

# Ki-67 (SP6) Rabbit Monoclonal Antibody

Para Uso Em Diagnóstico In Vitro (IVD)

## Identificação dos Produtos

REF	Descrição
275R-14	0,1 ml concentrado
275R-15	0,5 ml concentrado
275R-16	1,0 ml concentrado
275R-17	1,0 ml pré-diluir pronto a utilizar
275R-18	7,0 ml pré-diluir pronto a utilizar
275R-10	25,0 ml pré-diluir, pronto a utilizar

## Symbol Definitions

KEY-CODE	código
P	pré-diluir
C	concentrado
A	ascite
E	soro
S	sobrenadante
DIL	intervalo de diluição do concentrado

## Utilização Pretendida

Este anticorpo destina-se a ser utilizado no diagnóstico *in vitro* (IVD).

Ki-67 (SP6) Rabbit Monoclonal Primary Antibody destina-se a ser utilizado em laboratório para a detecção do antígeno Ki-67 em tecido fixado em formol e impregnado em parafina, corado em ensaios de imuno-histoquímica (IHC) qualitativa.

Os resultados utilizando este produto devem ser interpretados por um patologista qualificado em conjunto com o historial clínico relevante do doente, outros testes de diagnóstico e controlos adequados.

## Resumo e Explicação

O antígeno Ki-67 é uma proteína nuclear não histona que está presente nas células em proliferação. De um modo geral, o Ki-67 é um bom marcador de populações de células em proliferação. O índice de marcação do anti-Ki-67 tem demonstrado ser um bom marcador na classificação de neoplasias: incluindo carcinoma do cólon, carcinoma da mama e linfoma.<sup>1-5</sup>

## Princípios e Procedimentos

O anticorpo primário indicado pode ser utilizado como o anticorpo primário para a coloração imuno-histoquímica de secções de tecido impregnado em parafina e fixado em formol. Regra geral, a coloração imuno-histoquímica em conjunto com um sistema de detecção com ligação de fosfatase alcalina ou HRP permite a visualização de antígenos através da aplicação sequencial de um anticorpo específico (anticorpo primário) ao antígeno, um anticorpo secundário (anticorpo de ligação) ao anticorpo primário, um complexo enzimático e um substrato cromogénico com etapas de lavagem intercaladas. A activação enzimática do cromogénico resulta num produto de reacção visível no local do antígeno. Em seguida, a amostra pode ser submetida a um contrastante e depois aplicada uma lamela. Os resultados são interpretados utilizando um microscópio óptico.

## Materiais e Métodos

### Reagentes Fornecidos

Composição do Produto	
Pré-diluir: diluído em	Tampão Tris, pH 7,3-7,7, com 1% de BSA e <0,1% de azida de sódio
Concentrado: diluído em	Solução salina com tampão de fosfato, pH 7.6, com 1% de BSA e <0,1% de azida de sódio
Hospedeiro	coelho
Isótipo	IgG
Intervalo recomendado da diluição de trabalho	1:100-1:500
Origem	sobrenadante

Consultar o rótulo do produto para obter informações específicas do lote relativamente ao seguinte:

1. Concentração de imunoglobulina do anticorpo
2. Pormenores sobre a origem

### Reconstituição, Homogeneização, Diluição e Titulação

O anticorpo pré-diluído está pronto a utilizar e é optimizado para coloração. Não é necessária qualquer reconstituição, homogeneização, diluição ou titulação. O anticorpo concentrado é optimizado para ser diluído dentro do intervalo de diluição utilizando o Cell Marque Diamond Antibody Diluent.

### Materiais e Reagentes Necessários Mas Não Fornecidos

Poderão ser necessários os seguintes reagentes e materiais para a coloração, mas não são fornecidos com o anticorpo primário:

