

تعبيرية المورثة الورمية P53 في الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس

د. رانيه عثمان¹

¹رئيس قسم النسيج والتشريح المرضي وطب الفم، كلية طب الأسنان، جامعة الشام الخاصة.

E-mail: r.a.fod@aspu.edu.sy

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: تعتبر الأكياس والأورام سنية المنشأ من أهم الآفات في الحفرة الفموية، وتعتبر الأكياس سنية المنشأ من الآفات الشائعة في الممارسة السنية السريرية وأكثر شيوعاً من الآفات الورمية ولكن يتميز بعضها بسلوك عدواني وقابلية عالية للنكس مثل الكيس السني المتقرن (Odontogenic keratocyst (OKC)، ولذلك فإن هدف البحث: تحري تعبيرية المورثة الورمية P53 في الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس باعتباره آفة ورمية كيسية ومقارنتها فيما بينهما.

المواد والطرق: تألفت عينة البحث من 30 عينة مقسمة إلى: 15 عينة للكيس السني المتقرن و 15 عينة ورم مصورات الميناء وحيد الكيس. تم إجراء التلوين المناعي الكيمياءسجي لـ p53 لكل من عينات الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ثم تم دراسة تعبيرية P53 في كل العينات.

النتائج: لوحظ وجود تعبيرية ايجابية في 80% من حالات الكيس السني المتقرن وفي 26% في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس بوجود فوارق دالة احصائياً (P=0.004) كما وجد أن التعبيرية الايجابية تركزت في الخلايا القاعدية وفوق القاعدية في كل من عينات الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس وكان معدل التلون في الكيس السني المتقرن (الوسيط=35.00) أعلى من معدل التلون في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس (الوسيط=7.50) بفوارق دالة احصائياً (P=0.004).

الخلاصة: إن زيادة تعبيرية البروتين p53 في البشرة المبطنة للكيس السني المتقرن تؤكد السلوك العدواني للكيس السني المتقرن وميله الأعلى للنكس حتى أكثر من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ولذلك فهو يميل ليتصرف كالأورام سنية المنشأ ولذلك لابد من إعادة تقييم هذا الكيس بدقة من خلال دراسة تعبيرية واسمات ورمية أكثر لتأكيد سلوكه الحيوي وتحديد انذاره بشكل أكثر دقة.

الكلمات المفتاحية: P53، الكيس السني المتقرن ، ورم مصورات الميناء وحيد الكيس.

تاريخ الإيداع : 2022/4/27

تاريخ القبول: 2022/7/3



حقوق النشر: جامعة دمشق -
سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق
النشر بموجب الترخيص
CC BY-NC-SA 04

Expression of P53 in Odontogenic Keratocyst and Unicystic Ameloblastoma

Dr.Rania Othman¹

¹Head of Oral Pathology and Oral Medicine Department- Faculty of Dentistry, Al-Sham Private University

E-mail: r.a.fod@aspu.edu.sy

Abstract:

Background & Aim: Odontogenic cysts and tumors are the most important lesions in the oral cavity. Odontogenic cysts are common lesions in dental practice and are more common than neoplastic lesions, but some of them are characterized by aggressive behavior and high recurrence, such as odontogenic keratocyst (OKC). Therefore, the aim of the research is to investigate the expression of p53 in odontogenic keratocyst (OKC) and Unicystic Ameloblastoma (UA) as a neoplastic cystic lesion and comparing them with each other.

Materials and Methods: The sample consisted of (30) cases divided into: 15 blocks of Odontogenic keratocyst and 15 blocks of Unicystic Ameloblastoma. The staining profile of P53 in The OKC and UA glands were examined immunohistochemically.

Results: Positive expression of P53 was observed in 80% of cases in OKC and 26% of cases in UA with statistically significant differences ($P = 0.004$). It was also found that the positive expression was concentrated in the basal and suprabasal cells in each of the OKC and the UA, the labelling index in the odontogenic keratocyst (median = 35.00) higher than the labelling index in the Unicystic Ameloblastoma (median = 7.50) with statistically significant differences ($P = 0.004$).

Conclusion: The increased expression of p53 protein in the lining epithelium of The OKC confirms the aggressive behavior of the OKC and its higher tendency to recur even more than the Unicystic Ameloblastoma, and therefore it tends to behave like odontogenic tumors, and therefore this cyst must be carefully re-evaluated through more study expressions for the tumor markers to confirm its biological behavior and to determine its prognosis more accurately.

Keywords: P53, Odontogenic Keratocyst , Unicystic Ameloblastoma.

Received: 27/4/2022

Accepted: 3/7/2022



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

المقدمة:

mitotic index للخلايا البشرية المبطنة للكيس مقارنة مع الأكياس السننية الأخرى (Toller 1967). وهو ذات صفة عدوانية موضعية والجدل الحاصل في تصنيفه سابقاً كورم و وصفه الحالي ككيس أثار الارتباك بين الجراحين مع ميلهم لتخفيف التحذيرات أثناء معالجته باعتبار تم إعادة تصنيفه ككيس (Slusarenko da Silva and Naclério-Homem 2018) (Slusarenko da Silva, Stoelinga et al. 2019). يعتبر ورم مصورات الميناء من أكثر الأورام سننية المنشأ شيوعاً وتشكل (48.9%) من الأورام سننية المنشأ وهو ورم سليم بشروي سني المنشأ وهو من الأورام السليمة ولكنه يغزو موضعياً وله ميل عالٍ للنكس. وهو من الأورام الفريدة في منطقة الفم و الوجه والفكين والذي يبدي أنماط نسيجية مختلفة مع فعالية تكاثرية مختلفة في كل نمط. (Neagu, Escuder-de 2019) (la Torre et al. 2009) (Neville, Douglas et al. 2016) (Parmar, Al-Qamachi et al. 2016). يعتبر ورم مصورات الميناء وحيد الكيس أحد أنماط ورم مصورات الميناء ويمثل ورم مصورات الميناء وحيد الكيس 10% إلى 15% من جميع حالات ورم مصورات الميناء داخل العظمي و ذلك تبعاً لدراسات مختلفة. يوجد الكثير من الجدل حول ما إذا كان ورم مصورات الميناء ينشأ بذاته كورم أو إذا كان نتيجة لتحول ورمي في بشرة الأكياس سننية المنشأ. وقد تكون كلا الآليتين ممكنةً (Pinos, Ortiz et al. 2021). إن دراسة الواسمات الورمية (تعبيرية البروتينات في الورم) مرتبطة بتحديد الدرجة النسيجية و السريرية للورم والاستجابة للمعالجة وإنذار الآفات السليمة والخبيثة وقد تمت دراسة تعبيرية p53 في العديد من الأورام، فحسب cavalcanti و زملائه (Klumb and Cavalcanti Júnior 2002) تعتبر الطفرات في مورثة p53 من التحولات الوراثية الأكثر شيوعاً في الأورام الخبيثة البشرية. البروتين P53: مورثة الـ P53 هي من المورثات الكابحة للورم تؤدي دوراً هاماً في تقدم دورة الخلية والتميز الخلوي و إصلاح الـ DNA و الموت الخلوي المبرمج.

تختلف الآلية الامراضية والسلوك النسيجي للأكياس والأورام السننية التي تنشأ من نفس البشرة السننية الأولية. ومن الآفات السننية الشائعة في الفكين الكيس السني المتقرن (Byatnal, Natarajan et al. 2013). وتتراوح نسبة حدوثه بين (14.5%) (Garg, Chandra et al. 2015) إلى 22% (قوشجي 2013). الكيس السني المتقرن آفة كيسية تنشأ في الفك السفلي أو العلوي ويُعتقد أنها تنشأ من بقايا الصفيحة السننية داخل العظمية أو من بقايا الخلايا البشرية في المخاطية الفموية المغطية للحواف السننية (Shear and Speight 2008) (Stoelinga 2001) وخاصة في المنطقة الخلفية من الفكين (Slusarenko da Silva, Stoelinga et al. 2019). يُعتقد أن (2-1 من كل 1000) من السرطانات تنشأ على حساب أكياس سننية. و يعتبر الكيس السني المتقرن من أكثر الأنواع إمكانيةً للتحويل الورمي (Garcia and Attardi 2014) و ذكر في الأدب الطبي إمكانية تحول الكيس السني المتقرن لسرطان شائك الخلايا (Bagulkar, Gawande et al. 2015) (González-González, Molina-Frechero et al. 2015). لازال هناك جدل حول السلوك البيولوجي وتصنيف الكيس السني المتقرن منذ النسخة الأولى لتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO للأنماط النسيجية للأورام والأكياس الفكية سننية المنشأ. في تصنيف عام 1971 صُنف ككيس سني المنشأ Pindborg et al., 1971 وبقي كذلك في نسخة 1992 (Kramer, Pindborg et al. 1992) ، بينما صُنف في 2005 على أنه ورم سني المنشأ. (Barnes, Eveson et al. 2005) وتم إعادة تصنيفه ككيس سني المنشأ في تصنيف عام 2017 (El-Naggar 2017). لا يمكن تحديد بدقة إمكانية السلوك الورمي أو العدواني أو الارتشاح الموضعي للكيس السني المتقرن وإن أحد أهم الأسباب المرتبطة بالعدوانية الموضعية للكيس السني المتقرن هي مؤشر الانقسام العالي high

مواد البحث وطرائقه:

تألفت عينة البحث من 30 عينة مقسمة إلى (15 بلوك شمعي) للكيس سني متقرن و(15 بلوك شمعي) لورم مصورات الميناء وحيد الكيس. تم الحصول عليها من مخبر خاص ومن بعض مشافي مدينة دمشق. تم أخذ مقاطع من العينات وتلوينها بالملونات التقليدية (الهيماتوكسلين & الأيوزين) للتأكد من التشخيص. ثم تم أخذ مقاطع أخرى لتلوينها مناعياً.

التلوين المناعي لP53: استخدم نظام التلوين المناعي DAKO REALTM ENVISION Detection System TM والضد الخاص بP53.

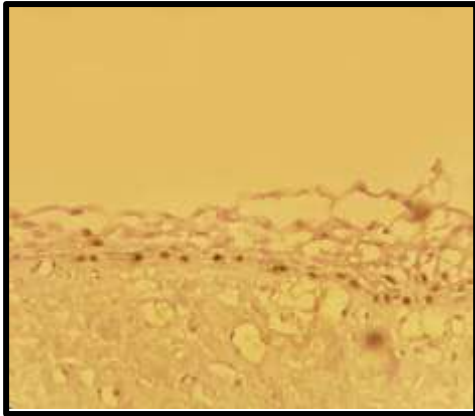
تم الحصول على مقاطع نسيجية بسماكة 5 ميكرون ، وبعد إزالة الشمع من المقاطع قمنا بعملية استرجاع المستضد باستخدام (citrate buffer; pH 6) وذلك بغمر مقاطع العينات بمحلول استرجاع المستضد وتسخين المحلول في الميكروويف حتى درجة الغليان ثم تُحضن العينات بهذه الدرجة مدة 15 دقيقة. ثم يتم كبح الأنزيمات الداخلية (أنزيم البيروكسيداز، والفوسفاتاز القلوية) باستخدام محلول الكبح (Dual Endogenous Enzyme Block) وتم حضن العينات بعد تطبيق الضد الخاص بP53 مدة 15 دقيقة (بتركيز 1µg/ml) بدرجة حرارة الغرفة و تم إظهاره باستخدام الكاشف اللوني (HRP/DAB+) الذي يظهره باللون البني، وبعد ذلك يطبق الهيماتوكسلين مايرز، ثم يتم ستر العينات.

قياسات الدراسة النسيجية الكيمياء مناعية:

Immunohistochemical Study Measurements تمت دراسة تعبيرية P53 في نوى الخلايا البشرية المبطنة لتجوير الكيس السني المتقرن وفي الخلايا البشرية الورمية المبطنة لورم مصورات الميناء وحيد الكيس. حيث تعتبر الخلايا ايجابية التعبيرية ل P53 اذا أخذت نوى الخلايا اللون البني. تم دراسة تعبيرية P53 في خمس ساحات غير متتالية بتكبير عالٍ (40X) في كل من عينات الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس. واستخدمت عينات لسرطان

كما أنها تلعب دور حارس للجينوم حيث إن أي ضغط داخلي أو خارجي في الخلية، كخلل DNA أو نقص الأكسجة يؤدي إلى زيادة مستويات P53 في الخلية مما يؤدي إلى إيقاف دورة الخلية حتى يتم إصلاح الخلل (Hartwell and Kastan 1994). وتعتبر مورثة P53 من أكثر المورثات الطافرة فهي تظهر في حوالي 50% من سرطانات الجسم وحوالي 25-69% من السرطانات الفموية (Levine, Momand et al. 1991). تتوافق بعض الأورام البشرية مع طفرات في مورثة P53 بحيث تمتلك البروتينات الناتجة عن هذه المورثة خصائص غير موجودة في البروتين الأساسي (Wild-type) مثل امكانية نقل الخلايا وزيادة الخصائص الورمية في الخلية ونقص حساسية الخلايا للأدوية (Sigal and Rotter 2000). وتأتي وظيفة بروتين P53 كنقطة فحص في دورة الخلية أو مفعّل لعملية الموت الخلوي المبرمج وذلك من خلال تفعيله للأهداف التي توقف دورة الخلية أو تفعل الموت الخلوي المبرمج ويعتقد أنّ بروتين P53 الطافر يملك نصف عمر طويل نسبياً لذلك يمكن تحريه من خلال استخدام التلوين المناعي (Slootweg, Koole et al. 1994). وقد تكون الأورام السنية ناتجة عن تفعيل المورثات ما قبل الورمية proto-oncogene ونقص في المورثات الكابحة للورم tumor suppressor gene (Sandra, Nakamura et al. 2002).

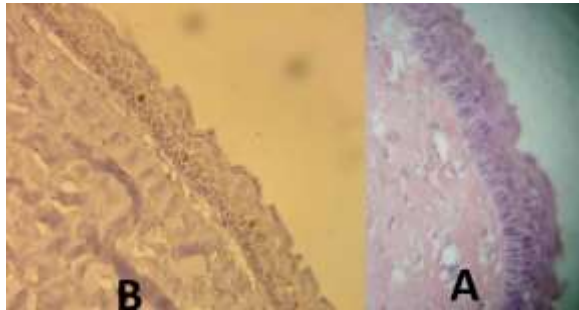
أظهرت عدّة دراسات أن الكيس السني المتقرن من بين كل الأكياس يظهر زيادة في تعبيرية P53 وهذه تؤكد خصوصية هذا الكيس و ميله الواضح للنكس (de Oliveira Poswar, Farias et al. 2015). لذلك فإن هدف هذه الدراسة تحري نسبة الخلايا ايجابية التعبيرية لp53 كواسم ورمي في الكيس السني المتقرن (كأفة كيسيّة عدوانية ناكسة) ومقارنتها مع تعبيرية P53 في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس(كورم سني المنشأ بشكل كيسي).



الشكل (2): إيجابية تعبيرية p53 في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس

الجدول (1): نسب تعبيرية p53 في الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس

نوع الآفة	مجموع العينة	العينات الأيجابية	العينات السلبية
الكيس السني المتقرن	15	12 (80%)	3 (30%)
ورم مصورات الميناء وحيد الكيس	15	4 (26.6%)	11 (73.3%)



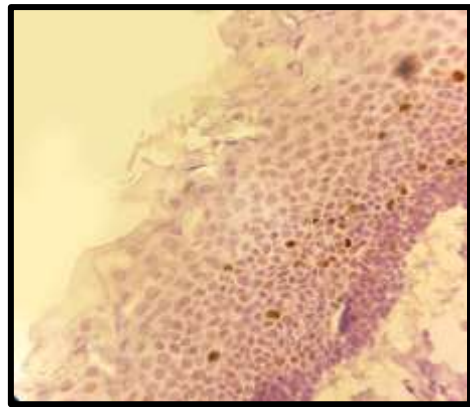
الشكل (3): A: تلوين H&E لتأكيد تشخيص الكيس السني المتقرن. B: إيجابية تعبيرية p53 في خلايا الطبقة القاعدية و فوق القاعدية في الكيس السني المتقرن

شائك الخلايا ك Positive control ل P53. وتمّ حساب معدل التلوين

$$\text{Labelling index} = \frac{\text{مجموع الخلايا الايجابية}}{\text{مجموع الخلايا}} * 100$$

النتائج والدراسة الإحصائية: تألفت عينة البحث من 30 عينة عينة مقسمة إلى: 15 عينة للكيس السني المتقرن و 15 عينة ورم مصورات الميناء وحيد الكيس.

ظهرت تعبيرية p53 بشكل لون بني للنوى في الطبقة القاعدية و فوق القاعدية من طبقات البشرة في الكيس السني المتقرن الشكل (1) و كذلك ظهرت تعبيرية p53 بشكل لون بني للنوى في الطبقة القاعدية و فوق القاعدية من طبقات البشرة المبطنة لورم مصورات الميناء وحيد الكيس الشكل (2). كانت 12 حالة (80 %) من مجموع حالات الكيس السني المتقرن ايجابية التعبيرية ل p53 في خلاياها وكانت (3 حالات بنسبة 30%) من مجموع حالات الكيس السني المتقرن سلبية التعبيرية ل p53 في خلاياها بينما كانت (11 حالة بنسبة 73.3%) من مجموع حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس سلبية التعبيرية ل p53 و(4 حالات بنسبة 26.6%) من مجموع حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ايجابية التعبيرية لp53 الشكل (3-4). كما يظهر في الجدول (1). الشكل (5)



الشكل (1): إيجابية تعبيرية p53 في الكيس السني المتقرن

الدراسة الإحصائية: أُجريت التحاليل الإحصائية للبيانات باستخدام اختبار مان وتني ($P < 0.05$) للمقارنة بين معدل التلون في الكيس السني المتقرن OKC و معدل التلون في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA الجدول (3).

الجدول (3) : قيم الوسيط و نتائج اختبار مان وتني للمقارنة بين معدل التلون في OKC و معدل التلون في UA

Test-Value*	P.Value	Median OKC	Median UA
0.00	0.00	19.52	5.60

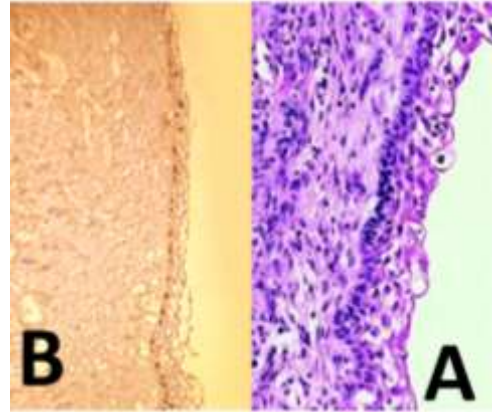
من الجدول السابق لدينا قيمة $P.Value = 0.004$ أصغر من قيمة مستوى المعنوية $\alpha = 0.005$ وهذا يعني أنه يوجد فرق جوهري ذو دلالة إحصائية بين معدل التلون في الكيس السني المتقرن OKC و معدل التلون في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA، ونظراً نجد أن وسيط معدل التلون في الكيس السني المتقرن OKC أكبر بكثير من وسيط معدل التلون لورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA.

كما أُجري اختبار مان وتني ($P < 0.05$) للمقارنة بين عدد الخلايا ايجابية التعبيرية في الكيس السني المتقرن وعدد الخلايا ايجابية التعبيرية في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس الجدول (4) الشكل (6).

الجدول (4): قيم الوسيط و نتائج اختبار مان وتني للمقارنة بين ايجابية التعبيرية في OKC و ايجابية التعبيرية في UA

Test-Value*	P.Value	Median OKC	Median UA
0.00	0.00	35.00	7.50

من الجدول السابق لدينا قيمة $P.Value = 0.004$ أصغر من قيمة مستوى المعنوية $\alpha = 0.05$ وهذا يعني أنه يوجد فرق جوهري ذو دلالة إحصائية بين عدد الخلايا ايجابية التعبيرية في الكيس السني المتقرن OKC وعدد الخلايا ايجابية في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA، ونظراً نجد أن الوسيط لعدد الخلايا الإيجابية للكيس السني المتقرن OKC أكبر بكثير من الوسيط لعدد الخلايا الإيجابية



الشكل (4): A: تلوين H&E لتأكيد تشخيص ورم مصورات الميناء وحيد الكيس. B: إيجابية تعبيرية p53 في خلايا الطبقة القاعدية وفوق القاعدية في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس

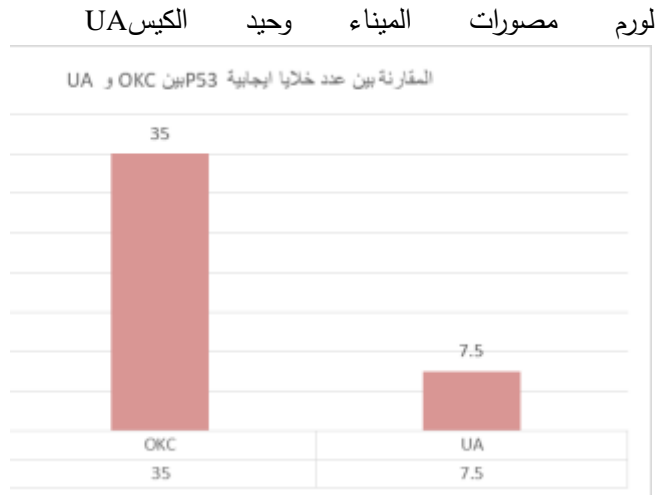


وتم حساب معدل تلوين الخلايا في كل من الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ودونت النتائج في الجدول (2).

ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA		الكيس السني المتقرن OKC			
رقم الحالة	معدل التلون	رقم الحالة	معدل التلون	رقم الحالة	معدل التلون
1	17.22	9	25.62	1	6
2	17	10	15.88	2	5.83
3	17.64	11	17.36	3	5.33
4	21.05	12	18	4	5.38
5	30.55			5	
6	25			6	
7	26.28			7	
8	23.68			8	

المرتبطة بشكل وثيق بطبيعة كونه ورم سليم سبب آخر من أسباب معدل النكس العالي. إن السلوك العدوانى ومعدل النكس العالي للكيس المتقرن دعى للتفكير بإمكانية كونه ورم حقيقي ودفع منظمة الصحة العالمية لتصنيفه كورم بشروي سني (Gomes, Diniz et al. 2009). يشكل ورم مصورات الميناء وحيد الكيس أحد أنواع الأورام سنّية المنشأ التي تظهر بشكل كيسي وتبدي صفات سريرية وشعاعية كالأكياس السنّية. وهناك ثلاث آليات مرضية لنشوء ورم مصورات الميناء وحيد الكيس وهي من البشرة المينائية المتبقية

أو من الكيس التاجي أو من تنكس كيسي في ورم مصورات الميناء الصلد (Pinos, Ortiz et al. 2021). تعتبر مورثة p54 مورثة كابحة للورم تتوضع على الصبغي 17 وقد تمّ تحري الطفرات عنها في الأورام البشرية (Tsuji, Yasuda et al. 2017) كما أن تفعيل بروتين p53 الذي يعمل كعامل رابط للحمض النووي DNA وهو مسؤول عن بدء و وقف النمو والموت المبرمج كاستجابة تكيفية. إن زيادة حدوث التسرطن مرتبط مع طفرة مورثة p53 لتثبيط البروتين. من الصعب تحديد بروتين p53 بالتقنيات المناعية الكيما نسيجية في النسيج الطبيعية وذلك بسبب نصف العمر المحدود له half-life بينما تزداد ثباتيته في حال وجود طفرة. و يصبح p53 بعد أن يطفر بروتين أكثر ثباتية و مقاومة و امكانية تراكمه تجعل من السهل مشاهدته بطرق التلوين المناعي الكيما نسيجي. (Sreedhar, Raju et al. 2014). (Chène 2003). تضمن هذا البحث كيس سني متقرن و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس حيث تختلف معدلات حدوث هاتين الآفتين وقد وجدنا زيادة في تعبيرية P53 في بشرة الكيس السني المتقرن وهذا يتوافق مع Singh وزملاؤه حيث وجد زيادة تعبيرية P53 في الكيس السني المتقرن و ورم مصورات الميناء متعدد الأكياس (Singh, Singh et al. 2020). كانت 80 % من مجموع حالات الكيس السني المتقرن ايجابية تعبيرية لـ p53 في خلاياها و30% من سلبية تعبيرية لـ p53 وهذا يتقارب من ماوجده Bafna وزملاؤه



الشكل(6): المقارنة بين عدد خلايا ايجابية P53 بين OKC و UA

المناقشة:

تنشأ الأكياس والأورام سنّية المنشأ من الأنسجة المسؤولة عن تشكيل الأسنان وهي خاصة بمنطقة الفكين. لا تزال الآلية الامراضية للأكياس السنّية غير واضحة تماماً. هناك اختلاف كبير في السلوك السريري والبيولوجي للأكياس السنّية وهذا ما يجعل من الضروري التفريق بينها كما أن العلاج والانداز مختلف باختلاف السلوك الذي تظهره (Mascitti, Santarelli et al. 2016). من المفروض وحتى قبل تشكل الأسنان فإن بشرة الصفيحة السنّية أو بقاياها هي المسؤولة عن منشأ بشرة الكيس المتقرن. كما أن الخلايا القاعدية في المخاطية الفموية قد تكون منشأ للكيس. وقد دعمت العديد من الدراسات إعادة تصنيفه كورم كيسي سليم أكثر من كونه كيس تطوري، فإن وجود الكيس المتقرن بشكل متعدد قد يكون مرتبط مع متلازمة السرطان قاعدي الخلايا الوحيمى (nevoid basal cell carcinoma syndrome) (NBCCS) (Bafna, Joy et al. 2016). كما أن معدل النكس للكيس الأعلى حتى بعد إجراء الجراحة ووجود الأكياس البنات التي تبقى حتى بعد الازالة الجراحية وطبيعة الكيس المتعددة الحجر وكلها تعتبر من أهم عوامل النكس. كما تعتبر امكانية النمو في البطانة البشرية

(Sissy 1999). وإن نقص ايجابية P53 في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس قد يكون بسبب أن الخلايا التي تعمل بها مورثة p53 بشكل طبيعي (بشكلها الأساسي wild type) عددها كبير وتكون مورثة p53 في الخلايا بهذا الشكل ليست ثابتة لتتراكم هذه المورثة بشكل واضح لتعطي ايجابية عالية في الخلايا ولذلك تظهر الخلايا نقص في التعبيرية. وهذا يتوافق مع Kumamoto, Izutsu et al. (2004) في دراسته وكذلك أثبت Gurgel et al. (2004) في الكيس السنّي المتقرّن (Cavalcante, Pereira et al. 2008). وأظهر Razavi et al. (2008) ايجابية عالية لـ p53 في الورم الكيسي السنّي المتقرّن وكانت هذه التعبيرية أعلى في الأكياس الناكسة بعد الاستئصال مقارنة بالأكياس المُشخصة بشكل أولي حيث أنّ السلوك العدواني والناكس له يفسر التعبيرية العالية لـ P53 حيث أنّ p53 الطافر مرتبط بشكل وثيق بدورة حياة خلوية شاذة وتكاثر خلوي غير مسيطر عليه. ولذلك فإن التعبيرية العالية لـ p53 قد تُساعد في التنبؤ بنكس الورم (Razavi, Khalesi et al. 2014). ولذلك فإن طفرة بروتين p53 أو عدم تفعيلها يؤثر على تكاثر الخلايا في هذه الآفة.

الاستنتاج:

إن زيادة تعبيرية البروتين p53 في البشرة المبطنة للكيس السنّي المتقرّن تؤكد السلوك العدواني للكيس السنّي المتقرّن و ميله الأعلى للنكس حتى أكثر من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس وذلك فهو يميل ليتصرف كالأورام سنّيّة المنشأ وذلك لآبد من إعادة تقييم هذا الكيس بدقة من خلال دراسة تعبيرية واسمات ورمية أكثر لتأكيد سلوكه الحيوي وتحديد انذاره بشكل أكثر دقة.

حيث أظهر أنّ هناك تفاوت في النسب المسجلة لـ P53 والتي تتراوح بين 0-67.5% (Bafna, Joy et al. 2016) ويتوافق مع Dineshkumar و زملاؤه الذي وجد أنّ أن تعبيرية p53 كانت 81.8% في الأكياس السنّيّة المتقرّنة (Dineshkumar, Priyadharsini et al. 2015). بينما كانت بينما كانت 26.6% من حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ايجابية التعبيرية لـ p53 في خلاياها و 73.3% من الحالات سلبية التعبيرية لـ p53. كان الهدف من البحث مقارنة السلوك البيولوجي بين الكيس السنّي المتقرّن (OKC) و ورم مصورات الميناء وحيد الكيس (UA) اعتماداً على القابلية التكاثرية المتنوعة لديهم. كانت نتائج تعبيرية p53 في OKC تؤكد الفعالية التكاثرية العالية له والتبظهرت بشكل أقل في UA. وهذا قد يعود لإمكانية احتواء البشرة المبطنة للكيس السنّي المتقرّن على عدد أكبر من الخلايا ضمن الدورة الخلوية Cell Cycle من أنواع الأكياس الأخرى. وهذا يتوافق مع ما ذكره كل من Sharifi-Sistani وزملاؤه (Sharifi-Sistani, Zartab et al. 2011) و de Oliveira وزملاؤه (de Oliveira, Ida et al. 2008) وكانت ايجابية تعبيرية P53 في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA أقل و هذا قد يشير الى طبيعة الورم السليمة ومعدل نكسه الأقل. وهذا توافق مع ما وجدته el-Sissy (2010) و (Al-Fayad 2010) و (El Sissy 1999) بأن اضطرابات p53 تلعب دوراً أساسياً في التحول الورمي أثناء تطور ورم مصورات الميناء وحيد الكيس UA. وكانت تعبيرية P53 متوضعة بشكل واضح في الطبقة القاعدية وفوق القاعدية وهذا يعود لأن التكاثر والتمايز الأعلى في البشرة المبطنة للكيس السنّي المتقرّن متركزة في الخلايا القاعدية وفوق القاعدية وباعتبارها الخلايا المتكاثرة بشكل أكثر فستكون الانقسامات فيها أكثر. وهذا يتوافق مع ما وجدته el-Sissy (2010) و (Al-Fayad 2010) و (El

References:

1. قوشجي، ن. (2013). "دراسة استعادية للأكياس الفكي في مدينة دمشق". جامعة دمشق للعلوم الصحية 29(1): 163-168.
2. Al-Fayad, D. (2010). "Immunohistochemical expression of p53 in different types of ameloblastoma." Al Anbar Univ 8: 66-73.
3. Bafna, S. S., T. Joy, J. V. Tupkari and J. S. Landge (2016). "Dentinogenic ghost cell tumor." Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP 20(1): 163.
4. Bagulkar, B. B., M. Gawande, M. Chaudhary, A. R. Gadbail, S. Patil and S. Bagulkar (2015). "XIAP and Ki-67: a correlation between antiapoptotic and proliferative marker expression in benign and malignant tumours of salivary gland :an immunohistochemical study." Journal of clinical and diagnostic research: JCDR 9(2): EC01.
5. Barnes, L., J. Eveson, P. Reichart and D. Sidransky (2005). "World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours".
6. Byatnal, A., J. Natarajan, V. Narayanaswamy and R. Radhakrishnan (2013). "Orthokeratinized odontogenic cyst: critical appraisal of a distinct entity." Brazilian Journal of Oral Sciences 12: 71-75.
7. Cavalcante, R. B., K. M. A. Pereira, C. F. W. Nonaka, R. L. M. Nogueira and L. B. de Souza (2008). "Immunohistochemical expression of MMPs 1, 7, and 26 in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 106(1): 99-105.
8. Chène, P" (2003) .Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy." Nature reviews cancer 3(2): 102-109.
9. de Oliveira, M. G., S. L. Ida, A. Chaves, P. V. Rados and M. Sant'Ana Filho (2008). "Immunohistochemical analysis of the patterns of p53 and PCNA expression in odontogenic cystic lesions." CEP 90035: 003.
10. de Oliveira Poswar, F., L. C. Farias, C. A. de Carvalho Fraga, W. Bambirra Jr, M. Brito-Júnior, M. D. Sousa-Neto, S. H. S. Santos, A. M. B. de Paula, M. F. S. V. D'Angelo and A. L. S. Guimarães (2015). "Bioinformatics, interaction network analysis, and neural networks to characterize gene expression of radicular cyst and periapical granuloma." Journal of endodontics 41(6): 877-883.
11. Dineshkumar, T., N. Priyadharsini, U. P. Gnanaselvi ,S. Sathishkumar, R. Srikanth and A. Nagarathinam (2015). "Evaluation and comparison of vascular endothelial growth factor expression between ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor." Journal of international oral health: JIOH 7(1): 48.
12. El-Naggar, A. K. (2017). "What is new in the World Health Organization 2017 histopathology classification?" Current treatment options in oncology 18(7): 1-4.
13. El Sissy, N. (1999). "Immunohistochemical detection of p53 protein in ameloblastoma types." EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 5 (3), 478-489, 1999.
14. Garcia, P. B. and L. D. Attardi (2014). Illuminating p53 function in cancer with genetically engineered mouse models. Seminars in cell & developmental biology, Elsevier.
15. Garg, K., S. Chandra, V. Raj, W. Fareed and M. Zafar (2015). "Molecular and genetic aspects of odontogenic tumors: a review." Iranian journal of basic medical sciences 18(6): 529.
16. Gomes, C. C., M. G. Diniz and R. S. Gomez (2009). "Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst." Oral oncology 45(12): 1011-1014.

