

بررسی بروز آنتی ژن های MDM2 و P53 در کیست های دنتی جروس، رادیکولار و رزیدوال به روش ایمنو هیستوشیمی

دکتر نصرالله ساغروانیان*#، دکتر عطاء... حبیبی**، دکتر نوشین محتشم***، دکتر منور افضل آقایی**، دکتر آتنا شیوا****،

دکتر سحر بابازاده*****

* استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** دانشیار گروه جراحی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**** متخصص پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

***** دستیار تخصصی گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دندانپزشک

تاریخ ارائه مقاله: ۸۷/۱۲/۱۷ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۱

Evaluation of MDM2 and P53 Expression in Dentigerous, Radicular and Residual Cysts by Immunohistochemistry

Nasrollah Saghravaniann*#, Atoollah Habibi**, Nooshin Mohtasham***, Monavar AfzalAghaie****, Atena Shiva*****, Sahar Babazadeh*****

* Assistant Professor, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

** Associate Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*** Associate Professor, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

**** Social Medicine Specialist, Medical School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

***** Postgraduate Student, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, Dental School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

***** Dentist

Received: 8 March 2009; Accepted: 22 May 2009

Introduction: Dentigerous cyst (the most common developmental cyst), periapical cyst (the most common jaw cyst) and residual cyst may transfer to neoplasm. In this study, the expression of P53 & MDM2 (cell proliferative regulators) and their relation to proliferation and transformation of these cysts were evaluated.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, expressions of P53 and MDM2 markers in 60 samples of paraffin blocks (20 samples for each cyst) were examined by Immunohistochemistry method and the percentage, intensity, and location of involved epithelial cells were evaluated. Statistical tests included one way ANOVA and Tukey test for evaluation of expression, and Kruskal-Wallis for intensity comparison and Kendall for detecting correlation between markers.

Results: Periapical cyst showed complete expression of markers. Severity, percentage and depth of MDM2 expression were higher than P53. Marker expression for residual cyst was highly intensive and also in full thickness of epithelium, but it was basillary with lower intensity in dentigerous cyst. Expression of P53 and MDM2 had significant differences in these three cysts ($P=0.01, 0.03$ respectively), and also significant difference for percentage and severity of MDM2 between the three groups ($P=0.003, 0.001$ respectively). There was a positive linear correlation between P53 and MDM2 expression ($P<0.001$).

Conclusion: In residual cyst, there was a correlation between increase in MDM2 and P53 expression, but not in periapical cyst. Dentigerous cyst failed to strongly express each of the markers. Nevertheless, it could be said that increase in expression of these markers could be related to pathogenesis and neoplastic transformation of these cysts.

Key words: Dentigerous cyst, radicular cyst, residual cyst, P53, MDM2.

Corresponding Author: Saghravaniann@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2009; 33(2): 145-52.

چکیده

مقدمه: کیست دنتی جروس (شایع ترین کیست دندانی تکاملی)، کیست پری آپیکال (شایع ترین کیست فکی) و کیست رزیجوال ممکن است دچار ترانسفورماسیون های نئوپلاستیک گردند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین تظاهر MDM2 و P53 (تنظیم کننده های چرخه سلولی) با فعالیت تکثیری و ترانسفورماسیون احتمالی این کیست ها بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی، تظاهر MDM2 و P53 در ۶۰ نمونه از بلوک های پارافینی (از هر کیست ۲۰ نمونه) تحت بررسی ایمنوهیستوشیمی قرار گرفتند. نمونه ها از نظر تعداد سلول های رنگ پذیرفته شده، شدت رنگ پذیری و موقعیت بروز نشانگر در سه منطقه از اپی تلیوم کیست مورد مطالعه قرار گرفتند. آزمون های آماری مورد استفاده عبارت بود از: One way ANOVA و Tukey test برای مقایسه میزان بروز نشانگرها در گروه های مورد مطالعه، Kruskal-Wallis برای مقایسه شدت رنگ پذیری و Kendall جهت بررسی ارتباط و همبستگی نشانگرها.

