مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و یک، شماره نه، آذر ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۹/۱۴
تاریخ پذیرش:۱۴۰۲/۰۱/۲۸

بررسی ایمونوهیستوشیمیایی بروز MDM2 در ادنتوژنیک کراتوسیست و کیست دنتی ژروس

نجمه جعفری*[۱]، سید حسین طباطبایی[۱]، فاطمه کردگاری[۱]

مقاله پژوهشی

مقدمه: کیست دنتی ژروس و ادنتوژنیک کراتوسیست (OKC) دو تا از شایع‌ترین کیست‌های رشدی تکاملی ادنتوژنیک می‌باشند. مکانیسم رشدی و رفتار بیولوژیکی متفاوت OKC به علت فاکتورهای ناشناخته ذاتی دراپیتلیوم یا فعالیت آنزیماتیک دیواره آن است .P53 در تنظیم مسیرهای ترمیم، DNA آپوپتوز، آنژیوژنز و حفظ ثبات ژنومی نقش دارد و به‌صورت منفی به‌وسیله تقابل با Murine double minute2 (MDM2) تنظیم می‌گردد. هدف این مطالعه بررسی بروز MDM2 به‌عنوان نشانگر مهم تکثیر و تنظیم چرخه سلولی در OKC و کیست دنتی ژروس می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - مقطعی، بروز پروتئین MDM2 در مناطق سوپرابازال و بازال اپیتلیوم ۱۵ نمونه از هر یک از کیست‌های دنتی ژروس و OKC با استفاده از تکنیک ایمونوهیستوشیمی بررسی شد. در نهایت داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS version 16 شده و با استفاده از آزمون آماری t-test آنالیز شد.

نتایج: بروز MDM2 در هر دو ناحیه بازال و سوپرابازال در OKC بالاتر از کیست دنتی ژروس بود؛ اما ارتباط معنی‌داری دیده نشد ((P: 0.825،P:0.551)) .میزان بیان این مارکر در هر دو گروه مورد بررسی در ناحیه سوپرابازال به طور معنی‌داری بالاتر از ناحیه بازال بود((P: 0.005 ،P: 0.004)).

نتیجه‌گیری: بیان بالاتر MDM2 در OKC به‌خصوص در نواحی سوپرابازال می‌تواند نشان‌دهنده نقش ثانویه این پروتئین در پاتوژنز، رشد و گسترش این کیست باشد و فرآیندهای تکثیر، آپوپتوز و تمایز، تأییدکننده ماهیت نئوپلاستیک و رفتار بیولوژیک خاص این ضایعه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: MDM2، کیست دنتی ژروس، ادنتوژنیک کراتوسیست

ارجاع: جعفری نجمه، طباطبایی سید حسین، کردگاری فاطمه. **بررسی ایمونوهیستوشیمیایی بروز MDM2 در ادنتوژنیک کراتوسیست و کیست دنتی ژروس**. مجله علمی‌پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۹): ۲۹-۷۰۲۲.

۱- بخش آسیب شناسی دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۱۵۹۲۱۲۸،پست الکترونیکی: jafarynajmeh@yahoo.com، صندوق پستی :۸۹۱۹۵۱۶۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

