

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 آپویتوز، آنژیوژنز و حفظ ثبات ژنومی نقش دارد و به صورت منفی به وسیله تقابل با (Murine) MDM2 (double minute2) تنظیم می‌گردد. هدف این مطالعه بررسی بروز MDM2 به عنوان 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: 0.004, P: 0.005).

نتیجه‌گیری: بیان بالاتر MDM2 در OKC به خصوص در نواحی سوپرابازال می‌تواند نشان‌دهنده نقش ثانویه این پروتئین در پاتوژنز، رشد و گسترش این کیست باشد و فرآیندهای تکثیر، آپویتوز 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 علمی پژوهشی 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

مقدمه

تومورها و کیست‌های ادنتوزنیک بخش مهمی از آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت را به خود اختصاص می‌دهند. کیست دنتی ژروس شایع‌ترین کیست تکاملی ادنتوزنیک می‌باشد که به احتمال زیاد در اثر تجمع مایع بین اپی‌تلیوم کاهش‌یافته مینایی و تاج دندان به وجود می‌آید. مکانیسم رشدی این کیست؛ مانند سایر کیست‌ها است و احتمال تغییرات نئوپلاستیک به آملوبلاستوما و به‌ندرت کارسینوم سلول سنگ‌فرشی و موکوپای درموئید کارسینوما وجود دارد (۱). ادنتوزنیک کراتوسیست (OKC) ۱۱/۲ درصد از تمام کیست‌های تکاملی را به خود اختصاص می‌دهد و از بقایای تیغه‌دندانی به وجود می‌آید (۲، ۳). پاتوزن این کیست به خوبی شناخته نشده است و مکانیسم رشدی و رفتار بیولوژیکی متفاوتی نسبت به سایر تومورهای ادنتوزنیک نشان می‌دهد که شاید بتوان علت آن را فاکتورهای ناشناخته ذاتی دراپی‌تلیوم یا فعالیت آنزیماتیک دردیواره فیبروزه کیست دانست (۴). از جمله 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 در تنظیم چرخه سلولی نقش دارند شامل انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور می‌باشند (۴). *P53* یکی از ژن‌های سرکوب‌گر تومور می‌باشد که در تنظیم مسیرهای ترمیم DNA، آپوپتوز، آنژیوژنز و حفظ ثبات ژنومی نقش دارد. *P53* به‌صورت منفی به وسیله تقابل با انکوپروتئین Human homologue of murine double minute 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 (۹، ۱۰، ۴). مطالعات مختلفی جهت بررسی بیان *MDM2* در ضایعات مختلف انجام شده است اما بررسی‌های اندکی در کیست‌های ادنتوزنیک صورت گرفته است (۹). از طرفی نتایج متناقضی بین مطالعات مختلف درباره بیان *MDM2* در کیست‌های ادنتوزنیک وجود دارد (۴، ۷، ۱۱، ۱۲). لذا با توجه به نتایج متناقض و مطالعات اندکی که در این زمینه صورت گرفته است، هدف این مطالعه بررسی بیان نشانگر *MDM2* به عنوان یک شاخص مهم تکثیر و تنظیم چرخه سلولی در OKC و کیست دنتی‌ژروس می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - مقطعی در سال ۱۳۹۸ در بخش آسیب‌شناسی بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. پس از بررسی 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 و اختلاف 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 عود‌کننده خارج شدند). در خواست و پس از ثبت اطلاعات بالینی، مراحل ایمونوهیستوشیمی انجام شد. پس از تهیه مقاطع ۴ میکرومتری، مراحل پارفین‌زدایی، آبیگری و غوطه‌ور سازی داخل بافر (TRIs BUFFERED (DAKO-DENMARK) (TBS) SALIN) با pH: ۷/۴ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. سپس به منظور جلوگیری از رنگ‌پذیری غیراختصاصی از بلوکر (DAKO-H202) (DAKO-DENMARK) به میزان ۱ سی‌سی در ۹ سی‌سی اتانول به مدت ۲۰ دقیقه استفاده شد. پس از شستشو در آب و استفاده از بافر بازیافت (DAKO-DENMARK) با pH: ۹، مقاطع داخل

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 از آزمون آماری t-test آنالیز گردید.