یافته ها: کیست پری آپیکال از نظر بروز نشانگر، کاملاً بروز مثبت داشت. شدت، درصد و عمق نفوذ MDM2 بسیار بیشتر از P53 بود. بروز نشانگرها در کیست رزیجوال اکثراً با درصد بالایی آن هم اغلب در تمام ضخامت اپی تلیوم همراه بود اما در کیست دنتی جروس اکثر نمونه ها بروز ضعیف و اغلب بازالی را نشان می دادند. اختلاف معنی دار از لحاظ تظاهر P53 ($P=+0.1$) و MDM2 ($P=+0.3$) به طور جداگانه در سه کیست مشاهده گردید و همچنین از نظر درصد ($P=+0.3$) و شدت ($P=+0.1$) بروز MDM2 بین سه کیست رابطه معنی داری پیدا شد. همبستگی مثبتی بین تظاهر P53 و MDM2 نیز مشاهده گردید ($P<+0.1$).

نتیجه گیری: افزایش بروز نشانگرهای P53 و MDM2 در کیست رزیجوال هماهنگ می باشد ولی در کیست پری آپیکال با هم کاملاً متفاوت بوده است و از سوی دیگر کیست دنتی جروس قادر به بروز قوی هیچکدام از نشانگرها نمی باشد. ولی در مجموع می توان گفت افزایش بروز نشانگر می تواند با پاتوژنز و احتمالاً تغییرات نئوپلاستیک آنها مرتبط باشد.

واژه های کلیدی: کیست دنتی ژور، کیست رادیکولار، کیست رزیجوال، P53، MDM2.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۸ دوره ۳۳ / شماره ۲: ۵۲-۱۴۵.

مقدمه

کیست های دیگر و نیز داشتن بالاترین استعداد تبدیل شدن به بدخیمی در آنها، تصمیم به مطالعه رفتارهای بیولوژیک آنها از طریق بررسی دو فاکتور P53 که فاکتور مهارکننده رشد سلولی بوده و MDM2 که تنظیم کننده منفی آن است و نسبت به سایر نشانگرهای پروليفراتیو درون سلولی ارتباط بیشتری با P53 دارد، گرفته شد تا شاید بتوان کیست هایی که دارای پتانسیل بیشتری برای تغییرات نئوپلاستیک هستند را پیدا نموده و توانایی بروز رفتارهای گوناگون آنها را توجیه نمود.^(۱-۶) علاوه بر تحقیقات فراوانی که بر روی این نشانگرها در ضایعات دیگر مناطق بدن انجام شده، شاهد مطالعاتی خاص بر روی ضایعات کیستیک و تومورال ادنتوژنیک نیز می باشیم، بطوری که Piattelli فقط P53 را بر روی کیست ها بررسی کرد^(۷) و Carvalhis و Thosaporn به مقایسه هر دو نشانگر بین ضایعات کیستیک با تومورال پرداختند.^(۸،۹)

اما هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین تظاهر هر دو نشانگر MDM2 و P53 با فعالیت تکثیری و ترانسفورماسیون احتمالی کیست هایی می باشد که هر کدام از نظر شیوع یا میزان استحاله نئوپلازیک شاخص می باشند، و چون نشانگرهای MDM2 و P53 به عنوان شاخص های مهم تکثیر

کیست ها و تومورهای ادنتوژنیک بخش مهمی از ضایعات فکی و دهانی را تشکیل می دهند زیرا به جز چند استثناء تقریباً در تمام موارد کیست های حقیقی در داخل استخوان فک اتفاق می افتد. این ضایعات از بقایای اپی تلیوم ادنتوژنیک در مراحل مختلف ادنتوژنیزس بوجود می آیند. کیست های دندانی اصولاً به دو دسته اصلی کیست های التهابی و رشدی تکاملی تقسیم گردیده و رفتارهای بیولوژیک متنوعی دارند.^(۱) کیست دنتی جروس که همراه دندان نهفته دیده می شود، شایع ترین کیست تکاملی فکی محسوب می گردد و نمونه هایی از آن دارای رشدهای وسیعی بوده و با نرخ تبدیلی ۲۵٪ دومین کیست دارای پتانسیل تغییرات کارسینوماتوز می باشد. از یک سو کیست پری آپیکال شایع ترین کیست دندانی بوده که گاهی می تواند با تخریب استخوان به اندازه بزرگی برسد و از طرفی در صورت باقی ماندن آن پس از خارج نمودن دندان نکروزه عامل تبدیل به کیست رزیجوال می شود که این کیست، شایع ترین کیستی است که توانایی تغییرات بدخیمی یا نئوپلاستیک را دارا می باشد.^(۲،۳) باتوجه به منشاء التهابی و تکاملی این کیست ها و شیوع بسیار زیاد آنها در میان

استفاده از مقایسه با نمونه شاهد مثبت (آدنوکارسینوم کولون برای P53، لشف نود راکتیو برای MDM2) از صحت رنگ‌آمیزی اطمینان حاصل گشت. نمونه‌هایی که هسته سلول‌ها به رنگ قهوه‌ای در نیامده بود، به عنوان نمونه منفی در نظر گرفته شدند.

نمونه‌ها بر اساس تعداد سلول‌های رنگ پذیرفته به انواع: کمتر از ۵٪ رنگ گرفته = منفی، بین ۵-۲۵٪ برابر یک مثبت و نمونه‌های بیش از ۲۵٪ بعنوان دو مثبت در نظر گرفته شدند.^(۳) از لحاظ شدت رنگ‌پذیری نشانگرها، رنگ‌پذیری هسته سلول‌ها به سه دسته ضعیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند.^(۳)

موقعیت بروز P53 و MDM2 به تفکیک محل در سه منطقه بازالی، ۱/۲ ضخامت و تمام ضخامت اپی‌تلیوم کیست بررسی گردیده است.

در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS با ویرایش ۱۳ و آزمون آماری One way ANOVA به منظور مقایسه میزان تظاهر P53 یا MDM2 در گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد. از آزمون آماری Kurskal-Wallis برای مقایسه درجه‌بندی یا شدت رنگ‌پذیری P53 یا MDM2 در بین سه گروه مورد مطالعه استفاده شد. از آزمون Kendall به منظور بررسی ارتباط و همبستگی بین P53 و MDM2 در ضایعات استفاده گردید.

یافته‌ها

در بین گروه‌های تحت مطالعه کیست رزیجوال از لحاظ بروز P53 دارای بیشترین میانگین (۳۳/۸±۸/۶) و کیست پری‌آپیکال دارای کمترین میانگین (۶/۰۵±۷/۴۴) بودند. میزان بروز این نشانگر در کیست‌های رزیجوال و رادیکولار در تصاویر ۱ و ۲ نشان داده شده است.

با توجه به آزمون One Way ANOVA اختلاف معنی‌داری از لحاظ بروز P53 در گروه‌های تحت مطالعه وجود داشت (F=۸/۱۶ و P=۰/۰۰۱) (جدول ۱). در ضمن با استفاده از آزمون Tukey میانگین درصد رنگ‌پذیری P53 در دو مورد مقایسه گروه‌های پری‌آپیکال با رزیجوال و رزیجوال با دنتی جروس دارای تفاوت معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) می‌باشد.