مقدمه

تومورها و کیست‌های ادنتوژنیک بخش مهمی از آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت را به خود اختصاص می‌دهند. کیست دنتی ژروس شایع‌ترین کیست تکاملی ادنتوژنیک می‌باشد که به احتمال زیاد در اثر تجمع مایع بین اپی‌تلیوم کاهش‌یافته مینایی و تاج دندان به وجود می‌آید. مکانیسم رشدی این کیست؛ مانند سایرکیست‌ها است و احتمال تغییرات نئوپلاستیک به آملوبلاستوما و به‌ندرت کارسینوم سلول سنگ‌فرشی و موکواپی درموئید کارسینوما وجود دارد (۱). ادنتوژنیک کراتوسیست (OKC)۱۱/۲ درصد از تمام کیست های تکاملی را به خود اختصاص می دهد و از بقایای تیغه دندانی به وجود می آید (۳، ۲). پاتوژنز این کیست به خوبی شناخته نشده است و مکانیسم رشدی و رفتار بیولوژیکی متفاوتی نسبت به سایر تومورهای ادنتوژنیک نشان می دهد که شاید بتوان علت آن را فاکتورهای ناشناخته ذاتی دراپی‌تلیوم یا فعالیت آنزیماتیک دردیواره فیبروزه کیست دانست (۴). ازجمله مکانیسم‌های رشدی OKC میزان تکثیر بالا و بیان بالای پروتئین‌های ضدآپوپتوز (*Bcl2*) و متالوپروتئازها (MMP2,9) می‌باشد (۵،۶). پیشروی منظم سلول‌ها در چرخه سلولی توسط کینازهای وابسته به سیکلین پس از اتصال این کینازها به خانواده دیگری از پروتئین‌ها موسوم به سیکلین، سازماندهی می‌شود. پروتئین‌هایی که درتنظیم چرخه سلولی نقش دارند شامل انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور می‌باشند (۴). *P53* یکی از ژن‌های سرکوب‌گر تومور می باشد که درتنظیم مسیرهای ترمیم DNA، آپوپتوز، آنژیوژنز و حفظ ثبات ژنومی نقش دارد. P53 به‌صورت منفی به وسیله تقابل با انکوپروتئین Human homologue of murine double muinute 2 (MDM2) تنظیم می‌گردد (۴،۷). تقویت MDM2 در بسیاری از بدخیمی‌های انسانی از جمله سرطان ریه، روده بزرگ و سایر بدخیمی‌ها شناسایی شده است. بیان بالای این پروتئین در مقاومت شیمی‌درمانی سرطان‌های انسانی از طریق ارتباط متقابل MDM2-P53 حاصل می‌شود (۸). MDM2 که به عنوان یک انکوژن شناخته می‌شود دارای دو عامل فعال‌کننده رونویسی به نام P1 و P2 می‌باشد که P2 وابسته به P53 است. در حالت نرمال MDM2 در هسته تولید می‌شود ولی جهت تنظیم منفی عوامل هدف خود (P53) به‌وسیله پروتئازوم‌ها به سیتوپلاسم منتقل می‌شود (۱۰، ۹، ۴). مطالعات مختلفی جهت بررسی بیان MDM2 درضایعات مختلف انجام شده است اما بررسی‌های اندکی درکیست‌های ادنتوژنیک صورت گرفته است (۹). از طرفی نتایج متناقصی بین مطالعات مختلف درباره بیان MDM2 درکیست‌های ادنتوژنیک وجود دارد (۴،۷،۱۱،۱۲). لذا با توجه به نتایج متناقص و مطالعات اندکی که دراین زمینه صورت گرفته است، هدف این مطالعه بررسی بیان نشانگر MDM2 به عنوان یک شاخص مهم تکثیر و تنظیم چرخه سلولی در OKC وکیست دنتی‌ژروس می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - مقطعی در سال ۱۳۹۸ در بخش آسیب‌شناسی بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. پس ازبررسی پرونده‌های بیماران مراجعه‌کننده به بخش آسیب‌شناسی از بین کلیه کیست‌ها به روش سرشماری و با توجه سطح معنی‌داری ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با توجه به مقدار انحراف معیار نمره رنگ‌پذیری= ۶ واختلاف معنی‌دار حداقل ۷ نمره در گروه‌ها، تعداد ۱۵ بلوک از هر یک از کیست‌های دنتی‌ژروس و OKC (نمونه‌هایی با پرونده‌های کامل و بلوک‌هایی حاوی بافت کافی وارد مطالعه شده و okc های سندرومیک و عود کننده خارج شدند.) در خواست و پس از ثبت اطلاعات بالینی، مراحل ایمونوهیستوشیمی انجام شد. پس از تهیه مقاطع ۴ میکرومتری، مراحل پارافین‌زدایی، آبگیری و غوطه‌ور سازی داخل بافر (TRIs BUFFERED SALIN) TBS) (DAKO-DENMARK با ph: ۷/۴ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. سپس به منظور جلوگیری از رنگ‌پذیری غیراختصاصی ازبلوکر (DAKO-H202) (DENMARK، به میزان ۱ سی‌سی در ۹ سی‌سی اتانول به مدت ۲۰ دقیقه استفاده شد. پس ازشستشو در آب و استفاده از بافر بازیافت (DAKO-DENMARK) با PH: ۹ مقاطع داخل