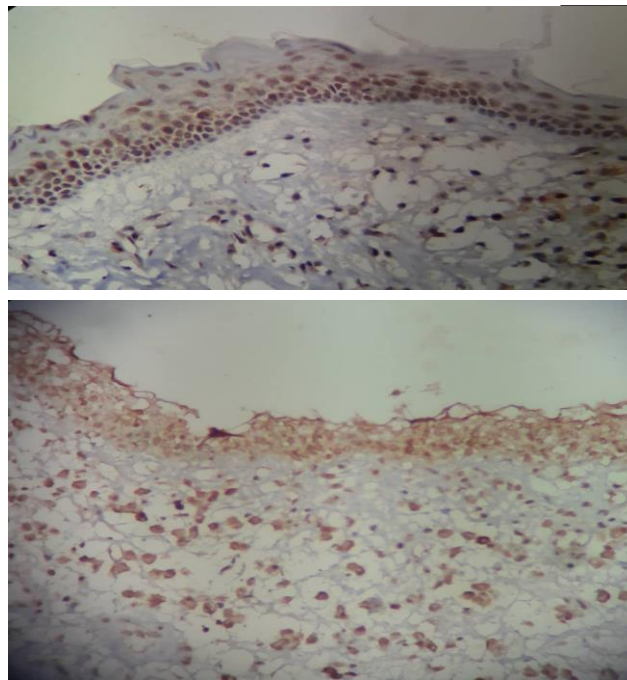
نتایج

مطالعه حاضر به منظور بررسی میزان بروز MDM2 بر روی ۱۵ نمونه OKC و ۱۵ نمونه کیست دنتی ژروس 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).

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 از ۲ مرحله شستشو با TBS و آب با هماتوکسیلین رنگ‌آمیزی شده و پس از شستشو با آب داخل گزلیل و الکل غوطه‌ور گردید. اسلایدهای آماده‌سازی شده زیر میکروسکوپ نوری توسط دو نفر پاتولوژیست با بزرگنمایی $\times 400$ مشاهده و درصد سلول‌های رنگ گرفته در لایه‌های بازال و سوپرابازال بر طبق فرمول زیر (Labeling index) محاسبه گردید (۷).

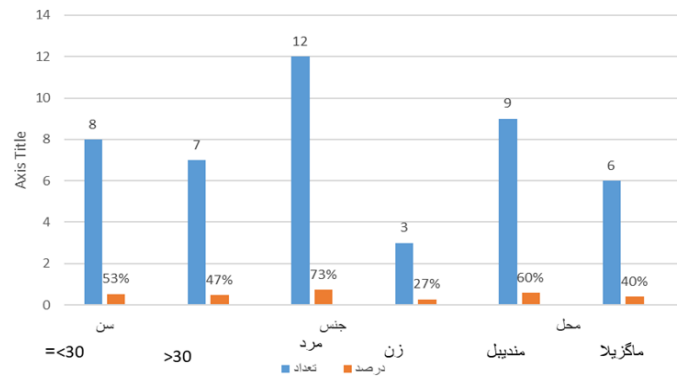
$100 \times \text{تعداد هسته‌های رنگ گرفته}$

تعداد ۱۰۰۰ عدد هسته سلول در ۱۰ فیلد تصادفی



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

(الف) OKC و (ب) کیست دنتی ژروس ($\times 400$)



نمودار ۱: فراوانی کیست دنتی ژروس بر اساس متغیرهای زمینه‌ای



نمودار ۲: فراوانی OKC بر اساس متغیرهای زمینه‌ای

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

جدول ۱: تعیین و مقایسه بروز MDM2 در دولایه بازال و سوپرابازال بین OKC و کیست دنتی ژروس

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 سوپرابازال بروز MDM2 در OKC بالاتر از کیست دنتی ژروس 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

جدول ۳: تعیین و مقایسه بروز MDM2 در OKC و کیست دنتی ژروس 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
	لایه سوپرابازال	۳۰ ≤	۸/۵ ± ۸/۱۷۵	۰/۳۸
DC	لایه بازال	۳۰ >	۹/۱۶ ± ۸/۶۵	۰/۶۰۷
	لایه سوپرابازال	۳۰ ≤	۱۶/۵۳ ± ۱۶/۱۲	۰/۵۲۹
	لایه سوپرابازال	۳۰ >	۳/۸۱ ± ۳/۱۶	
		۳۰ ≤	۵/۰۲ ± ۵	
		۳۰ >	۷/۴۴ ± ۷/۲۸	
		۳۰ ≤	۱۱/۸۳ ± ۹/۴۷	

