgevoerd om het volgende aan te tonen:

- Reproduceerbaarheid tussen productiepartijen van het antilichaam.
- Reproduceerbaarheid binnen en tussen runs op een BenchMark XT-instrument.
- Reproduceerbaarheid binnen het instrumentsysteem bij gebruik op de BenchMark XT-instrument, BenchMark GX-instrument en het BenchMark ULTRA-instrument.
- Reproduceerbaarheid tussen instrumentensystemen tussen het BenchMark XT-instrument, het BenchMark GX-instrument en het BenchMark ULTRA-instrument.

In al het onderzoek is aan de aanvaardbaarheidscriteria voldaan.

LITERATUUR

1. Yang K, Hitomi M, Stacey DW. Variations in Cyclin D1 levels through the cell cycle determine the proliferative fate of a cell. *Cell Division*. 2006;1:1-8.
2. Aguilera NS, Bijwaard KE, Duncan B, Krafft AA, Chu W, Abbondanzo SL, Lichy JH, Taubenberger JK. Differential expression of Cyclin D1 in mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin's lymphomas. *Am J of Path*. 1998;153:1969-76.
3. Wang L, Shi ST, Zhou Q, Goldstein S, Hong J, Shao P, Qiu S. Changes in p53 and Cyclin D1 protein levels and cell proliferation in different stages of human esophageal and gastric-cardia carcinogenesis. *Int J Cancer*. 1994;59:514-519.
4. Dobashi Y, Goto A, Fukayama M, Abe A, Ooi A. Overexpression of CDK4/Cyclin D1, a possible mediator of apoptosis and an indicator of prognosis in human primary lung carcinoma. *Int J Cancer*. 2004;110:532-541.
5. Yang C, Chu K, Chen H, Chen W. Expression of p16 and Cyclin D1 in bladder cancer and correlation in cancer progression. *Urologia Internationalis*. 2002;69:190-194.
6. Zhang Y, Jiang W, Chen CJ, Lee CS, Kahn SM, Santella RM, Weinstein IB. Amplification and overexpression of Cyclin D1 in human hepatocellular carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;196:1010-1016.
7. Milenkovic S, Marinkovic T, Jovanovic M, Djuricic S, Berisavac I. Cyclin D1 immunoreactivity in meningiomas. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28:907-913.
8. Lesage D, Troussard X, Sola B. The enigmatic role of Cyclin D1 in multiple myeloma. *Int J Cancer*. 2005;115:171-176.
9. Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23:4215-4224.
10. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
11. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances*. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.

INTELLECTUELE EIGENDOM

BENCHMARK, OptiView, *ultraView*, VENTANA en het VENTANA-logo zijn handelsmerken van Roche.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

© 2016 Ventana Medical Systems, Inc.

CONTACTGEGEVENS



Ventana Medical Systems, Inc.
1910 E. Innovation Park Drive
Tucson, Arizona 85755
USA

+1 520 887 2155

+1 800 227 2155 (USA)



www.ventana.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany