

دراسة مناعية كيميائية تراجعية لتعبيرية البروتين MDM2 في بعض أورام الغدد اللعابية

حبيب السلوم¹

¹مدرس- قسم التشريخ المرضي- كلية طب الأسنان-جامعة الرشيد الدولية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا.

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: تلعب الأورام دوراً مؤثراً على حياة الإنسان مما يتوجب تحريها وتشخيصها مبكراً لنستطيع تجنبها والحصول على العلاج المناسب لها، مما يعطي المريض فرص جيدة للشفاء والبقاء على قيد الحياة. هدف البحث لتوصيف التغيير في التعبير المناعي للبروتين MDM2 في بعض أورام الغدد اللعابية السليمة والخبيثة.

مواد البحث وطرائقه: درست حالات مجموعة من المرضى المصابين بأورام الغدد اللعابية (50 حالة) والمسجلة في أرشيف مخابر أقسام التشريح المرضي بين أعوام (2013-2017) في مشافي جراحة الوجه والفكين في كلية طب الأسنان جامعة دمشق، مشفى ابن النفيس ومشفى المجتهد في دمشق، وقد اشتملت العينة على (24) ورم غدي سليم و (26) ورم غدي خبيث ولونت بالملون المناعي (MDM2).

النتائج: بينت الدراسة ان ايجابية تعبيرية البروتين MDM2 كانت أعلى في عينات الأورام الخبيثة بمتوسط قدره (64.6%) مقارنة مع ايجابية تعبيرية البروتين MDM2 في عينات الأورام السليمة (32.9%).

الاستنتاجات: أظهرت الدراسة اختلاف في تعبيرية البروتين MDM2 ما بين أورام الغدد اللعابية السليمة وأورام الغدد اللعابية الخبيثة.

الكلمات المفتاحية: أورام الغدد اللعابية، البروتين MDM2، البروتين P53.

تاريخ القبول: 2023/8/20

تاريخ الإيداع: 2023/6/14

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

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



A Retrospective Immunohistochemistry Study of MDM2 Protein Expression in Some Salivary Gland Tumors

Habib Salloum¹

¹Lectuer. Department Histopathology, Al Rasheed International Private University for Science & Technology.

Abstract:

Background: tumors play a great influence on human life for that it must be investigated and diagnosed early, "to be able to avoid them and have appropriate treatment to it, giving the patient good chances of cure and survival

Target: Our study aimed to describe the change in the expression of the immune protein MDM2 in tumors of the salivary glands

Materials research: Pathology laboratory reports of patients suffering from salivary gland tumors retrieved from oral pathology lab in three hospitals: the oral and Maxillofacial surgery Hospital at the Faculty of Dentistry of Damascus University, the Ibn Al-Nafees Hospital and the Al-Mujtahid Hospital in Damascus during the period (2013-2017) were studied .

The sample included (24) glandular benign tumors and (26) glandular malignant tumors.

Results: positive expression of MDM2 in samples of benign tumors had an average of (32.9%), while the positive expression of MDM2 in samples of malignant tumors was (64.6%).

Conclusion: our data indicates the difference in MDM2 protein expression between benign tumors of the salivary glands and malignant tumors of the salivary glands.

Keywords: Salivary Gland Tumors, MDM2 Protein, P53 Protein.



المقدمة (Introduction):

تهدف دراستنا التي أجريت في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق ما بين الأعوام (2014-2018) إلى تقييم التعبير المناعي للبروتين MDM2 في بعض أورام الغدد اللعابية السليمة والخبيثة.

الدراسات المرجعية (Review Literature):

يلعب البروتين (MDM2) دوراً في إخراج البروتين (P53) من النواة، فبعد ارتباطه به يصدر (MDM2) إشارة للنواة تخرج (P53) إلى السيتوبلازما ليتم تحليله من خلال الجسيمات الحالة (Patil et al., 2015).

تشفر المورثة (MDM2) بروتيناً يتألف من (491) حمضاً أمينياً، ومن وظائفه:

ينظم عمل البروتين (P53) بآلية التلقم الراجع : بتفعيل البروتين (P53) يتفعل البروتين (MDM2) و المعاكس في فعله لوظيفة (P53) ، إذ يفعل البروتين (P53) نسخ البروتين (MDM2) الذي يكبح فعالية (P53) مما يخفض من مستويات البروتين (P53) (Dimri and Dimri, 2017).

يقمع البروتين (MDM2) قدرة البروتين (P53) من خلال منع انتشاره الخلوي أو من خلال الحث على الموت الخلوي المبرمج (Yang-Hartwich et al., 2015).

يلعب البروتين (MDM2) دوراً في تقدم دورة حياة الخلية أو التحول الورمي بشكل مستقل عن قدرته المثبطة لوظيفة البروتين (P53) (Fortunato et al., 2014).

بينت دراسة Sun SY (MDM2) وزميله أن تثبيط وظيفة (MDM2) كاستراتيجية علاجية محتملة لعلاج بعض أورام الغدد اللعابية قد تمكن من استعادة وظيفة (P53) مما قد يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج وتثبيط نمو الأورام (Sun SY, 2023).

في دراسة قام بها Abd-Elhamid وزميله، كانت نسبة تعبيرية البروتين (MDM2) (70%) في السرطان المخاطي المشبه بالبشري ضمن الغدة النكفية (Abd-Elhamid and

(Elmalahy, 2010).

خلصت دراسة de Araújo VC و زملائه أنه مع الأورام اللعابية الخبيثة و بغض النظر عن نوعها تكون التعبيرية المشتركة للبروتين (MDM2) فيما بينها (< 75%) وأن التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) قد تمثل آلية مهمة لتحري تطور أورام الغدد اللعابية الخبيثة (De Araujo et al., 2000).

خلصت دراسة قام بها Marques YM و زملائه إلى وجود مشاركة هامة بين تطور الأورام الغدية السليمة و فرط تعبيرية البروتين (MDM2) (من خلال تعطيل عمل البروتين p53) (Marques et al., 2008).

قام Schlott وزملائه بتحليل (9) عينات نسيجية من الأورام الحميدة و(9) عينات من الأورام الخبيثة للغدد اللعابية لتقييم التعديلات الوراثية للجين الورمي (MDM2) و باستخدام مجموعة من التقنيات المناعية ،كانت إيجابية تعبيرية البروتين (MDM2) قوية في ثلاثة أورام خبيثة فقط (Schlott et al., 2001).

قام Oga A وزملائه بإجراء تحليل مناعي على (10) حالات من السرطان الغدي الكيسي وأظهرت حالتان تعبير مناعي متوسط المستوى (>50%) للبروتين (MDM2) (Oga et al., 2011).

أظهرت نتائج دراسة قام بها de Lima D وزملائه وأجريت على (22) خزعة) من أجل تقييم و ربط التعبيرات المناعية للبروتينات (MDM2، P53، P21WAF1، PAKT) في السرطان الغدي الكيسي أن التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) وللبروتين (P53) كانت قوية جداً (de Lima et al., 2009).

خلصت دراسة قام بها Röijer E و زملائه أن فرط التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) قد تكون من الأحداث الجينية الهامة التي قد تسهم في التحول الخبيث للورم الغدي السليم متعدد الأشكال (Röijer et al., 2002).

شريحة لأورام الغدد اللمفاوية السليمة، (26) شريحة لأورام الغدد اللمفاوية الخبيثة، وكان المجموع الكامل (50) شريحة (مجموعة دراسة تعبيرية البروتين MDM2).
كان العدد الكامل للشرائح النسيجية المدروسة (100) شريحة نسيجية، واعتمدنا على الشرائح الملونة بالملون هيماتوكسيلين الأيوزين لتأكيد التشخيص النسيجي ولم يتم إدخالها في الدراسة الإحصائية.

طريقة العد وتفسير البيانات:

تم عد الخلايا ذات الايجابية النووية أو السيتوبلازمية (تأخذ اللون البنّي) في (4) ساحات عالية التكبير من كل محضر بالنسبة إلى عدد الخلايا الكلي، مع اختيار الساحات الغنية بالمكونات الغدية والتي لا يحتل النسيج الضام مساحات واسعة منها. وتم حساب النسبة المئوية للخلايا المتلونة من مجموع خلايا الورم كاملة عند التكبير $\times 40$ (Deb-Joardar N et al., 2007).

ثانياً: المواد والأجهزة المستخدمة في البحث:

1. مواد وأجهزة التلوين النسيجي التقليدي:

المبشرة النسيجية Microtome (LEICA RM، ألمانيا) لتقطيع السلايدات، كحليات متدرجة التركيز، كزيلول لإزالة البارافين، ملونا هيماتوكسيلين و الأيوزين، بلسم كندا، الماء المقطر، سواتر زجاجية لامات زجاجية عادية محم لإزالة البارافين، ورق نشاف، الماء العادي، سخان من نوع (LEICA، ألمانيا)، الايتانول النقي بتركيز 100%، والتجاري بتركيز 95% و70% و50% قفازات، كامات، ممص خاص بالتلوين المناعي من نوع (eppendorf) مع رؤوس خاصة له، سلايدات خاصة تستخدم للتلوين المناعي، مجهر ضوئي ياباني الصنع من نوع NIKON للدراسة المجهرية.