1. Tecido de controlo positivo e negativo

2. Lâminas de microscópio, com carga positiva
  3. Estufa de secagem com capacidade para manter uma temperatura de 53–65 °C
  4. Tinas ou banhos de coloração
  5. Cronómetro
  6. Xilol ou substituto de xilol
  7. Etanol ou álcool de grau reagente
- Nota: O pré-tratamento da Cell Marque, Trilogy™ (n.º de cat. 920P-06), pode substituir os números 6 e 7 em cima.*
8. Água desionizada ou destilada
  9. Equipamento de aquecimento como, por exemplo, uma panela de pressão eléctrica para a etapa de pré-tratamento do tecido
  10. Sistema de detecção como, por exemplo, HiDef Detection™ HRP Polymer System (n.º de cat. 954D-20) ou HiDef Detection™ Alk Phos Polymer System (n.º de cat. 962D-20)
  11. Cromogénio como, por exemplo, DAB Substrate Kit (n.º de cat. 957D-20) ou Permanent Red Chromogen Kit (n.º de cat. 960D-10)
  12. TBS IHC Wash Buffer + Tween® 20 (n.º de cat. 935B-09)
  13. Hematoxylin ou outro contrastante
  14. Diluentes de anticorpo como, por exemplo, Diamond: Antibody Diluent (n.º de cat. 938B-05) ou Emerald: Antibody Diluent (n.º de cat. 936B-08)
  15. Peroxide Block (n.º de cat. 925B-05) para utilização com HRP
  16. Avidin-Biotin Blocking Reagents para utilização com a detecção de estreptavidina-biotina
  17. Reagente de controlo negativo (n.º de cat. 939B-02 para universal)
  18. Mounting Medium
  19. Lamelas de cobertura
  20. Microscópio óptico (40–400x)

### Conservação e Manuseamento

Conservar a 2–8° C. Não congelar.

Para garantir uma correcta distribuição do reagente e a estabilidade do anticorpo após cada execução, deve-se voltar a colocar a tampa e o frasco deve ser imediatamente colocado no frigorífico em posição vertical.

Cada reagente de anticorpo tem indicada a respectiva data de validade. Quando correctamente conservado, o reagente permanece estável até à data indicada no rótulo. Não utilizar o reagente depois de ultrapassada a data de validade para o método de conservação indicado.

Não existem quaisquer sinais definitivos que indiquem a instabilidade deste produto, como tal, deverão ser processados simultaneamente controlos positivos e negativos com as amostras desconhecidas. Contacte a assistência técnica da Cell Marque caso suspeite de instabilidade do reagente.

### Colheita das Amostras e Preparação para Análise

Os tecidos processados regularmente, fixados em formol neutro tamponado e impregnados em parafina, são adequados para utilização com este anticorpo primário, quando utilizados com os kits de detecção Cell Marque (consultar a secção Materiais e reagentes necessários mas não fornecidos). Nota: A Cell Marque avalia o desempenho apenas em tecidos humanos. O fixador de tecido recomendado é o formol neutro tamponado a 10%. Poderão ocorrer

resultados variáveis em consequência de fixação prolongada ou processos especiais, tais como a descalcificação de preparações de medula óssea.

Cada secção deve ser cortada com a espessura apropriada (aproximadamente 3 µm) e colocada numa lâmina de vidro com carga positiva. As lâminas que contêm a secção de tecido podem ser aquecidas durante pelo menos 2 horas (mas não mais de 24 horas) numa estufa a 53–65 °C.

### Advertências e Precauções

1. Tomar as precauções razoáveis ao manusear os reagentes. Usar luvas descartáveis e batas laboratoriais ao manusear substâncias que se suspeite serem cancerígenas ou materiais tóxicos (por exemplo: xilol).
2. Evitar o contacto dos reagentes com os olhos e as membranas mucosas. Se os reagentes entrarem em contacto com áreas sensíveis, lavar com água abundante.
3. As amostras de doentes e todos os materiais que entrem em contacto com as mesmas deverão ser manuseados como materiais que constituem perigo biológico e devem ser eliminados com as devidas precauções. Nunca pipetar com a boca.
4. Evitar a contaminação microbiana dos reagentes, pois tal poderia produzir resultados incorrectos.
5. O utilizador tem de validar os tempos e temperaturas de incubação.
6. Os reagentes pré-diluídos, prontos a utilizar têm uma diluição ideal e uma nova diluição pode originar a perda de coloração do antígeno.
7. Os reagentes concentrados podem ser diluídos numa diluição ideal com base na validação por parte do utilizador. Qualquer diluente utilizado que não seja especificamente recomendado neste documento tem de ser também validado pelo utilizador, em relação à sua compatibilidade e ao efeito na estabilidade.
8. Quando utilizado de acordo com as instruções, este produto não é classificado como substância perigosa. A concentração do conservante azida de sódio no reagente é inferior a 0,1% e não atinge os critérios OSHA para classificação como substância perigosa na concentração indicada. Consultar as fichas de segurança (SDS).
9. O utilizador deverá validar quaisquer outras condições de conservação que não as especificadas no folheto informativo incluído na embalagem.
10. O diluente pode conter albumina sérica bovina e o sobrenadante pode conter soro bovino. Os produtos que contêm soro bovino fetal e os produtos que contêm albumina sérica bovina foram comprados em fornecedores comerciais. Os Certificados de Origem relativos à origem animal utilizada nestes produtos encontram-se nos arquivos da Cell Marque. Os certificados confirmam que os materiais de origem bovina são provenientes de países com risco negligenciável de BSE e indicam que são originários dos EUA e Canadá.
11. Tal como com qualquer produto derivado de origem biológica, devem ser utilizados procedimentos de manuseamento correctos.

### Instruções de Utilização

Protocolos de coloração recomendados para o anticorpo primário indicado:

#### HiDef HRP:

HiDef Detection™ HRP Polymer System (n.º de cat. 954D-20)

1. Técnica de recuperação do epítipo: HIER, Reagente de recuperação do epítipo: Trilogy
2. Tempo de incubação de anticorpo (minutos): 10–30
3. Tempo de incubação de HiDef Detection Amplifier (minutos): 10

4. Tempo de incubação de HiDef Detection Polymer Detector (minutos): 10
5. Tempo de incubação de DAB (minutos): 1-10
6. Desidratar e aplicar uma lamela.

#### HiDef Alk Phos:

HiDef Detection™ Alk Phos Polymer System (n.º de cat. 962D-20)

1. Técnica de recuperação do epítipo: HIER, Reagente de recuperação do epítipo: Trilogy
2. Tempo de incubação de anticorpo (minutos): 10-30
3. Tempo de incubação de HiDef Detection Amplifier (minutos): 10
4. Tempo de incubação de HiDef Detection Polymer Detector (minutos): 10
5. Tempo de incubação de Permanent Red (minutos): 15-30
6. Desidratar e aplicar uma lamela.

## Procedimentos de Controlo de Qualidade

### Controlo Tecdular Positivo

Com cada procedimento de coloração efectuado deverá ser processado um controlo tecidual positivo. Este tecido poderá conter componentes tecidulares ou células de coloração negativa e positiva e servir como tecido de controlo positivo e negativo. Os tecidos de controlo deverão ser amostras recém-colhidas de autópsia, biopsia ou cirurgia, preparados ou fixados o mais cedo possível de forma idêntica às secções de teste. A utilização de uma secção de tecido fixado ou processado de forma diferente da amostra de teste servirá como controlo para todos os reagentes e etapas do método, excepto para a fixação e o processamento de tecidos.

Um tecido com coloração positiva fraca é o mais adequado para um controlo de qualidade ideal e para a detecção de níveis reduzidos de degradação dos reagentes. O controlo tecidual positivo para a série de anticorpo primário indicado pode incluir o seguinte:

Controlo Tecdular Positivo	
Tecido	Visualização
Amígdala	Nuclear

Os controlos tecidulares positivos conhecidos deverão ser utilizados apenas para monitorizar o correcto desempenho dos tecidos processados e dos reagentes de teste, e não para auxiliar na determinação de um diagnóstico específico de amostras de doentes. Se os controlos tecidulares positivos não demonstrarem uma coloração positiva adequada, os resultados das amostras de teste têm de ser considerados inválidos.

### Controlo Tecdular Negativo

Poderá ser utilizado como controlo tecidual negativo o mesmo tecido utilizado para o controlo tecidual positivo. Os vários tipos de células presentes na maioria das secções de tecidos apresentam locais de controlo negativo interno, mas tal deverá ser confirmado pelo utilizador. Os componentes que não coram deverão demonstrar a ausência de coloração específica e fornecer uma indicação de coloração de fundo não específica. Se ocorrer uma coloração específica nos locais de controlo tecidual negativo, os resultados das amostras dos doentes têm de ser considerados inválidos.

### Discrepâncias Inexplicáveis

As discrepâncias inexplicáveis nos controlos devem ser notificadas imediatamente à assistência técnica da Cell Marque. Se os resultados do controlo de qualidade não estiverem em conformidade com as especificações, os resultados dos doentes são inválidos. Consultar a secção Resolução de problemas deste folheto. Identificar e corrigir o problema e, em seguida, repetir todo o procedimento com as amostras dos doentes.

