

В. И. Гельштейн

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Использование моноклональных антител к кератинам 8 и 17 в иммуноморфологических исследованиях позволило получить новые данные, имеющие значение для патологоанатомической практики человека, а именно: дифференциальная диагностика между некоторыми формами карцином и диспластическими поражениями молочной железы; выявление начальных стадий инвазии в протоковом раке с преобладанием внутритротокового компонента молочной железы; выявление кератина 17 как маркера пролиферации (опухоли шейки матки, щитовидной железы); определение клинического уровня дифференцировки переходноклеточного рака мочевого пузыря и базальноклеточного рака кожи.

Ключевые слова: моноклональные антитела, карцинома, кератины, базальная мембрана.

The use of monoclonal antibodies to keratins 8 and 17 in immunohistological assay provided new data of importance for human pathological practice, particularly for differentiation between certain carcinomas and breast dysplasia, detection of early stage invasion of ductal carcinoma of the breast with preponderance of intraductal component, identification of k17 as a proliferation marker (cervical and thyroid carcinomas), assessment of clinical stage and differentiation of transitional cell carcinoma of the bladder and basement cell cutaneous carcinoma.

Key words: monoclonal antibody, carcinoma, keratins, basement membrane.

С конца 60-х — начала 70-х гг. основным направлением исследований лаборатории механизмов канцерогенеза становится изучение основных компонентов цитоскелета — микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов (ПФ) в процессах опухолевой трансформации [12]. Существенной особенностью ПФ, отличающей их от других компонентов цитоскелета, оказалась ярко выраженная гистологическая специфичность. Благодаря этому открытию появились первые работы по применению анализа экспрессии ПФ в патологоанатомической практике. Эти же годы характеризуются существенными открытиями в области иммунологии. Был открыт метод получения моноклональных антител (МА). Он получил широкое распространение в иммуноморфологических исследованиях [8].

В конце 70-х — начале 80-х гг. в НИИ канцерогенеза РОНЦ РАМН получена большая серия моноклональных антител с использованием клеток мышиной миеломы X 63-Ag8.653, лишенной иммуноглобулинов [9]. Были получены МА против белков ПФ — виментина и ряда кератинов, специфичных белков эпителия [6; 25], а также белков внеклеточного матрикса [19]. Для характеристики полученных МА наряду с

молекулярно-биологическими методами были проведены иммуноморфологические исследования.

В настоящем обзоре будут представлены результаты и анализ работ, проведенных на нормальных эпителиальных тканях, а также доброкачественных и злокачественных опухолях человека. Основными участниками работ были Т. А. Чипышева, Г. А. Банников, С. М. Трояновский, А. В. Любимов, В. Д. Ермилова, М. И. Бронштейн, А. П. Черный, М. С. Кирюшкина, Е. А. Буланова и др. Предпошлем краткие литературные данные по характеристике ПФ.

Распределение ПФ по основным типам тканей представлено в табл. 1.

Наиболее разнообразную группу ПФ представляют белки эпителия — кератины (цитокератины). В зависимости от молекулярного веса и заряда был составлен каталог кератинов и каждому из них присвоен порядковый номер [21].

Основные правила, характеризующие белки ПФ, состоят в следующем.

1. Деление на 2 типа по реакции — кислые (I тип), основные (II тип).
2. Колебания по молекулярному весу (40—70 кДа).
3. Каждая клетка содержит минимум два кератина. В каждую пару входят кератины I и II типов.

Таблица 1

Распределение белков ПФ по основным типам тканей

Белок	Ткань
Виментин	Соединительная ткань
Десмин	Гладкая, сердечная и скелетная мускулатура
Белки нейрофиламентов	Нервные клетки центральной и периферической нервной системы
Глиальный кислый фибриллярный белок	Глия
Кератины	Эпителий

Самые тяжелые кератины (к1/2 и к10) локализируются в эпидермисе, где они образуют тонофиламенты, связывая поперечные слои клеток. Самые легкие кератины (к8 и к18, к7 и к19) локализируются во всех типах выстилающего однослойного и двухслойного эпителия. Специфическая пара к3 и к22 экспрессируется в роговице глаза.