بينت دراسة قام بها Jia L و زملائه على (39) حالة من السرطان الغدي الكيسي وجود تعبير مناعي مشترك بين البروتين (P53) والبروتين (MDM2) (Jia et al., 2004).
قام الباحث زاهر عبدو بدراسة في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق - قسم النسيج والتشريح المرضي على (18) خزعة من السرطان المخاطي المشبه بالبشري الناشئ في الغدد اللمفاوية الصغيرة، كانت تعبيرية البروتين (MDM2) (83.2%) (زاهر عبدو، 2011).

بينت دراسة قام بها Essam Gaballah على (18) خزعة أرشيفية لبعض سرطانات الغدد اللمفاوية وإظهار التعبير الكيميائي المناعي للبروتينات الورمية Mdm2 و Bcl-2، وجود ارتباط إيجابي مثالي بين تعبيرية Mdm2 و Bcl-2 وبنسبة إيجابية تعبيرية للبروتين Mdm2 (44.4%) في ثمانية حالات (Essam Gaballah, 2020).

خلصت دراسة قام بها AApril و زملائه أن المرضى المصابون بالسرطان المخاطي المشبه بالبشري قد يستفيدون من التثبيط العلاجي لتفاعل MDM2-p53 حيث كان التعبير المناعي الإيجابي للبروتين MDM2 بنسبة عالية جداً (April et al., 2019).

المواد وطرق البحث (Methods and Materials):

أولاً: عينات البحث:

تألفت عينة البحث من (50) خزعة ورمية مقسمة إلى مجموعتين:

- مجموعة أورام الغدد اللمفاوية السليمة وعددها (24) خزعة.
 - مجموعة أورام الغدد اللمفاوية الخبيثة وعددها (26) خزعة.
- تم اقتطاع (2) شرائح نسيجية من كل خزعة للقيام بعملية التلوين على الشكل التالي:

- 1- مجموعة الشرائح الملونة بالملون هيماتوكسيلين الأيوزين، (24) شريحة لأورام الغدد اللمفاوية السليمة، (26) شريحة لأورام الغدد اللمفاوية الخبيثة، وكان المجموع الكامل (50) شريحة.
- 2- مجموعة الشرائح الملونة بالملون المناعي MDM2 (24)

2. مواد التلوين المناعي:

الأضداد الأولية وهي (ضد وحيد النسيلة مركز MDM2) مع الكواشف المناعية من إنتاج شركة BIO-SB الأمريكية (الصورة 1)



الصورة (1): مجموعة التلوين المناعي المفرد من إنتاج شركة BIO SB الأمريكية

وقد تطلب التلوين المناعي ما يلي:

الكزيلول، الإيتانول بتركيز (100% - 95% - 70% - 50%)، المحلول الدارئ للغسيل TBST جاهز للاستعمال دون تمديد بدرجة حموضة 7.6 من شركة Dako، المحلول المظهر للمستضد (ضمن كيت التلوين) الماء المقطر، مجموعة التلوين المناعي المفرد وتتضمن (بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 3%)، المحلول الدارئ المغلق للمستقبلات، ممدد الضد الأولي)، ملون الهيماتوكسيلين، وسط حضن دائم.

ثالثاً: الطرائق Methods:

1. طريقة التلوين التقليدية بملون الهيماتوكسيلين - الأيونين.
2. طريقة التلوين المناعي.

طريقة التلوين التقليدية بالهيماتوكسيلين الأيونين:

إعادة تقطيع وتلوين القوالب الشمعية للتأكد من التشخيص.

طريقة التلوين المناعي:

1- إزالة شمع البارافين (بعد التقطيع بالمبشرة النسيجية):

1-1- تسخين السلايدات في فرن بدرجة حرارة 65° لمدة ساعة واحدة.

1-2- إزالة الشمع والإماهة باستخدام سلسلة من الحمامات تتضمن اثنان من الكزيلول (3 دقائق لكل واحد) ليتبع بحمامات من الإيتانول بتركيز 100% ليتبع بالإيتانول بتركيز 95% و 70% و 50% (3 دقائق لكل غسول) ليتبع بمحلول TBST (المحلول الدارئ) ويتم رج السلايدات لمدة 3 دقائق.

2- مظهر المستضد: ينصح باستخدام الحرارة المظهرة للمستقبلات باستخدام المايكرويف.

1-2- تغمس السلايدات ضمن سلات التلوين الحاوية على المحلول المظهر للمستضد وتوضع ضمن المايكرويف.

2-2- تتم برمجة المايكرويف بدرجة حرارة 125° لمدة 30 ثانية لتتبع بدرجة حرارة 90° لمدة 10 ثواني.