### Reagente de Controlo Negativo

Deverá ser processado um reagente de controlo negativo para cada amostra, para auxiliar na interpretação dos resultados. É utilizado um reagente de controlo negativo em vez do anticorpo primário para avaliar a coloração não específica. A lâmina deve ser tratada com reagente de controlo negativo, que corresponda à espécie hospedeira do anticorpo primário e que tenha, idealmente, a mesma concentração de IgG. O período de incubação do reagente de controlo negativo deverá ser igual ao período de incubação do anticorpo primário.

## Interpretação dos Resultados

O procedimento de imunocoloração provoca a precipitação de um produto de reacção com coloração nos locais do antígeno identificados pelo anticorpo primário. Consultar no folheto informativo do sistema de detecção adequado as reacções de cor esperadas. Um patologista qualificado com experiência em procedimentos imuno-histoquímicos tem de avaliar os controlos tecidulares positivos e negativos antes de interpretar os resultados.

### Controlo Tecdular Positivo

O controlo tecidual positivo corado deverá ser examinado primeiro para conferir que todos os reagentes estão a funcionar correctamente. A presença de um produto de reacção com coloração correcta dentro das células alvo indica uma reactividade positiva. Consultar no folheto informativo do sistema de detecção utilizado as reacções de cor esperadas. Dependendo da duração da incubação e da potência da hematoxilina utilizada, a contrastação resultará numa coloração azul clara a escura dos núcleos das células. A utilização excessiva ou insuficiente de contrastante pode comprometer a interpretação correcta dos resultados. Se o controlo tecidual positivo não demonstrar uma coloração positiva adequada, quaisquer resultados das amostras de teste são considerados inválidos.

### Controlo Tecdular Negativo

O controlo tecidual negativo deverá ser examinado depois do controlo tecidual positivo para verificar a marcação específica do antígeno alvo pelo anticorpo primário. A ausência de coloração específica no controlo tecidual negativo confirma a inexistência de reactividade cruzada do anticorpo relativamente às células ou componentes celulares. Se ocorrer uma coloração específica no controlo tecidual negativo, os resultados da amostra do doente são considerados inválidos. A coloração não específica, se existente, terá um aspecto difuso. Poderá ser igualmente observada uma ligeira coloração esporádica do tecido conjuntivo, nas secções de tecidos que não tenham sido devidamente fixados. Deverão ser utilizadas células intactas para a interpretação dos resultados da coloração. As células necróticas ou degeneradas apresentam uma coloração não específica.

### Tecido do Doente

As amostras do doente deverão ser examinadas em último lugar. A intensidade da coloração positiva deverá ser avaliada dentro do contexto de qualquer coloração de fundo do controlo de reagente negativo. Tal como acontece com qualquer teste de imuno-histoquímica, um resultado negativo significa que o antígeno em questão não foi detectado, e não que o antígeno não existe nas células ou nos tecidos analisados. Um painel de anticorpos pode ajudar na identificação de reacções falsamente negativas (consultar a secção Resumo

dos resultados esperados). Ao interpretar qualquer resultado de imuno-histoquímica, a morfologia de cada amostra de tecido deverá ser igualmente examinada utilizando uma secção corada com hematoxilina e eosina. Os resultados morfológicos e os dados clínicos pertinentes do doente devem ser interpretados por um patologista qualificado.

## Limitações

1. A cor do anticorpo não altera o desempenho.
2. Este reagente destina-se "a utilização exclusiva por profissionais" uma vez que a imuno-histoquímica é um processo de várias etapas que exige uma formação especializada na selecção dos reagentes apropriados, tecidos, fixação, processamento, preparação da lâmina de imuno-histoquímica e interpretação dos resultados da coloração.
3. Exclusivamente para utilização em laboratórios.
4. Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
5. A coloração do tecido depende do manuseamento e do processamento do tecido antes da coloração. Uma incorrecta fixação, congelação, descongelação, lavagem, secagem, aquecimento, seccionamento ou contaminação com outros tecidos ou fluidos pode produzir artefactos, aprisionamento de anticorpos ou resultados falsos negativos. Os resultados inconsistentes podem ser resultantes de variações nos métodos de fixação e impregnação, bem como de irregularidades inerentes ao tecido.
6. A utilização excessiva ou insuficiente de contrastante pode comprometer a interpretação correcta dos resultados.
7. A interpretação clínica de qualquer coloração positiva, ou da sua ausência, tem de ser avaliada dentro do contexto do historial clínico, morfologia, outros critérios histopatológicos e ainda outros testes de diagnóstico. Este anticorpo destina-se a ser utilizado num painel de anticorpos, se aplicável. É da responsabilidade de um patologista qualificado estar familiarizado com os anticorpos, os reagentes, os painéis de diagnóstico e os métodos utilizados na produção da preparação corada. A coloração deve ser efectuada por um laboratório licenciado certificado sob a supervisão de um patologista responsável pelo exame das lâminas coradas e garantia da adequação dos controlos positivos e negativos.
8. A Cell Marque fornece anticorpos e reagentes numa diluição ideal para utilização conforme indicado. Qualquer desvio dos procedimentos de teste recomendados pode invalidar os resultados previstos. Têm de ser utilizados e documentados os controlos apropriados. Os utilizadores terão, em qualquer circunstância, de aceitar a responsabilidade da interpretação dos resultados dos doentes.
9. A Cell Marque fornece anticorpos primários no formato concentrado de modo a que o utilizador possa subsequentemente proceder a uma diluição ideal para utilização, sujeita à determinação do utilizador e ao cumprimento de técnicas de validação adequadas. Os utilizadores têm de validar a utilização de outros diluentes não recomendados neste documento. Depois de o componente primário ser validado como sendo adequado para utilização, qualquer desvio dos procedimentos de teste recomendados pode invalidar resultados esperados. Têm de ser utilizados e documentados os controlos apropriados. Os utilizadores terão, em qualquer circunstância, de aceitar a responsabilidade da interpretação dos resultados dos doentes.
10. Este produto não se destina a ser utilizado em citometria de fluxo.
11. Os reagentes podem demonstrar reacções inesperadas em tecidos não testados anteriormente. A possibilidade de surgirem reacções inesperadas, mesmo nos grupos de tecidos testados, não pode ser totalmente eliminada devido à variabilidade biológica da expressão do antígeno em neoplasias ou outros tecidos patológicos. Contacte a assistência técnica da Cell Marque para comunicar a suspeita de quaisquer reacções inesperadas documentadas.
12. Os tecidos de indivíduos infectados com o vírus da hepatite B e contendo o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) podem apresentar coloração não específica com peroxidase de rábano.
13. Quando utilizado em etapas de bloqueio, o soro normal da mesma origem animal que o anti-soro secundário poderá provocar resultados falsos negativos ou falsos positivos devido ao efeito de auto-anticorpos ou anticorpos naturais.
14. Poderão observar-se resultados falsos positivos devido a ligação não imunológica de proteínas ou produtos de reacção dos substratos. Tais resultados poderão ser igualmente provocados por actividade de pseudo-peroxidase (eritrócitos), actividade de peroxidase endógena (citocromo C) ou biotina endógena (exemplo: fígado, cérebro, mama, rins) dependendo do tipo de técnica de imunocoloração utilizada.
15. Tal como acontece com qualquer teste de imuno-histoquímica, um resultado negativo significa que o antígeno não foi detectado, e não que o antígeno não existia nas células ou tecidos analisados.
16. Os produtos de anticorpo pré-diluído são optimizados como um produto pronto a utilizar. Devido à possibilidade de variação na fixação e processamento dos tecidos, poderá ser necessário aumentar ou diminuir o tempo de incubação do anticorpo primário em amostras individuais.
17. O anticorpo, quando utilizado em conjunto com os sistemas de detecção e acessórios, detecta antígeno(s) que resiste(m) à fixação com formol e ao processamento e seccionamento de tecidos de rotina. Os utilizadores que se desviem dos procedimentos de teste recomendados continuam a ser, como seriam em qualquer circunstância, os responsáveis pela interpretação e validação dos resultados dos doentes.