Локализация остальных пар кератинов очень вариабельна, особенно в многослойных неороговевающих эпителиях (например, гортань, пищевод, псевдомногорядный эпителий уротелия). Закон пар (кислый — основной) соблюдается, но сочетание в разных эпителиях может быть различным. Так, например, к6 образует пару с к16 или с к16 и к17 (вместе) в неороговевающем многослойном эпителии. Локализируются эти кератины в базальных слоях разных типов эпителия, откуда получили название «базальных». К ним относятся к5, к14, к6, к16, к17. В 1992 г. R. Moll открыл к20 и получил МА против него [23]. К20 относится к простым кератинам I типа, локализуется в желудочно-кишечном тракте. В патологических условиях выявлен в нейроэктодермальных клетках Меркеля кожи, в колоректальном раке и опухолях уротелия [22]. Причины вариабельности экспрессии базальных кератинов в разных типах эпителия и, особенно, существенные изменения, которые наблюдаются при патологических процессах, до сих пор не выяснены. В настоящее время принятой считается гипотеза нестабильности генов, кодирующих эти кератины [14; 20].

Существенной особенностью ПФ оказалось их участие в структуре межклеточных контактов [27]. Широкое изучение межклеточных контактов началось после того, как были выделены кадхерины и катенины [24]. Механизмы действия и роль нарушения межадгезионных контактов в патологических процессах во многом остаются неясными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы исследованных тканей не позднее 90 мин после удаления заливали в 7% раствор желатина, замораживали в жидком азоте, хранили при температуре -50 – -70 °C. Иммунореактивность материала сохранялась не менее 10 лет. Криостатные срезы окрашивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции и пероксидазной техники. В отдельных случаях проводили прямое окрашивание. Анализировали серийные срезы, один из которых окрашивали гематоксилином и эозином, что позволяло точно идентифицировать

исследованные структуры. Детали подробно изложены в наших работах [2; 6; 15].

Получение и характеристика оригинальных МА

Для выделения цитоскелетных фракций ПФ применяли методику W. W. Franke et al. [13]. Мышей Balb/c иммунизировали белковой фракцией из эпителия кишечника крыс. Для получения гибридом спленоциты иммунизированных мышей сливали с клетками штамма мышинной миеломы X 63-Ag8.653, лишенной иммуноглобулинов. Клоны тестировали с помощью реакции непрямой флюоресценции на тканях человека, а для молекулярно-биологической характеристики положительных клонов применяли методы иммуноблоттинга и иммуноэлектрофореза в полиакриламидном геле [9].

В соответствии с каталогом [21] два из полученных нами клонов соответствовали характеристике кератинов человека. Клон Н₁ (мМ 45 kD 2 типа) соответствовал к8. Клон Е₃ (мМ 46 kD I типа) соответствовал к17. При этом МА к8 уже существовали и использовались многими авторами. Локализация к17 в некоторых клетках (миоэпителий) совпадала с к5 и к14, однако молекулярно-биологические параметры и некоторые особенности локализации показали, что МА к17 являются оригинальными и не имеют аналогов. Они только были обозначены в каталоге и получены нами впервые.

Иммуноморфологический анализ (ИМА) проведен на обширном материале с использованием большинства типов эпителия (свыше 150 образцов). Результаты исследования МА к8 полностью подтвердили данные литературы. Кератин 8 относится к простым кератинам. Кроме железистого и выстилающего эпителия, он встречается в супрабазальных слоях псевдомногорядного эпителия гортани, трахеи, крупных бронхов и транзитном эпителии мочевого пузыря.

Кератин 17 маркировал базальные слои всех перечисленных видов эпителия, а в эпидермисе экспрессировался в сальных железах и в наружном слое волосяного фолликула [25]. Основная локализация — миоэпителий. Экспрессия к17 в базальных слоях многорядного эпителия будет описана ниже. В дальнейших исследованиях было показано, что ген к17 является псевдогеном к16, кодирует белок, состоящий из 432 аминокислот, и имеет молекулярную массу 48 кДа [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованы нормальные ткани, а также доброкачественные и злокачественные новообразования. В табл. 2 представлена общая характеристика исследованного материала.

Нормальная ткань и новообразования молочной железы

Наибольшее количество работ проведено на образцах молочных желез [4; 6; 15; 16].

Выстилающий эпителий нормальных железистых структур экспрессировал к8. Этот факт полностью совпадает с литературными данными, согласно которым экспрессия к8 сочеталась с экспрессией других «простых кератинов» — к18, к7 и к19.