2-3- ترك السلايدات لتبرد بدرجة حرارة الغرفة (من 10 حتى 20 دقيقة).

2-4- تتم إزالة السلايدات وتغسل في TBST.

3- التلوين

1-3- تغسل السلايدات بال TBST لمدة 3 دقائق مع الرج.

2-3- يستخدم البيروكسيد الداخلي من خلال تغطية النسيج ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز 3% لمدة 5 دقائق.

3-3- تغسل السلايدات ثلاث مرات بال TBST (3 دقائق لكل مرة مع الرج).

3-4- يستخدم مغلق المستقبلات لمدة ساعة واحدة.

3-5- بمدد الضد الأولي حسب تعليمات الشركة المصنعة للضد كما يلي:

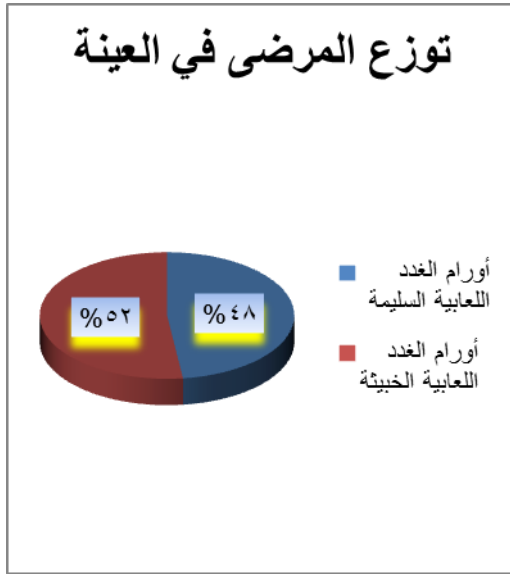
يطبق الضد الـ MDM2 : يكون التركيز بنسبة (0.2mg/ml)

النتائج والمناقشة (Results and Discussion):

A. توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للإصابة: (الجدول-1) و (الشكل-1)

الجدول (1): يبين توزع المرضى في عينة البحث

النسبة المئوية	عدد المرضى	الإصابة بأورام الغدد اللعابية
48%	24	أورام سليمة
52%	26	أورام خبيثة
100%	50	المجموع



الشكل (1): يبين النسبة المئوية لتوزع المرضى في عينة البحث

B. توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً لنوع الخزعة المدروسة (جدول-2) و (الشكل-2)

الجدول (2): يبين توزع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً لنوع الخزعة النسيجية

MDM2 الايجابية التعبيرية للبروتين					
النسبة المئوية			عدد الخزعات		
المجموع	ورم سليم	ورم خبيث	المجموع	ورم سليم	ورم خبيث
100%	48%	52%	50	24	26

والممدد في المحلول المغلق للمستقبلات بحسب تعليمات الشركة المنتجة ، ويحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.

3-6 يطبق الضد الأولي لكل مقطع وذلك باستخدام الممص من نوع (ependorf) ويحضن لمدة 24 ساعة في حجرة رطبة وبدرجة (4°).

3-7 تغسل السلايدات بال TBST (3دقائق لكل مرة مع الرج).
3-8 يطبق محلول ال DAB الممدد حديثاً لكل المقاطع ويبقى حتى يحصل التلوين عيانياً (والذي يكون عادة 10 ثواني).

3-9 تغسل المقاطع بالماء.
3-10 ثم يوضع الهيماتوكسيلين (10 ثوان عادة).

3-11 تغسل المقاطع بالماء.
3-12 تجفف المقاطع بوضعها بحمامين من الإيثانول بتركيز 100% (3دقائق لكل غسول) ليتبع بحمامين من الكزيلول (3دقائق لكل غسول).

3-13 يتم ستر السلايدات باستخدام وسط الحضانة الدائم.

رابعاً: الدراسة النسيجية الروتينية:

تمت بعد الانتهاء من مراحل التلوين، وبتكبير 40 بواسطة مجهر ضوئي خاص بالدراسة النسيجية.

خامساً: الطرائق الإحصائية التي استخدمت في**تحليل البيانات**

استخدمنا لتحليل النتائج الاختبارات التالية:

1. اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة (Independent Sample T Test)

2. اختبار انوفا للعينات المستقلة (Anova Test)

3. اختبار Levene

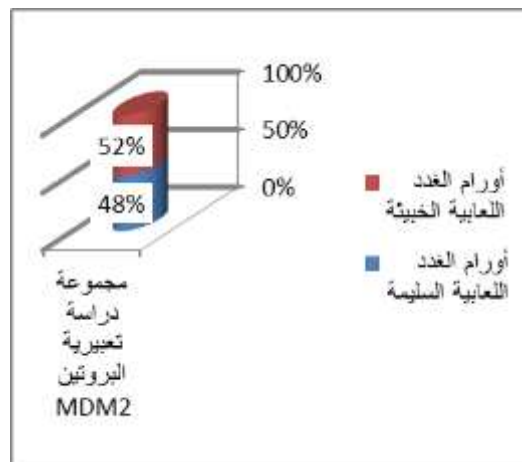
احتوى التحليل الإحصائي على جداول بالإحصاءات الوصفية، وتمت معالجة البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 13.0 عند مستوى دلالة أصغر من 0.05 ومستوى ثقة 95%.