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

مایکروویو با حداکثر توان جوش گذاشته شد .پس از سرد شدن، آنتی‌بادی علیه MDM2 (آمریکا-abcam) اضافه شد و مجدداً داخل بافر TBS غوطه‌ور گردید .سپس به مدت ۳۰ دقیقه از HRP (HORSE RADISH OROXIDOSE) (DAKO-DENMARK) استفاده و پس از۲ مرحله شستشو با TBS و آب با هماتوکسیلین رنگ‌آمیزی شده و پس از شستشو با آب داخل گزیلل و الکل غوطه‌ور گردید. اسلایدهای آماده‌سازی شده زیرمیکروسکوپ نوری توسط دو نفر پاتولوژیست با بزرگنمایی ۴۰۰ x مشاهده و درصد سلول‌های رنگ گرفته در لایه‌های بازال و سوپرابازال بر طبق فرمول زیر Labeling) (indexمحاسبه گردید (۷).

۱۰۰×تعداد هسته‌های رنگ گرفته

تعداد۱۰۰۰عدد هسته سلول در۱۰ فیلد تصادفی

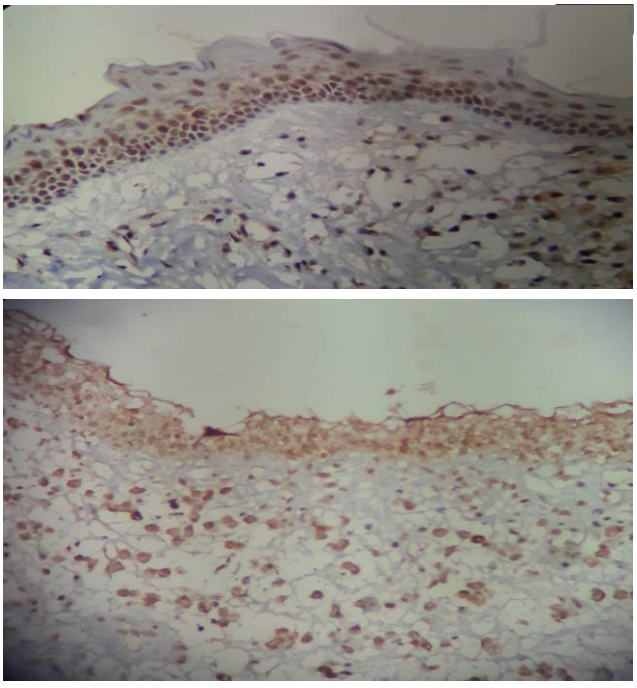
بر اساس درصد مشخص شده، اسکور بروز MDM2 به صورت زیر مشخص گردید. کمتر از ۵ درصد : اسکور ۰ (منفی)، ۶ تا ۲۵ درصد اسکور ۱ (ضعیف)، ۲۶ تا ۵۰ درصد اسکور ۲ (متوسط) و بالای ۵۱ درصد اسکور ۳ (شدید).

تجزیه و تحلیل آماری

در نهایت داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS version 16 شده و با استفاده ازآزمون آماری t-test آنالیز گردید.

نتایج

مطالعه حاضر به منظور بررسی میزان بروز MDM2 بر روی ۱۵ نمونه OKC و۱۵نمونه کیست دنتی‌ژروس با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمیایی صورت گرفت و میزان بروز MDM2 در هریک از نمونه‌ها زیر میکروسکوپ مشاهده و اسکور هر اسلاید محاسبه شد (تصویر ۱).



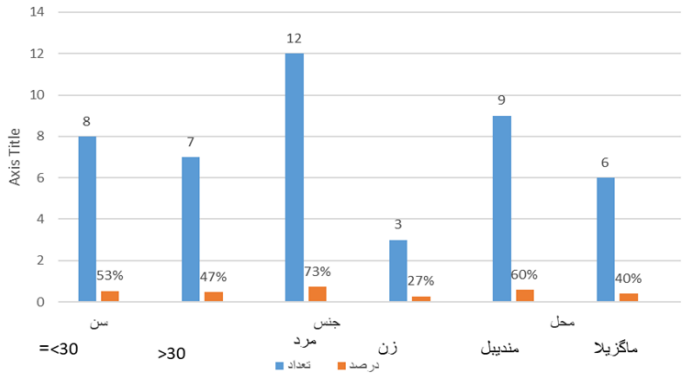
تصویر ۱: سلول‌های بیان کننده MDM2 به رنگ قهوه‌ای در لایه‌های بازال و سوپرابازال