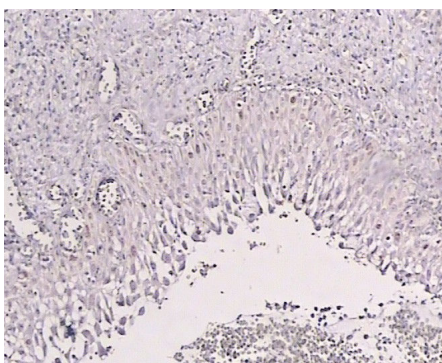
و تنظیم سیکل سلولی ارتباط نزدیکی با هم دارند، لذا در این مطالعه تصمیم به بررسی اثرگذاری آنها در هر یک از کیست‌های فوق گردیده تا شاید بتوان تمایل به رشد بیشتر و تغییرات نئوپلازیک در آنها را مورد مقایسه و ارزیابی قرار داد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که تمام نمونه‌های آن از آرشیو بخش پاتولوژی دانشکده دندانپزشکی مشهد تهیه شده، ۶۰ نمونه متشکل از ۲۰ بلوک پارافینی از هر یک از کیست‌های دنتی جروس، رادیکولار و رزیجوال انتخاب گردید. کلیه نمونه‌ها توسط دو پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفته و در صورت بروز هر گونه شبهه، ضایعه از سبد نمونه‌ها حذف گردید. سپس از هر نمونه دو برش به ضخامت ۴ میکرون جهت بررسی به کمک روش ایمنوهیستوشیمی استرپتاویدین بیوتن (LSAB) تهیه گردید و آنتی‌بادی مونوکلونال موشی ضد P53 (دانمارک DAKO cytometry) و آنتی‌بادی موشی ضد MDM2 ساخت کارخانه (Novo castra انگلستان) طبق دستورالعمل کارخانه‌های سازنده مورد استفاده قرار گرفتند.

برش‌های بافتی پس از پارافین زدایی توسط گزیدل و آبدی از الکل مطلق تا ۷۰ درجه و جهت مهار پراکسیداز داخلی در آب اکسیژنه ۰/۳٪ به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شده سپس به منظور بازیافت آنتی‌ژنی برش‌ها را در محلول سیرتات بافر گذاشته و ابتدا هفت دقیقه در مایکروویو با قدرت ۱۰۰٪ به دلیل رسیدن به نقطه جوش و بعد پانزده دقیقه با قدرت ۴۰٪ برای باقی ماندن در همان درجه و سپس پانزده دقیقه در هوای اتاق جهت سرد کردن قرار داده می‌شوند. پس از این مرحله در حد فاصل مراحل بعدی که به ترتیب شامل: افزودن آنتی‌بادی اولیه، آنتی‌بادی ثانویه Link، استرپتاویدین بیوتین، کروموژن و همتاکسیلین مایر (Mayer) جهت رنگ‌آمیزی می‌باشد، به منظور شستشو و رقیق‌سازی از محلول (pH=7.6) و Tris-buffered solution (20 mmol/l Tris, 145 mmol/l NaCl) استفاده شد. نهایتاً لام‌ها با الکل مطلق آگیری شده و با چسب انتلان مانته گردید.

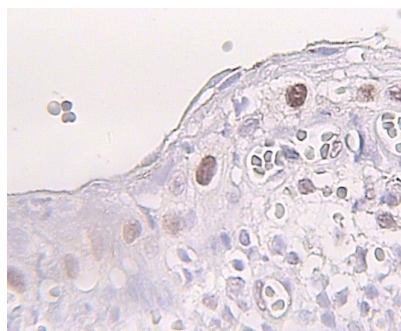
اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده با میکروسکوپ نوری با درشت‌نمایی ۴۰۰ و ۱۰۰ برابر تحت مطالعه قرار گرفته و با



تصویر ۲: بروز کم P53 در کیست پری آپیکال
(درشتنمایی X ۱۰۰)

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار درصد سلول های اپی تلیالی P53

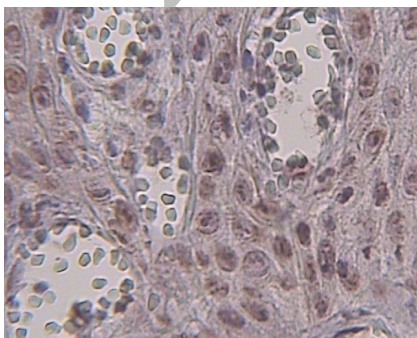
مثبت			
انحراف معیار	میانگین	تعداد	
۵/۱۲۴	۶/۰۵	۲۰	پری آپیکال
۳۴/۱۱	۳۳/۸	۲۰	رزیجوال
۱۶/۱۶	۱۶/۱	۲۰	دنتی جروس
۲۴/۱۵	۱۸/۶	۶۰	کل



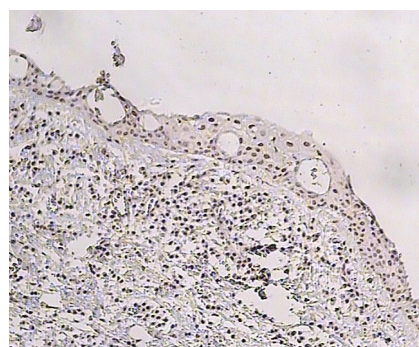
تصویر ۳: بروز کم MDM2 در کیست دنتی جروس
(درشتنمایی X ۴۰۰)

مقایسه رنگ پذیری P53 در لایه های مختلف اپی تلیوم به دلیل حجم کم نمونه ها در هر یک از ضایعات مذکور امکان پذیر نبود و از لحاظ درجه بندی و شدت رنگ پذیری P53 در بین گروه های تحت مطالعه اختلاف معنی داری دیده نشد.

بیشترین میانگین درصد بروز MDM2 در بین گروه های تحت مطالعه در ضایعات پری آپیکال ($۳۲/۵ \pm ۸/۶$) و کمترین آن در کیست دنتی جروس ($۱۳/۴ \pm ۷/۴۴$) بود که این میانگین در کیست های پری آپیکال و دنتی جروس در تصاویر ۳ و ۴ به نمایش درآمده است.



تصویر ۴: بروز زیاد MDM2 در کیست پری آپیکال
(درشتنمایی X ۴۰۰)



تصویر ۱: بروز زیاد P53 در کیست رزیجوال
(درشتنمایی X ۱۰۰)

جدول ۳: فراوانی درجه بندی MDM2 در گروه های تحت مطالعه

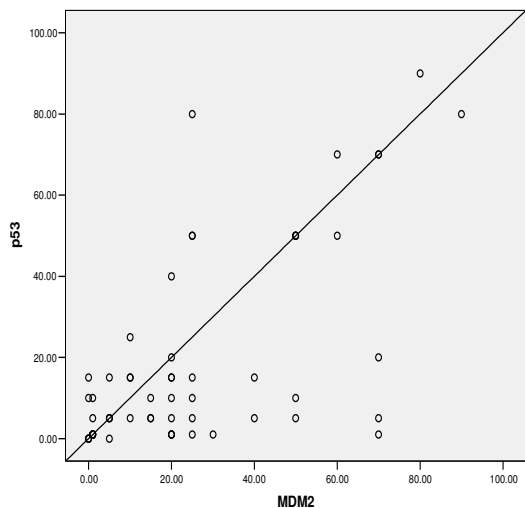
بر حسب سلول های اپی تلیالی مثبت

درجه بندی	پری آپیکال	رزیجووال	دنتی جروس	کل
تعداد	۰	۹	۱۱	۲۰
درصد	۰٪	۴۵٪	۶۵٪	۳۳٪
تعداد	۱۲	۴	۷	۲۳
درصد	۶۰٪	۲۰٪	۳۵٪	۳۸٪
تعداد	۸	۷	۲	۱۷
درصد	۴۰٪	۳۵٪	۱۰٪	۲۸٪
تعداد	۲۰	۲۰	۲۰	۶۰
درصد	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪

جدول ۴: فراوانی شدت رنگ پذیری MDM2 در گروه های

تحت مطالعه

شدت	پری آپیکال	رزیجووال	دنتی جروس	کل
تعداد	۰	۲	۳	۳۵
درصد	۰٪	۱۰٪	۱۵٪	۸٪
تعداد	۲	۱۳	۱۲	۲۷
درصد	۱۰٪	۶۵٪	۶۰٪	۴۵٪
تعداد	۱۵	۳	۴	۲۲
درصد	۷۵٪	۱۵٪	۲۰٪	۳۶٪
تعداد	۳	۲	۱	۶
درصد	۱۵٪	۱۰٪	۵٪	۱۰٪
تعداد	۲۰	۲۰	۲۰	۶۰
درصد	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪



نمودار ۱: ارتباط تظاهر P53 و MDM2 در ضایعات مذکور

با توجه به آزمون One Way ANOVA اختلاف معنی داری

از لحاظ بروز MDM2 در گروه های مورد مطالعه وجود داشت ($F=۳/۵۶$ و $P=۰/۰۰۳$) و با استفاده از آزمون توکی فقط تفاوت معنی داری بین گروه های پری آپیکال و دنتی جروس در مقایسه دو به دو گروه ها مشاهده می گردد ($P=۰/۰۰۳$) (جدول ۲).