أولاً: المعلومات الإحصائية الوصفية (جدول -3)

الجدول (3): يبين البيانات الإحصائية الوصفية في كل مجموعة وفي

كامل العينة

الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	الورم	فرط تعبيرية البروتين MDM2
27.51	32.95	24	سليم	
34.73	64.61	26	خبيث	



الشكل (2): يبين النسبة المئوية لتوزيع الشرائح النسيجية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الخزعة المدروسة

ثانياً: دراسة تأثير نوع المحضر المدروس في نسبة تعبيرية

البروتين MDM2

نتائج تحليل T student للعينات المستقلة:

يبين الجدول (جدول -4) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائية في متوسط تعبيرية البروتين MDM2 ما بين مجموعة أورام الغدد اللمفاوية السليمة ومجموعة أورام الغدد اللمفاوية الخبيثة ضمن عينة البحث.

وبما إن الفروق الإحصائية تكون لصالح المتوسط الأعلى، نستنتج إن نسبة تعبيرية البروتين MDM2 تكون هي الأعلى في محضرات أورام الغدد اللمفاوية الخبيثة.

C. الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم إحصاء أعداد الخلايا ذات فرط تعبيرية البروتين MDM2 وأعداد الخلايا السلبية في كل خزعة من مجموعة أورام الغدد اللمفاوية السليمة، و في كل خزعة من مجموعة أورام الغدد اللمفاوية الخبيثة، ثم تم حساب النسبة المئوية لفرط تعبيرية البروتين MDM2 من خلال المعادلة التالية :

نسبة الخلايا ذات فرط تعبيرية البروتين MDM2 في كل خزعة = (عدد الخلايا ذات فرط تعبيرية البروتين MDM2 ÷ عدد الخلايا الكلي) × 100

الجدول (4): نتائج تحليل T student للعينات المستقلة

الفروق	مستوى الدلالة	الفرق بين الخطأين المعياريين	الفرق بين المتوسطين	قيمة T	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	نوع الخزعة	تعبيرية البروتين MDM2
توجد فروق دالة	.048	8.82	-31.6	-3.58	5.61	27.5	32.9	24	أورام سليمة	MDM2
					6.81	34.7	64.6	26	أورام خبيثة	

الجدول (5): نتائج تحليل Anova للعينات المستقلة

مستوى الدلالة	توزيع F	المتوسط الحسابي	التابع المستقل	التابع المتغير
.001	12.61	12500.99	نوع الورم (سليم - خبيث)	الملون MDM2

نتائج تحليل Anova للعينات المستقلة:

يبين الجدول (جدول 5) أن قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 (توجد فروق معنوية) وبالتالي هناك ارتباط بين تعبيرية البروتين MDM2 وكون الورم سليم أو خبيث.

نتائج تحليل Levene:

يبين الجدول (جدول -6) أن مستوى الدلالة أقل من 0.05، مما يدل على وجود عدم تجانس ما بين المجموعتين وبالتالي يوجد انحراف كبير أو اختلافات بالتباين ما بين المجموعتين.

الجدول (6): نتائج تحليل Levene

التابع المتغير	نوع الورم	المتوسط	الانحراف المعياري	العدد	توزيع F	df1	df2	مستوى الدلالة
الملون MDM2	سليم	32.9583	27.51241	24	4.1	1	48	.048
	خبيث	64.60	34.72877	26				

المناقشة:

تم إجراء البحث بغرض تقييم التعبير المناعي للبروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية السليمة والخبيثة وذلك اعتماداً على البيولوجيا الجزيئية والتي قمنا بإجرائها مستخدمين الملون المظهر للبروتين MDM2 والذي يتدخل في تسهيل إكمال الخلية لدورة حياتها والهروب من الموت الخلوي المبرمج بالإضافة لدوره في تنظيم حركة الخلايا والحد من انتشارها.

ستتم المناقشة مع أبحاث أخرى قامت بدراسة التعبير المناعي لهذا البروتين في أنواع محددة من أورام الغدد اللعابية الخبيثة ومع دراسات أخرى قامت بدراسته مع أنواع أخرى من البروتينات التي تتدخل في الدورة الخلوية، ومن هنا تأتي أهمية بحثنا بحيث قمنا بدراسة مقارنة بين تعبيرية البروتين MDM2 في أورام الغدد اللعابية السليمة والخبيثة بغض النظر عن نوع الورم ومكان الإصابة الغدية.

في دراستنا، كانت متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (32,9%) في مجموعة الأورام السليمة وهي تُعتبر تعبيرية ضعيفة الشدة، وبذلك نختلف مع دراسة Marques YM حيث كانت تعبيرية البروتين (MDM2) شديدة (فرط التعبير) في جميع الأورام السليمة المدروسة ونعتقد هنا أن سبب الاختلاف يعود إلى مشاركة البروتين (PAKT) مع البروتينات (P53/MDM2/P21) في

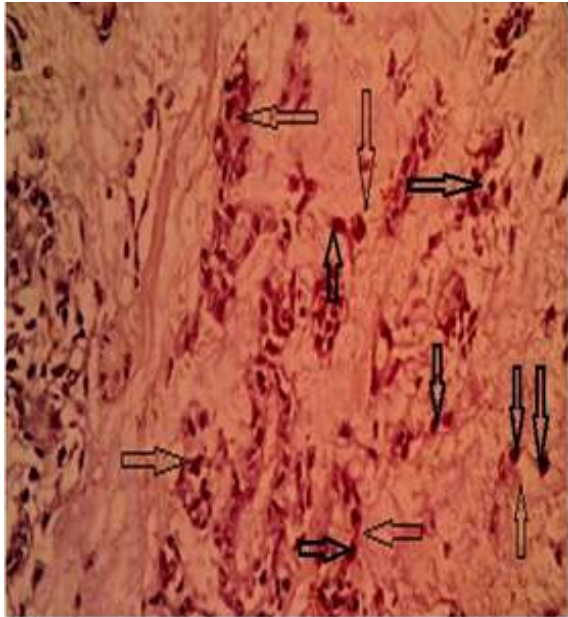
الدراسة السابقة والذي أظهر فرطاً في التعبيرية المناعية تشير بدورها إلى زيادة نقل البروتين (MDM2) إلى النوى الخلوية و بالتالي تعطيل في عمل البروتين (P53).

وجدنا أن متوسط الإيجابية التعبيرية للبروتين MDM2 (64,6%) في مجموعة الأورام الخبيثة وهي تعتبر تعبيرية متوسطة الشدة، وبذلك نختلف مع دراسة الباحث زاهر عبدو حيث كانت تعبيرية البروتين MDM2 (83,2%) ويمكننا أن نعلل الاختلاف لكون عيناته مأخوذة فقط من الغدد اللعابية الصغيرة ومقتصرة على نوع محدد من الأورام، ومع دراسة Schlott وزملائه التي وجدت إيجابية تعبيرية قوية للبروتين (MDM2) في (3) أورام خبيثة فقط من أصل (9) خزعات ونعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى صغر حجم العينة في الدراسة السابقة، ونختلف مع دراسة de Lima Mde D وزملائه حيث كانت تعبيرية البروتين MDM2 قوية و نعتقد أن مشاركة البروتين (PAKT) في الدراسة السابقة و اقتصارها على نوع محدد من الأورام (السرطان الغدي الكيسي) قد يبرر هذا الاختلاف، ونختلف مع دراسة de Araújo VC وزملائه حيث كانت التعبيرية المناعية للبروتين (MDM2) في الأورام الخبيثة شديدة جداً (< 75%) و نعتقد أن مرد الاختلاف يعود إلى اقتصار الدراسة السابقة على الأورام الغدية الخبيثة والتي تصيب الغدد اللعابية الصغيرة.