الف) OKC و ب) کیست دنتی‌ژروس (x۴۰۰)

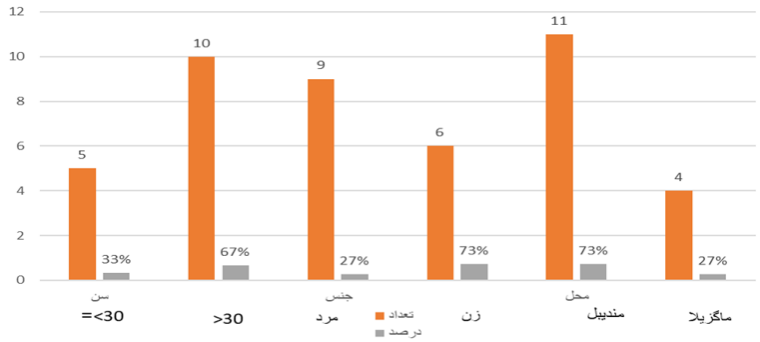
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

CC BY-NC 4.0



نمودار ۱: فراوانی کیست دنتی‌ژروس بر اساس متغیرهای زمینه‌ای



نمودار۲: فراوانی OKC بر اساس متغیرهای زمینه‌ای

در نمودار ۱ و ۲ فراوانی هر یک از کیست‌ها براساس متغیرهای زمینه‌ای آمده است.

جدول ۱: تعیین و مقایسه بروز *MDM2* در دولایه بازال وسوپرابازال بین *OKC* وکیست دنتی‌ژروس

محل مورد بررسی	گروه‌های مورد مطالعه	انحراف معیار±میانگین	P
لایه بازال	OKC	۷/۰۹ ± ۴/۹۲	۰/۸۲۵
	DC	۴/۵۲ ± ۴/۳۶	
لایه سوپرابازال	OKC	۱۴/۲۶ ±۱۳/۹۴	۰/۵۵۱
	DC	۸/۳۱ ±۹/۲۰	

OKC: Odontogenic keratocyst DC:Dentigerous cyst

نتایج آزمون‌های آماری نشان داد که اگرچه در هر دو ناحیه بازال و سوپرا بازال بروز MDM2 در OKC بالاتر از کیست دنتی‌ژروس بود اما رابطه معنی‌داری دیده نشد

جدول ۲: تعیین و مقایسه بروز MDM2 بین دو ناحیه مورد بررسی در OKC و کیست دنتی ژروس

کیست	ناحیه مورد بررسی	انحراف معیار±میانگین	P
OKC	بازال	۷/۰۹±۴/۹۲	۰/۰۰۵
	سوپرابازال	۱۴/۲۶ ± ۱۳/۹۴	
دنتی ژروس	بازال	۴/۵۲±۴/۳۶	۰/۰۰۴
	سوپرابازال	۹/۲۰±۸/۳۱	

مقایسه بیان MDM2 بین نواحی مورد بررسی در هر دو گروه نشان‌دهنده بروز بالاتر و معنی‌دار MDM2 در ناحیه سوپرابازال نسبت به ناحیه بازال بود MDM2 در هر دو گروه در سنین بالای ۳۰ سال و خانم‌ها بروز بالاتری داشت اما از نظر آماری معنی‌دار نبود

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

جدول ۳: تعیین و مقایسه بروز MDM2در OKCو کیست دنتی‌ژروس بر اساس سن

گروه مورد مطالعه	ناحیه مورد بررسی	سن (سال)	انحراف معیار±میانگین	P
OKC	لایه بازال	۳۰>	۴/۴۴ ± ۳/۸۳	۰/۷۵
		۳۰≤	۸/۵ ± ۸/۱۷۵	
	لایه سوپرابازال	۳۰>	۹/۱۶ ± ۸/۶۵	۰/۳۸
		۳۰≤	۱۶/۵۳ ± ۱۶/۱۲	
DC	لایه بازال	۳۰>	۳/۸۱ ± ۳/۱۶	۰/۶۰۷
		۳۰≤	۵/۰۲ ± ۵	
	لایه سوپرابازال	۳۰>	۷/۴۴ ± ۷/۲۸	۰/۵۲۹
		۳۰≤	۱۱/۸۳ ± ۹/۴۷	

مقایسه بروز MDM2 بر اساس محل کیست‌ها نتایج آماری معنی‌داری را نشان نداد.