با توجه به اینکه حجم نمونه کم بود مقایسه رنگ پذیری MDM2 در لایه های مختلف ضایعات مورد مطالعه امکان پذیر نبود.

اختلاف آماری معنی داری از لحاظ درجه بندی MDM2 بین سه گروه تحت مطالعه وجود داشت ($P=۰/۰۰۳$) و $x^2=۱۱/۷۹$ (Kruskal Wallis) (جدول ۳).

همچنین اختلاف معنی دار آماری در سه گروه تحت مطالعه از نظر شدت رنگ پذیری MDM2 دیده می شود ($P<۰/۰۰۱$) و $x^2=۱۸/۴$ (Kruskal Wallis) (جدول ۴).

با توجه به آزمون Kendall, P53 و MDM2 با یکدیگر ارتباط داشته و همسوی با هم عمل می کنند ($r=۰/۴۸$) و $P=۰/۰۰۱$ (نمودار ۱).

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار درصد سلول های اپی تلیالی

رنگ آمیزی شده با MDM2

تعداد	میانگین	انحراف معیار
۲۰	۳۲/۵	۱۹/۶۳
۲۰	۲۸/۷۵	۳۱/۷۴
۲۰	۱۳/۴۰	۱۶/۶۸
۶۰	۲۴/۵۸	۲۴/۶۰

بحث

در عین حال نمونه‌های کمی از کیست رزیجوال از نظر بروز هر دو نشانگر منفی هم بوده‌اند، با این وجود در اکثر مواقع این کیست بروز نشانگرها را در کل ضخامت آن هم بطور شدید نشان داده است. این یافته می‌تواند مؤید رشد سلولی نسبتاً بالایی در کیست رزیجوال باشد و دلیل این که چرا درصد بالای تبدیل به نئوپلاسم را برای این کیست برخی مولفین اشاره کرده‌اند، توجیه می‌نماید. (۱۱) و (۱۲) Agarwal نیز به اثر همزمان و هماهنگ این دو نشانگر در ضایعات پیش‌بدخیم و SCC دهان پی برد. (۱۳) البته این هماهنگی در مطالعات دیگر در زمینه آملوبلاستوما (خوش‌خیم و بدخیم) و ادنتوژنیک کراتوسیست نیز مشاهده گردید. (۱۴) و (۱۵) همچنین در مطالعه de Araujo بر روی تومورهای غدد بزاقی دیده شد که آدنوئیدسیستیک کارسینوما که درجه بدخیمی بالایی دارد، بیشترین بروز هر دو نشانگر را هم نشان می‌دهد. (۱۶)

کیست دنتی جروس که از نظر بروز P53 در رتبه دوم و از نظر بروز MDM2 رتبه آخر در این مطالعه را به خود اختصاص داده است و دارای نمونه‌های منفی از نظر بروز هر دو نشانگر اگر چه کم می‌باشد، از نظر بروز نشانگرها اغلب محدود به لایه بازال بوده و بروز ضعیف و متوسط هم دارد. میزان کم بروز P53 در کیست دنتی جروس در مطالعه Piattelli نیز مشاهده شده است. (۷) همچنین موارد منفی مطالعه ما می‌تواند با مطالعه Carvalhis که نمونه‌هایش از نظر P53 منفی بودند نیز هماهنگ باشد. (۸) اگر چه همین محقق بروز MDM2 را در کیست پری‌آپیکال از ادنتوژنیک کراتوسیست بیشتر می‌داند و این یافته او با تحقیق ما که در بین سه کیست بیشترین مقدار بروز MDM2 را در کیست رادیکولار یافته‌ایم، مطابقت دارد. تحقیقات Thosapron نیز نشان‌دهنده بروز بسیار کم مارکرهای تکثیر سلولی در کیست دنتی جروس می‌باشد (۹) و Piattelli هم به میزان کمتر بروز مارکرهای رشد سلولی در کیست‌های پری‌آپیکال و دنتی جروس نسبت به ادنتوژنیک کراتوسیست اشاره کرده است (۱۷) و البته مطالعه ۲۰۰۱ او نیز نشان‌دهنده بروز ۹/۱٪ از P53 در کیست دنتی جروس و ۸/۳٪ در کیست رادیکولار است که این ارقام با یافته‌های ما در مورد کیست رادیکولار نزدیک است چون میانگین مطالعه