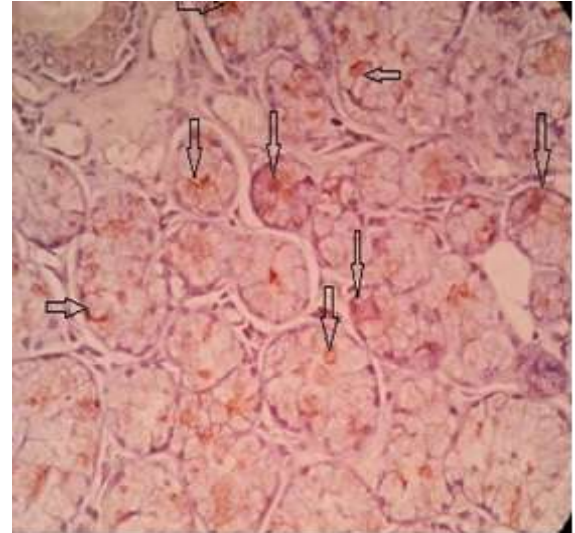
بالنسبة للأورام الخبيثة، نختلف مع دراسة AApril حيث كانت التعبيرية المناعية للبروتين MDM2 بنسبة عالية جداً و نتفق مع دراسة Abd-Elhamid وزميلة من حيث تصنيف التعبيرية المناعية للبروتين MDM2 (متوسطة الشدة) و نختلف معها بالنسبة المئوية و التي كانت (70%) و نعتقد أن اقتصار الدراسة السابقة على نوع محدد من الأورام قد يبرر الاختلاف الحاصل، و نتفق مع دراسة Oga A وزملائه التي وجدت تعبير مناعي متوسط المستوى (>50%) للبروتين (MDM2) في حالتين خبيثتين، وأخيراً نتفق دراسة Essam Gaballah والتي وجدت إيجابية تعبيرية للبروتين Mdm2 بنسبة (44.4%).

الاستنتاجات (Discussion):

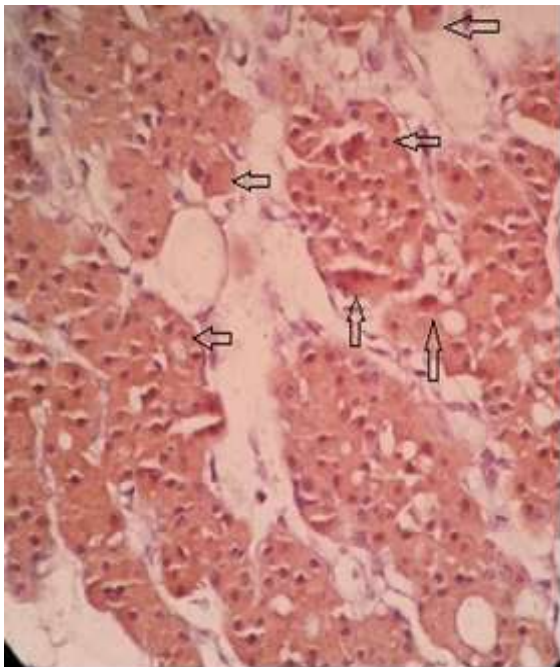
وجود اختلاف في تعبيرية البروتين MDM2 ما بين أورام الغدد اللعابية السليمة وأورام الغدد اللعابية الخبيثة.
 بعض الصور المجهرية النسيجية المنجزة خلال البحث:
 الأشكال (3-4-5-6)



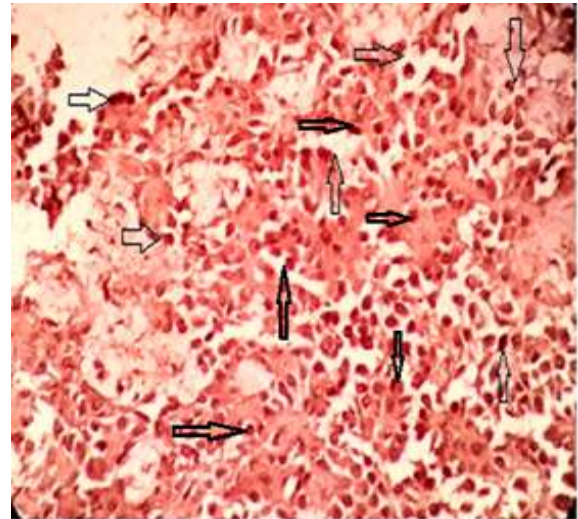
الشكل (5): صورة نسيجية تبين تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 ضمن ورم غدي سليم في الغدة النكفية وبتكبير (40×)



الشكل (3): صورة نسيجية تبين تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال بتكبير (40×)



الشكل (6): صورة نسيجية تظهر تلون نوى الخلايا بالملون MDM2 في ورم غدي سليم متعدد الأشكال في الغدة النكفية وبتكبير (100×)



الشكل (4): صورة نسيجية تبين تلون نوى الخلايا بالملون MDM2. في ورم خبيث ضمن الغدة النكفية و بتكبير (40×)

References:

1. زاهر عبود ، رسالة ماجستير، تحري تعبيرية بعض بروتينات دورة حياة الخلية في السرطان المخاطي المشبه بالبشري في الغدد اللعابية لتحديد تنشؤ و إنذار هذا السرطان، 95-103، 2011.
2. Abd-elhamid, E. S. & Elmalahy, M. H. (2010). Image cytometric analysis of p53 and mdm-2 expression in primary and recurrent mucoepidermoid carcinoma of parotid gland: immunohistochemical study. *Diagnostic pathology*, 5, 72.
3. April A, Kristy W, Christie R-R, Alexander T. P, Felipe N, Zhaocheng Z, Samuel K, Aditi K, Joseph I. H, J. Chad B, Max S. W, Shaomeng W, Jacques E. N. Ablation of Cancer Stem Cells by Therapeutic Inhibition of the MDM2-p53 Interaction in Mucoepidermoid Carcinoma. *Clin Cancer Res* (2019) 25 (5): 1588-1600.
4. De araujo, V., Martins, M., Leite, K., Gomez, R. & De araujo, N. (2000). Immunohistochemical Mdm2 expression in minor salivary gland tumours and its relationship to p53 gene status. *Oral oncology*, 36, 67-69.
5. Deb-Joardar N, Thuret G, Gavet Y, Acquart S, Garraud O, Egelhoffer H, Gain P. Reproducibility of Endothelial Assessment during Corneal Organ Culture: Comparison of a Computer- Assisted Analyzer with Manual Methods. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2062-2067.
6. De lima, M. D. D. M., Marques, Y. M. F. S., De melo alves, S., Freitas, V. M., Soares, F. A., DeE araujo, V. C., Dos santos pinto, D. & Mantesso, A. (2009). MDM2, P53, P21 WAF1 and pAKT protein levels in genesis and behaviour of adenoid cystic carcinoma. *Cancer epidemiology*, 33, 142-146.
7. Dimri, M. & Dimri, G. P. (2017). Senescence, Apoptosis, and Cancer. *The Molecular Basis of Human Cancer*. Springer.
8. Essam ,G. (2020). Field cancerization in salivary tissue: an immunohistochemical study of Mdm2 and Bcl-2 in histologically normal tissue adjacent to salivary tumors. *Delta University Scientific Journal*. Volume 3, Issue 2, September 2020, Page 1-11.
9. Fortunato, O., Boeri, M., Moro, M., Verri, C., Mensah, M., Conte, D., Caleca, L., Roz, L., Pastorino, U. & Sozzi, G. (2014). Mir-660 is downregulated in lung cancer patients and its replacement inhibits lung tumorigenesis by targeting MDM2-p53 interaction. *Cell death & disease*, 5, e1564.
10. Jia, L., Esguerra, R. L., Tang, X., Yin, H., Sakamoto, K., Okada, N. & Takagi, M. (2004). Prognostic value of apoptosis and apoptosis-associated proteins in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Pathology international*, 54, 217-223.
11. Marques, Y. M. F. S., De lima, M. D. D. M., De melo alves, S., Soares, F. A., De araujo V. C., Dos santos pinto, D. & Mantesso, A. (2008). Mdm2, p53, p21 and pAKT protein pathways in benign neoplasms of the salivary gland. *Oral oncology*, 44, 903-908.
12. Oga, A., Uchida, K., Nakao, M., Kawauchi, S., Furuya, T., Chochi Y., Ikemoto, K., Okada, T., Ueyama, Y. & Sasaki, K. (2011). Loss of 6q or 8p23 is associated with the total number of DNA copy number aberrations in adenoid cystic carcinoma. *Oncology reports*, 26, 1393-1398.
13. Patil, S. P., Pacitti, M. F., Gilroy, K. S., Ruggiero, J. C., Griffin, J. D., Butera, J. J., Notarfrancesco, J. M., Tran, S. & Stoddart, J. W. (2015). Identification of antipsychotic drug fluspirilene as a potential p53-MDM2 inhibitor: a combined computational and experimental study. *Journal of computer-aided molecular design*, 29, 155-163.
14. Roijer, E Nordkvist, A., Strom, A.-K., Ryd, W., Behrendt, M., Bullerdiek, J., Mark, J. & Stenman, G. (2002). Translocation, deletion/amplification, and expression of HMGIC and MDM2 in a carcinoma ex pleomorphic adenoma. *The American journal of pathology*, 160, 433-44.
15. Schlott, T., Nagel, H., Laskawi, R., Eiffert, H. & Droese, M. (2001). Genetic analysis of the human oncoprotein MDM2 in benign and malignant tumors of the salivary gland. *Pathobiology*, 69, 67-76.
16. Sun SY, Crago A. (2023). MDM2 Implications for Potential Molecular Pathogenic Therapies of Soft-Tissue Tumors. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(11), 3638;

<https://doi.org/10.3390/jcm12113638>.

17. Yang-hartwich, Y., Soteras, M., Lin, Z., Holmberg, J., Sumi, N., Craveiro, V., Liang, M., Romanoff, E., Bingham, J. & Garofalo, F. (2015). p53 protein aggregation promotes platinum resistance in ovarian cancer. *Oncogene*, 34, 3605-3616.