جدول ۴: تعیین و مقایسه بروز MDM2 در OKC ودنتی‌ژروس براساس جنس

گروه مورد مطالعه	ناحیه مورد بررسی	جنس	انحراف معیار±میانگین	P
OKC	بازال	مرد	۳/۸۹ ± ۳	۰/۲۲۸
		زن	۹/۷۹ ± ۷/۵	
	سوپرابازال	مرد	۸/۳۲ ± ۸/۲۲	۰/۳۲۸
		زن	۱۹/۵ ± ۱۷/۶۴	
دنتی ژروس	بازال	مرد	۴/۴۹ ± ۴	۰/۷۳۴
	سوپرابازال	زن	۵/۵۰ ± ۵/۳	
	بازال	مرد	۹/۷۵ ± ۸/۹	۰/۶۳۳
	سوپرابازال	زن	۷ ± ۶/۲۴	

مقایسه بروز MDM2 بر اساس محل کیست‌ها نتایج آماری معنی‌داری را نشان نداد.

بحث

مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات گذشته نشان داد که مطالعه ما با تعدادی از مطالعات مشابه و با تعدادی در تناقض می‌باشد. در مطالعه شجاعی همچون مطالعه ما بروزMDM2 در OKC بالاتر از دنتی‌ژروس بود و سلول‌های لایه سوپرا بازال نسبت به لایه بازال بروز بالاتری را نشان دادند (۴). در مطالعه شریفی سیستانی ۸۰٪ OKCهای مورد مطالعه MDM2را بیان کردند (۷) در حالی‌که در مطالعه Galvaoهیچ یک از کیست‌های ادنتوژنیک مورد مطالعه مارکر MDM2 را بروز ندادند (۱۰). در مطالعه ما همچون مطالعه Carvalhais، MDM2 در تمامی نمونه‌های OKC مثبت شد و میزان بروز آن در این دسته ازکیست‌ها نسبت به سایر کیست‌ها و تومورهای ادنتوژنیک بالاتر بود (۱۳). در مطالعه شجاعی شدت رنگ‌پذیری در هردو گروه مورد بررسی شدید بود در حالی‌که در مطالعه ما شدت رنگ‌پذیری در OKCضعیف تا متوسط و در دنتی‌ژروس منفی یا ضعیف بود (۴). در مطالعه ساغروانیان همچون مطالعه ما شدت رنگ پذیری در دنتی ژروس ضعیف بود اما بر خلاف مطالعه ما میزان بروز MDM2 در لایه بازال بیشتر از لایه‌های دیگر اپیتلیوم بود. البته دراین مطالعه مقایسه‌ای بین لایه‌های اپیتلیالی کیست‌های مختلف انجام نشد در حالی‌که در مطالعه ما این مقایسه صورت گرفت (۱۴). در اکثر تحقیقات صورت گرفته، مارکرهای تکثیرسلولی در کیست دنتی‌ژروس نسبت به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