نشانگرهای MDM2 و P53 علاوه بر کنترل سیکل سلولی در آپوپتوزیس نیز دخیلند و با اثر تنظیم‌کنندگی Feed back در اغلب کانسرها بروز می‌یابند، بطوریکه امروزه حتی بعنوان هدف نهایی داروهای تکامل یافته ضدسرطان محسوب می‌گردند. (۴)

مطالعات حاصله از این نشانگرها اغلب بر روی بدخیمی‌ها می‌باشد و مثلاً تاثیرات و ارتباطات این دو بویژه نوع وحشی P53 در تحقیقات بر روی لنفوم هوچکینی و ALL به اثبات رسیده است. (۵) اما در حیطه حفره دهان نیز مطالعات زیادی از این نشانگرها بر روی بدخیمی‌ها بخصوص (SCC) سرطان سلول سنگفرشی (۱۰) شده و در مطالعه حاضر میزان بروز P53 و MDM2 از نظر فراوانی سلول‌های بروزدهنده و همچنین از نظر شدت بروز و عمق نفوذ (ضخامت) نشانگر در لایه‌های اپی‌تلیالی کیست‌های دنتی جروس، رادیکولار و رزیجوال تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصله نشان‌دهنده معنی‌دار شدن اختلافات آماری از نظر بروز هر دو نشانگر در بین سه کیست تحت مطالعه می‌باشند (به ترتیب MDM2=۰/۰۳ و P53=۰/۰۱).

یک نکته مهم در این مطالعه این است که بیشترین بروز MDM2 در کیست پری‌آپیکال مشاهده شده است (میانگین=۳۲/۵) ولی همین کیست کمترین بروز P53 را با میانگین ۶/۰۵ نشان می‌دهد. بروز MDM2 در کیست پری‌آپیکال در بیش از نیمی از موارد کل ضخامت اپی‌تلیوم را دربرگرفته و در اکثر موارد شدت بروز آن متوسط تا شدید بود، در حالیکه بروز P53 در این کیست اغلب محدود به ناحیه بازال آن هم با شدت ضعیف می‌باشد. با توجه به اینکه کیست پری‌آپیکال ماهیتاً یک کیست التهابی است، می‌توان به تاثیرگذاری احتمالی سلول‌های فراوان التهابی مزمن در کوریون همبندی کیست و نفوذ آنها به درون اپی‌تلیوم پویشنده کیست (اگزوسیتوزیس) بر روی فعالیت MDM2 اشاره داشت زیرا که به نظر می‌رسد این فرایند نتیجه رهاسازی واسطه‌های شیمیائی آماسی و تاثیر آنها بر فعالیت این پروتئین در اپی‌تلیوم است.

نتیجه گیری

افزایش بروز P53 و MDM2 در کیست رزیجوال هماهنگ بود ولی این هماهنگی در کیست رادیکولار مشاهده نمی شود و از سوی دیگر هیچ یک از نمونه های کیست دنتی جروس این نشانگرها را به صورت قوی بروز ندادند ولی در مجموع می توان گفت افزایش بروز نشانگر می تواند با پاتوژنز و احتمالاً ترانسفورماسیون نئوپلاستیک آنها مرتبط باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات مادی و معنوی معاونت محترم پژوهشی دانشکده دندانپزشکی مشهد و حمایت علمی مرکز تحقیقات دندانپزشکی قدردانی می گردد.