Особенно продуктивным для анализа субпопуляций нормального эпителия оказалось применение МА к к8,

Таблица 2

Характеристика исследованного материала

Тип эпителия	Орган	Норма	Доброкачественные новообразования	Злокачественные новообразования
Железистый двухслойный	Молочная железа	Дольковые протоковые структуры из окружающей ткани и нормальных желез	Доброкачественные опухоли; разные формы фиброзно-кистозной болезни	Дольковые и протоковые раки разной степени злокачественности; анапластические опухоли
Железистый двухслойный	Слюнная железа	Железы здоровых людей	Плеоморфная аденома	
Выстилающий однослойный цилиндрический эпителий с субэпителиальным слоем и многослойный эпителий	Шейка матки	Экзоцервикс и эндоцервикс	Эрозия	Не исследовали
Однослойный фолликулярно-папиллярный эпителий	Щитовидная железа	Измененная ткань, окружающая опухоль (зоб)	Аденомы	Высокодифференцированные карциномы
Транзиторный эпителий	Мочевой пузырь	Почечная лоханка, мочеточник, мочевой пузырь	Не исследовали	Опухоли мочевого пузыря разной степени злокачественности; анапластические карциномы
Базальный слой эпидермиса	Кожа	Не исследовали	Не исследовали	Базальноклеточный рак кожи разного типа роста

k17 и виментину (клон H30, получен в нашей лаборатории А. А. Нейфахом и И. С. Тинт), что позволило маркировать 3 субпопуляции нормального эпителия: 1) выстилающий эпителий, k8-положительный; 2) миоэпителий междольковых структур («корзинчатые клетки»), виментин- и миозин-положительный; 3) миоэпителий протоковых структур, k17-положительный. При этом коэкспрессия этих белков не наблюдалась. Напротив, в пролиферирующих клетках фиброзно-кистозной болезни обнаружена коэкспрессия k8 и k17. В клетках злокачественных опухолей, среди которых преобладали дольковые, протоковые, папиллярные и тубулярные формы, обнаружена только экспрессия k8. Полученные данные позволили проводить дифференциальный диагноз между доброкачественными пролифератами и разными формами карциномы. Наряду с маркерами эпителия использовали также антитела к основным компонентам базальной мембраны (БМ): ламинину, энтактину [19], коллагену IV типа, а также к фактору VIII, маркирующему кровеносные сосуды. Перечислим эти формы.

1. Внутрипротоковый солидный компонент протокового рака при отсутствии микроинвазии или доброкачественный внутрипротоковый пролиферат. Морфологически сходные структуры различались по экспрессии кератинов. В опухолевых клетках обнаруживался только k8, в клетках доброкачественных пролифератов отмечалась коэкспрессия k8 и k17, при этом в обоих случаях БМ могла сохраняться.

2. Дольковый рак *in situ* или атипическая дольковая гиперплазия. Эти формы различались также только по характеру экспрессии кератинов.

3. Папиллярный рак или доброкачественная папиллома. При папиллярном раке экспрессия k8 в опухолевых клетках сопровождалась массивными отложениями белков матрикса в строме и большим количеством сосудов.

4. Инвазирующий тубулярный рак или склерозирующий аденоз.

Опухолевые клетки, составляющие тубулы, имели положительную окраску на k8. Миоэпителий и БМ в окружении тубул полностью отсутствовали. Напротив, при склерозирующем аденозе морфологически сходные тубулы состояли из виментин-положительных клеток, мезенхимальный компонент стромы составляли k17- и виментин-положительные клетки. В исключительных случаях, когда при обычном гистологическом просмотре протокового рака не было выявлено признаков инфильтративного роста, инвазирующие клетки в строме удавалось выявить с помощью МА к k8 и отличить их от воспалительных элементов [15].

Возможность дифференциальной диагностики между диспластическими и злокачественными образованиями была также полностью подтверждена на цитологическом материале. При этом часть образцов одновременно исследовали на срезах и мазках [18]. Исключение составили редкие формы карцином (слизистые и метапластические раки, рак Педжета), клетки которых имели положительную реакцию на k8 и k17 [4].