CC BY-NC 4.0

سایر کیست‌های ادنتوژنیک (رادیکولار وOKC) بروز کمتری را ازخود نشان داده‌اند (۱۶-۱۴). شاید دلیل نتایج متناقض، نوع آنتی‌بادی مصرفی، دسترسی به آنتی بادی، تفاوت در مراحل آماده‌سازی بافت نظیر روش فیکس‌کردن، روش بازیافت آنتی ژن و ... باشد (۲۰-۱۷،۴). در اغلب مطالعات انجام گرفته در زمینه بررسی تظاهر P53 و MDM2 در کیست ها و تومورهای ادنتوژنیک، سلول‌های سوپرابازال در OKC نسبت به سلول‌های بازال رنگ‌پذیری بیشتر و شدیدتری داشتند (۱۷-۲،۴،۷،۲۳). مطالعات هیستوشیمی وهیستولوژی نشان داده‌اند که در OKC سلول‌های لایه بازال نسبت به سلول‌های سوپرابازال تمایز یافته‌تر هستند. از طرفی سلول‌های سوپرابازال در مرحله‌ای از چرخه سلولی قرار دارند که تظاهر بالاتری را نشان می‌دهند چرا که سلول‌های لایه بازال اغلب به شکل سلول‌های بنیادی با چرخه سلولی آهسته و فاز G1 طولانی می‌باشند (۴). افزایش تکثیر سلولی احتمالاً در شکل‌گیری و رشد کیست‌ها و تومورهای ادنتوژنیک نقش دارد. موتاسیون ژن *P53* می‌تواند به عنوان یکی از عوامل افزایش تکثیر سلولی باشد (۱۹). بروز بالای P53 موتاسیون یافته و به دنبال آن MDM2 در پوشش اپیتلیالی کیست‌های ادنتوژنیک به خصوص ،OKC به معنای فعالیت تکثیری بالای این اپیتلیوم می‌باشد که ممکن است نشان‌دهنده عود بالا یا رفتار نئوپلاستیکOKC باشد (۱۱،۲۴). در مطالعه Chetana بیان بالاتر MDM2 در OKCهای عودکننده نشان‌دهنده نقش این تنظیم‌کننده‌های بالادستی p53 در رفتار تهاجمی ضایعه می‌باشد. در این مطالعه بیان همزمان P53 و MDM2 در نمونه‌های عودکننده مشاهده شد که می‌تواند بیانگر این احتمال باشد که به‌دنبال بیان نابجای اولیه P53، حلقه بازخورد MDM2 برای تخریب پروتئازوم p53 فعال می‌شود. با وجود فعال‌شدن MDM2، تخریب p53 به‌طور کامل صورت نمی‌گیرد. یکی از توضیحات این استدلال این است که MDM2 دارای دو عملکرد ظاهراً متضاد است، یک عملکرد تومورزایی و یک عملکرد توقف رشد. این نقش دوگانه MDM2 می‌تواند به سطح MDM2 بیان شده در سلول و هم‌چنین تعادل تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی چرخه سلولی بستگی داشته باشد که برای کنترل تکثیر سلولی حیاتی است (۲۳). از طرفی محرک اصلی رشد وشکل‌گیری در کیست دنتی ژروس کاملاً مشخص نیست اما اغلب یک التهاب خفیف در این کیست مشاهده می‌شود که می‌تواند سبب القای تکثیر اپی‌تلیالی شود. اما این التهاب غیر مداوم بوده و تنها در زمان‌های اندکی رخ می‌دهد. این مسئله احتمالاً می‌تواند منجر به بروز ضعیف‌تر وکمتر P53 و MDM2 در این کیست گردد. همانند کیست‌های دیگر بزرگ‌شدن این کیست می‌تواند ناشی از تکثیرسلولی، فاکتورهای تحلیل برنده استخوان و یا افزایش فشار اسمزی مایع داخل کیست باشد. احتمال تبدیل شدن این کیست به تومورهایی مثل آملوبلاستوما وبه احتمال کمتر کارسینوم سلول سنگ‌فرشی و MEC حاکی از قدرت تکثیر بالای لایه‌های سوپرابازال این کیست باشد که در مطالعه ما هم به این نکته اشاره شده است (۴). یکی از کاستی‌های مطالعه حاضر عدم دسترسی به نمونه‌های عودکننده و سندرمیک و تعداد نمونه کم بود. از مهم‌ترین مشکلات و محدودیت‌های مطالعه ما پرونده‌های ناقص بیماران، عدم وجود بافت کافی در تعدادی از بلوک‌ها و نامشخص بودن وضعیت فیکساسیون و آماده‌سازی نمونه‌های قدیمی بود.

نتیجه‌گیری

بروز MDM2 در OKC و کیست دنتی ژروس می‌تواند نشان‌دهنده نقش ثانویه و احتمالی این پروتئین در پاتوژنز، رشد و گسترش کیست‌های ادنتوژنیک باشد. از طرفی بروز بالاتر این پروتئین در OKC و نواحی سوپرابازال هم تاییدکننده فرضیه نئوپلاسمیک بودن، رفتار بالینی، مکانیسم رشدی متفاوت این کیست و حمایت از نام‌گذاری جدید OKC به عنوان نئوپلاسم و هشدار به پزشکان برای درمان کافی با توجه به رفتار بالینی تهاجمی و میزان عود این ضایعه می‌باشد. با استناد به نتایج این مطالعه و مطالعات گذشته و با انجام تحقیقات بیشتر با تعداد نمونه‌های بیشتر در این زمینه می‌توان به نقش احتمالی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

CC BY-NC 4.0

مهارکننده‌های این مارکر و سایر مارکرهای تکثیر سلولی درکنترل و درمان ادنتوژنیک کراتوسیست پرداخت.