## Resumo dos Resultados Esperados

Consultar as seguintes tabelas de reactividade:

Estudo Normal			
Tecido	N.º corados (+)	N.º total	Observações
Cérebro	0	1	
Córtex da supra-renal	1	1	
Ovário	1	1	
Pâncreas	2	2	
Paratiróide	1	1	
Hipófise	1	1	
Testículos	1	1	
Tiróide	0	1	
Mama	2	2	
Baço	1	1	
Amígdala	2	2	
Timo	1	1	
Medula óssea	1	1	

Estudo Normal			
Tecido	N.º corados (+)	N.º total	Observações
Pulmão	2	2	
Coração	1	1	
Esófago	1	1	Células basais
Estômago	1	1	
Intestino delgado	1	1	
Cólon	1	1	
Fígado	1	1	
Glândula salivar	0	1	
Vesícula biliar	0	1	
Rim	1	1	
Bexiga	1	1	
Próstata	2	2	
Útero	2	2	
Trompa de Falópio	1	1	
Uréter	0	1	
Colo do útero	1	1	
Músculo esquelético	0	2	
Músculo liso	4	4	
Pele	1	1	
Nervo periférico	0	1	
Mesotélio	1	1	
Gordura	0	1	
Placenta	1	1	

Este anticorpo cora tecidos normais, conforme indicado na literatura.

Estudo de Tecidos com Doença			
Tecido	N.º corados (+)	N.º total	Observações
Carcinoma ductal invasivo da mama	21	21	
Adenocarcinoma do cólon	9	9	
Neoplasia intra-epitelial cervical	2	2	
Carcinoma cervical	1	1	
Linfoma de Hodgkin	1	1	

Este anticorpo cora tecidos tumorais, conforme indicado na literatura publicada.

## Resolução de Problemas

- Se o controlo positivo apresentar uma coloração mais fraca que a esperada, deverão verificar-se os restantes controlos positivos processados durante o mesmo ensaio de coloração no instrumento em questão para determinar se tal situação foi causada pelo anticorpo primário ou por um dos reagentes secundários comuns.
- Se o controlo positivo for negativo, os outros controlos positivos utilizados no mesmo ensaio devem ser verificados para determinar se tal situação foi causada pelo anticorpo primário ou por um dos reagentes secundários comuns. Os tecidos poderão ter sido colhidos, fixados ou desparafinados incorrectamente. Deverá seguir-se o procedimento correcto para a colheita, conservação e fixação.
- Se ocorrer uma coloração de fundo excessiva, tal pode ser consequência da existência de níveis elevados de biotina endógena. Deve ser incluída uma etapa de bloqueio de biotina, excepto se estiver a ser utilizado um sistema de detecção sem biotina, caso em que qualquer biotina presente não seria um factor contribuinte para coloração de fundo.
- Se a parafina não tiver sido retirada na totalidade, o procedimento de desparafinação deve ser repetido.
- Se as secções de tecido desaparecerem (forem “varridas”) da lâmina, as lâminas deverão ser verificadas para garantir que se encontram carregadas positivamente. Outras possibilidades que poderiam ter efeitos adversos na aderência dos tecidos incluem a secagem insuficiente da secção de tecido na lâmina antes da coloração ou fixação em formol que não tenha sido devidamente neutralizado com tampão. A espessura do tecido também pode ser um factor contribuinte.

Para as ações de correção, consulte a secção Instruções de utilização ou contacte a assistência técnica da Cell Marque através do e-mail [techsupport@cellmarque.com](mailto:techsupport@cellmarque.com).

## Referências

- McKeever P, et al. MIB-1 proliferation index predicts survival among patients with grade II astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57:931-6.
- Coons SW, et al. The prognostic significance of Ki-67 labeling indices for oligodendrogliomas. *Neurosurgery*. 1997; 41:878-84.
- Allegra CJ, et al. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol*. 2003; 21:241-50.
- Pathmanathan N, et al. Ki-67 and proliferation in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2013; 66:512-6.
- Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. 2008; p220.

## Exoneração de Responsabilidades

\*TWEEN é uma marca comercial registada da Croda International PLC.

©2017 Sigma-Aldrich Co. LLC. Todos os direitos reservados. SIGMA-ALDRICH é uma marca comercial da Sigma-Aldrich Co. LLC, registada nos EUA e noutros países. Cell Marque, Trilogy, Declere e HiDef Detection são marcas comerciais da Sigma-Aldrich Co. LLC ou das suas afiliadas.

 [www.cellmarque.com](http://www.cellmarque.com)

 6600 Sierra College Blvd. • Rocklin, CA 95677 USA • 916-746-8900

EC	REP
----	-----

 EMERGO EUROPE  
Prinsessegracht 20, 2514 AP The Hague, The Netherlands



CM Template #2.4  
Implementation date 15 Nov 2017