В последние годы интенсивно изучаются межклеточные адгезионные контакты в становлении опухолевых процессов [26]. В числе новообразований разных локализаций изучаются также опухоли молочных желез человека. Однако четкие

данные по экспрессии компонентов межклеточных контактов в разных формах опухолей молочных желез отсутствуют. Мы провели исследование экспрессии Е-кадгерина и β -катенина в разных формах инфильтративных карцином. Маркеры адгезионных контактов (МА к Е-кадгерину и β -катенину производства Trans. Lab., США) использовали в сочетании с маркерами эпителия (к8, к17) и БМ. Было показано, что в части дольковых раков экспрессия кадхеринов и катенинов полностью утрачена. В остальных опухолях, в отличие от нормальной ткани и диспластических изменений, наблюдались локальные разрывы, утолщения, неравномерность межклеточных контактов, не зависящие от формы и инвазивности карцином [11]. Механизмы и причины этого явления, их клиническое значение подлежат дальнейшему изучению.

Плеоморфная аденома слюнной железы

Плеоморфная аденома слюнной железы принадлежит к особой группе смешанных опухолей. Чаще она носит доброкачественный характер. Морфологическое строение и спектр набора белков ПФ в нормальной слюнной железе очень близок к строению молочной железы. Железистый эпителий на всем протяжении ацинусов и протоков экспрессирует к8. Однако начальный отрезок железы лишен слоя миоэпителия и, таким образом, в нем не выявлены ни к17, ни виментин. Миоэпителий появляется только начиная с отдела вставочных слюнных трубок. Большинство морфологов, изучавших эту опухоль, считали, что она является миоэпителиомой. Морфология включает большое разнообразие клеточных элементов, в том числе трубчатые структуры, солидные тяжи, пласты и рыхло расположенные мезенхимоподобные элементы разной формы. ИМА показал, что все морфологические компоненты имеют смешанный фенотип. Так, тубулярный компонент содержит к8, и не менее 10% клеток совмещают экспрессию к8 и к17, часть из них включает и виментин. В солидных пластах, состоящих из эпителиоподобных клеток, совмещена экспрессия к8 и виментина. В мезенхимоподобном компоненте большинство клеток экспрессирует виментин, но встречаются группы клеток, совмещающие экспрессию виментина с к8 и к17.

Таким образом, плеоморфная аденома характеризуется пластичностью фенотипа клеточных компонентов. При этом к8 имеет тенденцию к преимущественному расположению в клетках тубул и пластах, состоящих из округлых эпителиоподобных клеток. Поэтому плеоморфная аденома может считаться опухолью эпителиального гистогенеза [3].

Нормальная ткань и новообразования шейки матки

Проведена характеристика резервных клеток, пролиферация которых считается существенным симптомом в развитии рака шейки матки. Разные формы пролиферации резервных клеток составляют основу эрозий шейки матки. Нас интересовали субцилиндрические кубические клетки эндоцервикса, которые в норме с трудом выявляются при обычном морфологическом анализе. Было показано, что субцилиндрические клетки эндоцервикса экспрессируют также и к17, а при дальнейшей пролиферации (незрелая и зрелая метаплазия) в многослойных очагах клетки коэкспрессируют к8, к17. Такие участки метаплазии наиболее часто встречались на месте стыка экзо- и эндоцервикса, т. е.

в зоне, где наиболее часто развивается рак шейки матки. Полученные данные говорят в пользу предположения, что к17 является маркером пролиферирующих клеток [1].

Высокодифференцированные карциномы щитовидной железы

Фолликулярные и папиллярные клетки щитовидной железы при зобе и клетки аденом щитовидной железы экспрессировали к8. Фолликулы окружены неповрежденной БМ, а межфолликулярные пространства изобилуют сосудами разного типа и калибра. К17 обнаружен только в злокачественных новообразованиях и метастазах. К17-позитивные клетки были локализованы в очагах пролиферации опухолевых клеток, в участках пролиферативного роста. Эти клетки имели смешанный фенотип, совмещающий к17 и к8. Максимальная экспрессия к17 сочеталась с отложениями компонентов БМ в межклеточном матриксе и встречалась в опухолях, характеризующихся повышенной агрессивностью. Кератин 17 в опухолях щитовидной железы можно также рассматривать как маркер пролиферативного роста [10].