سپاس‌گزاری

با تشکر از همه افرادی که در انجام این مطالعه کمک کرده‌اند. این مطالعه حاصل از پایان‌نامه می‌باشد.

حامی مالی: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.

تعارض در منافع : وجود ندارد.

کد اخلاق و ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی یزد تایید شده است (کد اخلاق IR.SSU.REC.1396.35).

References:

1-Neville BW، Damm DD، Allen CM، Chi AC. ***Oral and Maxillofacial Pathology.*** Elsevier Health Sciences; 2015.

2-Gadbail AR، Chaudhary M، Patil S، Gawande M. ***Actual Proliferating Index and P53 Protein Expression as Prognostic Marker in Odontogenic Cysts.*** Oral Dis 2009; 15(7): 490-8.

3-Bhargava D، Deshpande A، Pogrel MA. ***Keratocystic Odontogenic Tumour (KCOT)—A Cyst to a Tumour.*** Oral Maxillofac Surg 2012; 16(2): 163-70.

4-Shojaee S، Jamshidi S، Mohtasham N، Roshanaee G، Shahabinejad M. ***Evaluation of MDM2 and P53 Expression in Dentigerous Cyst and Odontogenic Keratocyst by Immunuhistochemistry.*** Journal of Mashhad Dental School 2015; 39(2): 163-72. [Persian]

5-Martínez A، Brethauer U، Borlando J، Spencer ML، Rojas IG. ***Epithelial Expression of P53، Mdm-2 and P21 in Normal Lip and Actinic Cheilitis.*** Oral Oncol 2008; 44(9): 878-83.

6-Regezi JA، Sciubba J، Jordan RC. ***Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations.*** Elsevier Health Sciences; 2016.

7-Sharifi-Sistani N، Zartab H، Babakoohi S، Saghravanian N، Jamshidi S، Esmaili H، et al. ***Immunohistochemical Comparison of the Expression of P53 and MDM2 Proteins in Ameloblastomas and Keratocystic Odontogenic Tumors.*** Journal of Craniofacial Surgery 2011; 22(5): 1652-6. [Persian]

8-Hou H، Sun D، Zhang X. ***The Role of MDM2 Amplification and Overexpression in Therapeutic Resistance of Malignant Tumors.*** Cancer Cell Int 2019; 19: 216.

9-Alaeddini M، Salah S، Dehghan F، Eshghyar N، Etemad-Moghadam S. ***Comparison of Angiogenesis in Keratocystic Odontogenic Tumours، Dentigerous Cysts and Ameloblastomas.*** Oral Dis 2009; 15(6): 422-7.

10-Gadbail AR، Patil R، Chaudhary M. ***Co-Expression of Ki-67 and P53 Protein in Ameloblastoma and Keratocystic Odontogenic Tumor.*** Acta Odontol Scand 2012; 70(6): 529-35.

11-Galvão HC، Gordón-Núñez MA، de Amorim RF، Freitas Rde A، de Souza LB. ***Immunohistochemical Expression of Protein 53، Murine Double Minute 2، B-Cell Lymphoma 2، and Proliferating Cell Nuclear Antigen in Odontogenic Cysts and Keratocystic Odontogenic Tumor.*** Indian J Dent Res 2013; 24(3): 369-74.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

CC BY-NC 4.0

12- Sandra F، Nakamura N، Kanematsu T، Hirata M، Ohishi M. ***The Role of MDM2 in the Proliferative Activity of Ameloblastoma.*** Oral Oncol 2002; 38(2): 153-7.

13- Carvalhais J، Aguiar M، Araújo V، Araújo N، Gomez R. ***P53 and MDM2 Expression in Odontogenic Cysts and Tumours.*** Oral Dis 1999; 5(3): 218-22.

14- Saghravanian N، Habibi A، Mohtasham N، AfzalAghaie M، Shiva A، Babazadeh S. ***Evaluation of MDM2 and P53 Expression in Dentigerous، Radicular and Residual Cysts by Immunuhistochemistry.*** Journal of Mashhad Dental School 2009; 33(2): 145-52. [Persian]

15- Piattelli A، Fioroni M، Santinelli A، Rubini C. ***Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen in Ameloblastomas and Odontogenic Cysts.*** Oral Oncol 1998; 34(5): 408-12.