17. González-González, R., N. Molina-Frechero, P. Damian-Matsumura, S. Salazar-Rodriguez and R. Bologna-Molina (2015). "Immunohistochemical expression of Survivin and its relationship with cell apoptosis and proliferation in ameloblastomas." Disease markers **2015**.
18. Hartwell, L. H. and M. B. Kastan (1994). "Cell cycle control and cancer." Science **266**(5192): 1821-1828.
19. Klumb, C. E. and G. B. Cavalcanti Júnior (2002). "Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína P53 nas neoplasias linfóides." Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia **24**: 111-125.
20. Kramer, I. R., J. J. Pindborg and M. Shear (1992). "The WHO histological typing of odontogenic tumours. A commentary on the second edition." Cancer **70**(12): 2988-2994.
21. Kumamoto, H., T. Izutsu, K. Ohki, N. Takahashi and K. Ooya (2004). "p53 gene status and expression of p53, MDM2, and p14ARF proteins in ameloblastomas." Journal of oral pathology & medicine **33**(5): 292-299.
22. Levine, A. J., J. Momand and C. A. Finlay (1991). "The p53 tumour suppressor gene." Nature **351**(6326): 453-456.
23. Mascitti, M., A. Santarelli, A. Zizzi, M. Procaccini, L. L. Muzio and C. Rubini (2016). "Expression of p73 and TRAIL in odontogenic cysts and tumors." Journal of Oral Science **58**(4): 459-464.
24. Neagu, D., O. Escuder-de la Torre, I. Vázquez-Mahía, N. Carral-Roura, G. Rubín-Roger, Á. Penedo-Vázquez, R. Luaces-Rey and J.-L. López-Cedrún (2019). "Surgical management of ameloblastoma. Review of literature." Journal of clinical and experimental dentistry **11**(1): e70.
25. Neville, B., D. Douglas, M. Carl and J. Bouquot (2009). Odontogenic Cysts and Tumors. Oral and Maxillofacial Pathology. **3rd Edition**: 589-637.
26. Parmar, S., L. Al-Qamachi and H. Aga (2016). "Ameloblastomas of the mandible and maxilla." Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery **24**(2): 148-154.
27. Pinos, L. S. P., J. A. R. Ortiz, M. F. T. Calle and F. M. V. Mendoza (2021). "Unicystic ameloblastoma: Literature review." World Journal of Advanced Research and Reviews **10**(3): 095-103.
28. Razavi, S. M., S. Khalesi and N. Torabinia (2014). "Investigation of clinicopathological parameters alongside with p53 expression in primary and recurrent keratocysticodontogenic tumours." The Malaysian Journal of Pathology **36**(2): 105.
29. Sandra, F., N. Nakamura, T. Kanematsu, M. Hirata and M. Ohishi (2002). "The role of MDM2 in the proliferative activity of ameloblastoma." Oral oncology **38**(2): 153-157.
30. Sharifi-Sistani, N., H. Zartab, S. Babakoochi, N. Saghravani, S. Jamshidi, H. Esmaili, N. Mohtasham, M. Zamanzadeh and H. Abbaszadeh-Bidokhty (2011). "Immunohistochemical comparison of the expression of p53 and MDM2 proteins in ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors." Journal of Craniofacial Surgery **22**(5): 1652-1656.
31. Shear, M. and P. Speight (2008). Cysts of the oral and maxillofacial regions, John Wiley & Sons.
32. Sigal, A. and V. Rotter (2000). "Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome." Cancer research **60**(24): 6788-6793.
33. Singh, N., S. Singh, N. K. Mishra, V. Kumar and S. Gautam (2020). "Comparison of extraoral and intraoral routes of glossopharyngeal nerve block for pain relief in patient with carcinoma tongue: a prospective randomized study." Journal of Cancer Research and Therapeutics **16**(3): 534.

34. Slootweg, P. J., R. Koole and G. J. Hordijk (1994). "The presence of p53 protein in relation to Ki-67 as cellular proliferation marker in head and neck squamous cell carcinoma and adjacent dysplastic mucosa." European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology **30**(2): 138-141.
35. Slusarenko da Silva, Y. and M. Naclério-Homem (2018). "Conservative treatment of primary and nonsyndromic odontogenic keratocyst: an overview of the practice." Int J Oral Dent Health **4**(2): 1-6.
36. Slusarenko da Silva, Y. ,P. J. Stoelinga and M. d. G. Naclério-Homem (2019). "The presentation of odontogenic keratocysts in the jaws with an emphasis on the tooth-bearing area: a systematic review and meta-analysis." Oral and maxillofacial surgery **23**(2): 133-147.
37. Slusarenko da Silva, Y., P. J. Stoelinga and M. d. G. Naclério-Homem (2019). "Recurrence of nonsyndromic odontogenic keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis." Oral and maxillofacial surgery. 11-1 : (1)23
38. Sreedhar, G., M. V. Raju, K. K. Metta, S. Manjunath, S. Shetty and R. K. Agarwal (2014). "Immunohistochemical analysis of factors related to apoptosis and cellular proliferation in relation to inflammation in dentigerous and odontogenic keratocyst." Journal of Natural Science, Biology, and Medicine **5**(1): 112.
39. Stoelinga, P. J. (2001). "Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol." International journal of oral and maxillofacial surgery **30**(1): 14-25.
40. Toller, P" .(1967) .Origin and growth of cysts of the jaws." Annals of the Royal College of Surgeons of England **40**(5): 306.
41. Tsuji, K., N. Yasuda, M. Ueda, T. Nakanishi, H. Yoshida, N. Oshita, S. Gamoh, M. Wato and S. Morita (2017). "Painless exophytic mass of the anterior maxillary gingiva—Report of extremely rare case of peripheral dentinogenic ghost cell tumor and review the literature." Journal of oral and maxillofacial surgery, medicine, and pathology **29**(4): 321-323.