Опухоли мочевого пузыря

В нормальном мочевом пузыре и других структурах, выстланных транзитным эпителием (почечная лоханка, мочеточник), экспрессия к17 выявлялась нерегулярно и исключительно в базальном слое. В злокачественных опухолях мочевого пузыря I—III степени злокачественности характер экспрессии коррелировал с клинической классификацией опухолей. Локализация к17, наблюдаемая в базальных рядах опухолей I степени злокачественности, распространялась на всю толщу опухолевого пласта в наиболее злокачественных карциномах. Анапластические раки характеризовались случайным и нерегулярным распределением перечисленных кератинов. Таким образом, экспрессию к17 и в транзитном эпителии можно рассматривать как маркер пролиферативного роста и признак дедифференцировки [5; 17].

Базальноклеточный рак кожи (БКР)

ИМА применен для уточнения гистогенеза двух форм рака кожи: метатипического и базальноклеточного. Показано, что в отличие от метатипического рака разнообразные и трудно диагностируемые формы БКР экспрессируют к17. Это относится как к медулярному типу роста БКР, так и к инфильтративно-рассеянному. При медулярно-компактном росте БМ сохранена, а при инфильтративно-рассеянном — дефектна или отсутствует. Таким образом, с помощью ИМА удалось достоверно дифференцировать БКР и метастатический рак кожи и показать, что БКР может обладать инфильтративным ростом и метастазировать [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных работ позволяет выдвинуть новые суждения как с практической, так и с теоретической точек зрения. Базальное расположение к17 характерно практически для всех типов двухслойного железистого эпителия, где он маркирует миоэпителий. Базальная экспрессия к17 в некоторых типах выстилающего (шейка матки), многорядного и транзитного эпителия выявляется нерегулярно. Возможно, эта нерегулярная экспрессия может рассматриваться как

признак начала патологического процесса (например, пролиферация резервных клеток в шейке матки). В ряде злокачественных опухолей отмечена локализация к17 в разных слоях многослойного и многорядного пластов. Этот факт может рассматриваться как приобретение к17-положительных клеток способности к движению. При этом, в отличие от нормально-го эпителия, такие клетки имеют смешанный фенотип. Одновременная экспрессия к17 и простых кератинов в некоторых исследованных объектах наблюдалась в зонах пролиферации, инфильтративного роста и сочеталась с дефектами БМ. Таким образом, к17 в практике диагностики может служить признаком пролиферации и повышения степени злокачественности для опухолей щитовидной железы и мочевого пузыря.

Единственным исключением оказались основные формы карцином молочных желез. Здесь опухолевые клетки не имели смешанного фенотипа. Факт исключительной экспрессии этими клетками к8 в противоположность пролифератам фиброзно-кистозной болезни, имеющим смешанный к8;к17-фенотип, позволили его использовать для дифференциальной диагностики. Это редкие случаи, вызывавшие затруднения при обычном морфологическом исследовании.

Начатые в последние годы исследования межклеточных контактов в опухолях молочной железы показали полную утрату молекул адгезии в части дольковых раков. Причины этого явления и его практическое значение подлежат дальнейшему изучению.