حاضر برای بروز P53 در کیست رادیکولار ۶/۰۳ است ولی در خصوص کیست دنتی جروس به واسطه بروز ۱۶/۱٪ در مقابل ۹/۱٪ مطالعه Piattelli تفاوت بیشتری مشاهده می گردد.^(۷) اما نکته مشابه در هر دو مطالعه بروز بیشتر این نشانگر در کیست دنتی جروس نسبت به کیست پری آپیکال می باشد. از سوی دیگر Slootweg نیز مشاهده کرد که اکثر موارد مورد مطالعه اش با بروز P53 مثبت در انواع کیست ها همراه بوده است.^(۱۸) در عین حال مشاهده بروز ضعیف P53 در کیست دنتی جروس در مطالعه وی با یافته های ما هماهنگ می باشد. در مطالعه کنونی دریافتیم که ارتباط مثبتی بین تظاهر P53 و MDM2 مشاهده گردید.

منابع

1. Shear M, Speight P. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. 4th ed. Australia: Blackwell Munksgaard; 2007. P. 1-58.
2. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral & Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2008. P. 701-3,708, 721, 724, 726, 731.
3. Browne RM. Metaplasia and degeneration in odontogenic cysts in man. J Oral Pathol 1972; 1(4): 145-58.
4. Gopal YN, Chanchorn E, Van Dyke MW. Parthenolide promotes the ubiquitination of MDM2 and activates P53 cellular functions. Mol Cancer Ther 2009; 8(3): 552-62.
5. Drakos E, Thomaides A, Medeiros LJ, Li J, Leventaki V, Konopleva M, et al. Inhibition of P53- murine double minute 2 interaction by nutlin-3A stabilizes P53 and induces cell cycle arrest and apoptosis in Hodgkin lymphoma. Clin Cancer Res 2007; 13(11): 3380-7.
6. Gu L, Zhu N, Findley HW, Zhou M. MDM2 antagonist nutlin-3 is a potent inducer of apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia cells with wild-type P53 and over expression of MDM2. Leukemia 2008; 22(4): 730-9.
7. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cysts. J Endod 2001; 27(7): 459-61.
8. Carvalhais J, Aguiar M, Araujo V, Araujo N, Gomez R. P53 and MDM2 expression in odontogenic cysts and tumors. Oral Dis 1999; 5(3): 218-22.
9. Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cysts and ameloblastoma. Oral Dis 2004; 10(1): 22-6.
10. Farhadieh RB, Smee R, Salardini A, Ow K, Yang JL, Russell PJ. Correlation between P53 ING1b, P53, MDM2 and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. Iranian Journal of Medical Sciences 2008; 1(33): 27-32.
11. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral pathology & Clinical Pathologic Correlation. 5th ed. St. Louis: W.B. Saunders Co; 2008. P. 250-61, 267-79.
12. Gnepp DR. Diagnostic Surgical Pathology of Head & Neck. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. P. 616-8, 622-3.
13. Agarwal S, Mathur M, Srivastava A, Ralhan R. MDM2/P53 co-expression in oral premalignant and malignant lesions: Potential prognostic implications. Oral Oncol 1999; 35(2): 209-16.
14. Kumamoto H, Izutsu T, Ohki K, Takahashi N, Ooya K. P53 gene status and expression of P53, MDM2, and P14 proteins in ameloblastomas. J Oral Pathol Med 2004; 33(5): 292-9.

15. Jamshidi SH. Evaluation of the role of MDM2 and P53 in the proliferative activity of ameloblastoma and odontogenic keratocyst by immunohistochemistry. [Thesis Master]. Iran. Dental School of Mashhad Universtiy of Medical Sciences; 2008.
16. de Araujo VC, Martins MT, Leite KR, Gomez RS, de Araujo Ns. Immunohistochemical MDM2 expression in minor salivary gland tumors and its relationship to P53 gene status. *Oral Oncol* 2000; 36(1): 67-9.
17. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A. Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas and odontogenic cysts. *Oral Oncol* 1998; 34(5): 408-12.
18. Slootweg PJ. P53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An Immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(9): 393-7.

Archive of SID