16- Thosaporn W، Iamaroon A، Pongsiriwet S، Ng KH. ***A Comparative Study of Epithelial Cell Proliferation between the Odontogenic Keratocyst، Orthokeratinized Odontogenic Cyst، Dentigerous Cyst، and Ameloblastoma.*** Oral Dis 2004; 10(1): 22-6.

17- de Oliveira MG، Lauxen Ida S، Chaves AC، Rados PV، Sant'Ana Filho M. ***Immunohistochemical Analysis Of The Patterns Of P53 And PCNA Expression In Odontogenic Cystic Lesions.*** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(5): E275-80.

18- Gaballah ET، Tawfik MA. ***Immunohistochemical Analysis of P53 Protein in Odontogenic Cysts.*** Saudi Dent J 2010; 22(4): 167-70.

19- Piattelli A، Fioroni M، Santinelli A، Rubini C. ***P53 Protein Expression in Odontogenic Cysts.*** J Endod 2001; 27(7): 459-61.

20- Sajeevan TP، Saraswathi TR، Ranganathan K، Joshua E، Rao UD. ***Immunohistochemical Study of P53 and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression in Odontogenic Keratocyst and Periapical Cyst.*** J Pharm Bioallied Sci 2014; 6(Suppl 1): S52-7.

21- Gurgel CA، Ramos EA، Azevedo RA، Sarmento VA، da Silva Carvalho AM، dos Santos JN. ***Expression of Ki-67، P53 and P63 Proteins in Keratocyst Odontogenic Tumours: An Immunohistochemical Study.*** J Mol Histol 2008; 39(3): 311-6.

22- Ogden GR، Chisholm DM، Kiddie RA، Lane DP. ***P53 Protein in Odontogenic Cysts: Increased Expression in Some Odontogenic Keratocysts.*** J Clin Pathol 1992; 45(11): 1007-10.

23- Chandrashekar C، Patel P، Thennavan A، Radhakrishnan R.***Odontogenic Keratocyst: Analysis of Recurrence by Agnor، P53 and MDM2 Profiling***. J Oral Maxillofac Pathol 2020; 24(1): 184-5.

24- Ganbariha M، Shahsavari F، Baghaei F. ***Oral and Maxillofacial Pathology.*** 3rd ed. Tehran: Ghazal Javan Co;2009: 636-42.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 31| NO 9 | Dec 2023
Received: 5 Dec 2022
Accepted: 17 Apr 2023

Immunohistochemical Study of MDM2 Expression in Odontogenic Keratocyst andDentigerous Cyst

Najmeh Jafari[*1]، Seyed Hoseein Tabatabaei[1]، Fatemeh Kerdegari[1]

Original Article

Introduction: Dentigerous cyst and odontogenic keratocyst (OKC) are two of the most common developmental odontogenic cysts. Different developmental mechanism and biological behavior of OKC is due to unknown factors inherent in the epithelium or enzymatic activity in the wall. P53 plays a role in determining the pathways for DNA repair، apoptosis، angiogenesis and genomic stability and is negatively confronted with the MDM2 oncoprotein. Aim of this study was to evaluate the expression of MDM2 as an important indicator of proliferation and cell cycle regulation in OKC and dentigerous cyst.

Methods: In this descriptive-cross-sectional study، MDM2 expression in the suprabasal and basal epithelium regions of 15 samples from each of the dentigerous cysts and OKC was assessed using immunohistochemistry. Finally، the data were entered into the SPSS16 software and analyzed using the t-test.

Results: MDM2 expression in the suprabasal and basal epithelium regions in OKC was higher than dentigerous cyst، but there was not seen a statically significant difference (P: 0.551)، (P: 0.825). The expression level of this marker in both groups in the suprabasal region was significantly higher than the basal region (P: 0.005)، (P: 0.004).

Conclusion: Higher expression of MDM2 in OKC، especially in the suprabasal areas، could indicate a secondary role of this protein in the pathogenesis، growth and spread of this cyst and the proliferation، apoptosis and differentiation processes confirm the neoplastic nature and specific biological behavior of this lesion.

Keywords: MDM2، Dentigerous cyst، Odontogenic keratocyst.

Citation: Jafari N، Tabatabaei S.H، Kerdegari F. **Immunohistochemical Study of MDM2 Expression in Dentigerous Cyst and Odontogenic Keratocyst.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(9): 7022-29.

[1]Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09131592128**, email:** jafarynajmeh@yahoo.com

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-05-19]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i9.14185]