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

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

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

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

بحث

مثبت شد و میزان بروز آن در این دسته از کیست‌ها نسبت به سایر کیست‌ها و تومورهای ادنتوژنیک بالاتر بود (۱۳). در مطالعه شجاعی شدت رنگ‌پذیری در هردو گروه مورد بررسی شدید بود در حالی که در مطالعه ما شدت رنگ‌پذیری در OKC ضعیف تا متوسط و در دنتی ژروس منفی یا ضعیف بود (۴). در مطالعه ساغروانیان همچون مطالعه ما شدت رنگ‌پذیری در دنتی ژروس ضعیف بود اما بر خلاف مطالعه ما میزان بروز MDM2 در لایه بازال بیشتر از لایه‌های دیگر اپیتلیوم بود. البته در این مطالعه مقایسه‌ای بین لایه‌های اپیتلیالی کیست‌های مختلف انجام نشد در حالی که در مطالعه ما این مقایسه صورت گرفت (۱۴). در اکثر تحقیقات صورت گرفته، مارکرهای تکثیر سلولی در کیست دنتی ژروس نسبت به

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 بروز MDM2 در OKC بالاتر از دنتی ژروس بود و سلول‌های لایه سوپرابازال نسبت به لایه بازال بروز بالاتری را نشان دادند (۴). در مطالعه شریفی سیستانی ۸۰٪ OKC‌های مورد مطالعه MDM2 را بیان کردند (۷) در حالی که در مطالعه Galvao هیچ یک از کیست‌های ادنتوژنیک مورد مطالعه مارکر MDM2 را بروز ندادند (۱۰). در مطالعه ما همچون مطالعه Carvalho، MDM2 در تمامی نمونه‌های OKC

همچنین تعادل تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی چرخه سلولی بستگی داشته باشد که برای کنترل تکثیر سلولی حیاتی است (۲۳). از طرفی محرک اصلی رشد و شکل‌گیری 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 و کمتر P53 و MDM2 در این کیست گردد. همانند کیست‌های دیگر بزرگ‌شدن این کیست می‌تواند ناشی از تکثیر سلولی، فاکتورهای تحلیل برنده استخوان و یا افزایش فشار اسمزی مایع داخل کیست باشد. احتمال تبدیل شدن این کیست به تومورهایی مثل آملوبلاستوما و به 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 ادنتوزنیک 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

سایر کیست‌های ادنتوزنیک (رادیکولار و OKC) بروز کمتری را از خود نشان داده‌اند (۱۶-۱۴). شاید دلیل نتایج متناقض، نوع آنتی‌بادی مصرفی، دسترسی به آنتی‌بادی، تفاوت در مراحل آماده‌سازی بافت نظیر روش فیکس کردن، روش بازیافت آنتی ژن و ... باشد (۲۰-۱۷،۴). در اغلب مطالعات انجام گرفته در زمینه بررسی تظاهر P53 و MDM2 در کیست‌ها و تومورهای ادنتوزنیک، سلول‌های سوپرابازال در OKC نسبت به سلول‌های بازال رنگ‌پذیری بیشتر و شدیدتری داشتند (۱۷-۲۳،۴،۷). مطالعات هیستوشیمی و هیستولوژی 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 ادنتوزنیک 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 ادنتوزنیک به خصوص OKC، به معنای فعالیت تکثیری بالای این اپیتلیوم می‌باشد که ممکن است نشان‌دهنده عود بالا یا رفتار نئوپلاستیک OKC 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 به دنبال بیان نابجای اولیه P53، حلقه بازخورد MDM2 برای تخریب پروتئین p53 فعال می‌شود. با وجود فعال شدن 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

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).

مهارکننده‌های این مارکر و سایر مارکرهای تکثیر سلولی در کنترل 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.

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 Immunohistochemistry*. 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, Babakoochi 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.

- 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-Carvalho 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-Saghravani N, Habibi A, Mohtasham N, AfzalAghaie M, Shiva A, Babazadeh S. *Evaluation of MDM2 and P53 Expression in Dentigerous, Radicular and Residual Cysts by Immunohistochemistry*. 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, Sarmiento 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.

Immunohistochemical Study of MDM2 Expression in Odontogenic Keratocyst and Dentigerous Cyst

Najmeh Jafari^{*1}, Seyed Hoseein Tabatabaei¹, Fatemeh Kerdegari¹

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.

¹Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09131592128, email: jafarynajmeh@yahoo.com