ЛИТЕРАТУРА

- Буланова Е. А., Чипышева Т. А., Ермилова В. Д., Гельштейн В. И. Локализация кератинов 17 и 8 в метапластических пролифератах эндоцервикса шейки матки // Арх. пат. — 1994. — Т. 56, №5. — С. 69—73.
- Гельштейн В. И., Чипышева Т. А., Ермилова В. Д. и др. Моноклональные антитела против белков промежуточных филаментов // Биотехнология. — 1987. — Т. 3, №6. — С. 701—708.
- Гельштейн В. И., Чипышева Т. А., Ермилова В. Д., Банников Г. А. Экспрессия кератинов №8, 17 и виментина в плеоморфной аденоме слюнных желез // Арх. пат. — 1989. — Т. 51, №10. — С. 28—34.
- Гельштейн В. И., Чипышева Т. А., Ермилова В. Д., Любимов А. В. Экспрессия кератина 17 в злокачественных опухолях молочной железы человека // Вестник ВОНЦ РАМН. — 1992. — №4. — С. 15—23.
- Гельштейн В. И., Чипышева Т. А., Ермилова В. Д., Трояновский С. М. Зависимость распределения кератина №17 от степени злокачественности опухолей мочевого пузыря // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, №2. — С. 21—25.
- Гельштейн В. И., Чипышева Т. А., Литвинова Л. В. и др. Иммуноморфологическое исследование опухолей молочной железы человека с помощью антител к белкам промежуточных филаментов. I. Непролиферирующие эпителиальные структуры при дисплазии молочных желез // Арх. пат. — 1985. — Т. 27, №7. — С. 763—769.
- Дойкова Н. Г., Черный А. П., Чипышева Т. А., Гельштейн В. И. Особенности инвазии базальноклеточного рака кожи // Арх. пат. — 2000. — №3. — С. 29—33.
- Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммунохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2000.
- Трояновский С. М., Банников Г. А., Бершадский А. Д. и др. Получение и характеристика моноклональных антител к промежуточным филаментам // Иммунология. — 1985. — №6. — С. 71—74.
- Чипышева Т. А., Бронштейн Н. И., Ермилова В. Д., Гельштейн В. И. Иммуноморфологическая характеристика инфильтративного роста высокодифференцированных карцином щитовидной железы // Арх. пат. — 2002. — №3. — С. 20—25.
- Чипышева Т. А., Гельштейн В. И., Ермилова В. Д. и др. Экспрессия молекул межклеточной адгезии Е-кадгерина и β -катенина в инфильтративных карциномах молочной железы // Арх. пат. — 2003. — №3. — С. 3—7.
- Bershadsky A. D., Vasiliev J. M. Cytoskeleton. — New York: Plenum Press, 1988. — 285 p.
- Franke W. W., Denk H., Kalt R., Schmid E. Biochemical and immunological identification of cytokeratin proteins present in hepatocytes of mammalian liver tissue // Exp. Cell Res. — 1981. — Vol. 131. — P. 299—318.
- Fuchs E. Intermediate filaments and disease: mutations that cripple cell strength // J. Cell Biol. — 1994. — Vol. 125, N 3. — P. 511—516.
- Guelstein V. I., Tchipsheva T. A., Ermilova V. D. et al. Monoclonal antibody mapping of keratin 8 and 17 and of vimentin in normal human mammary gland, benign tumors, dysplasias and breast cancer // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 42. — P. 147—153.
- Guelstein V. I., Tchipsheva T. A., Ermilova V. D., Ljubimov A. V. Myoepithelial and basement membrane antigens in benign and malignant human breast tumors // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 53. — P. 269—277.
- Guelstein V. I., Tchipsheva T. A., Ermilova V. D., Troyanovsky S. M. Immunohistochemical localization of cytokeratin 17 in transitional cell carcinomas of the human urinary tract // Virchows Archiv B. — 1993. — Vol. 64. — P. 1—5.
- Kiryshkina M. S., Tchipsheva T. A., Ermilova V. D., Guelstein V. I. Breast tumor diagnosis in cytologic aspirates using monoclonal antibodies to keratins 8 and 17 // Acta Cytol. — 1997. — Vol. 41. — P. 307—312.
- Ljubimov A. V., Bartek J., Couchman I. R. et al. Distribution of individual components of basement membrane in human colon polyps and adenocarcinomas as revealed by monoclonal antibodies // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 50. — P. 562—566.
- Mischke D. The complexity of gene families involved in epithelial differentiation keratin genes and the epidermal differentiation complex // Intermediate filaments. — 1998. — Vol. 31. — P. 71—104.
- Moll R., Franke F. W., Schiller D. L. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells // Cell. — 1982. — Vol. 31. — P. 11—24.
- Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors // Intermediate filaments. — 1998. — Vol. 31. — P. 205—262.
- Moll R., Lowe A., Laufer J., Franke W. W. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies // Am. J. Pathol. — 1992. — Vol. 140. — P. 427—447.
- Takeichi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion // Ann. Rev. Biochem. — 1990. — Vol. 59. — P. 237—252.
- Troyanovsky S. M., Guelstein V. I., Tchipsheva T. A. et al. Patterns of expression of keratin 17 in human epithelia: dependency on cell position // J. Cell Sci. — 1989. — Vol. 93. — P. 419—426.
- Troyanovsky S. M., Leube R. E. Molecular dissection of desmosomal assembly and intermediate filament anchorage // Intermediate filaments. — 1998. — Vol. 31. — P. 263—289.
- Troyanovsky S. M., Leube R., Franke W. Characterization of the human gene encoding cytokeratin 17 and its expression pattern // Eur. J. Cell Biol. — 1992. — Vol. 59. — P. 127—137.