بررسی بیان TGF-β در ژانت سل گرانولومای فکین و ژانت سل تومور استخوان

نصرالله ساغروانیان[۲و۱]، امیرحسین جعفریان[۳]، نرگس قاضی[۴و۱]*، معین مزینی[۵]
[۱]مرکز تحقیقات بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲]دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]دانشیار گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴]استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵]دندانپزشک، دانشکده دنداپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تاریخ ارائه مقاله: ۹۶/۱۰/۶ – تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۲۴

Expression of Transforming Growth Factor Beta in Giant-cell Granuloma of Jaws and Giant-cell Tumor of Bone

Nasrollah Saghravanian[1,2], Amir hossein Jafarian[3], Narges Ghazi[1,4*], Moein Mozayeni[5]
[1]Oral and Maxillofacial Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2]Associate Professor, Department Of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3]Associate Professor, Department Of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Assistant Professor, Department Of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5]Dentist, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Received: 27 December 2017; Accepted: 14 May 2018

Background and Objectives: Peripheral and central giant-cell granulomas (PGCGs and CGCGs) and giant-cell tumor (GCT) of bone have similar histopathological features with different biological behavior. The aim of this study was to evaluate the expression of transforming growth factor beta (TGF-β) in these lesions by the help of immunohistochemistry.
Materials and Methods: In this study, 15 PGCGs, 15 CGCGs, and 10 GCTs were evaluated. The TGF-β immunoreactivity was assessed in mononuclear cells (MC) and multinucleated giant cells (MGC) of the studied groups. Data analysis was performed using Kruskal-Wallis and Dunn's tests.
Results: There was a significant difference between three studied groups regarding both MCs and MGCs. The highest mean of TGF-β immunostaining was observed in GCTs and the lowest in PGCGs. In pairwise comparison of the studied groups, a significant difference was observed between PGCGs and GCTs considering both MCs and MGCs. Additionally, a significant deference was reported only in MCs between CGCGs and GCTs.
Conclusion: The results may explain the different biological behavior and pathogenesis of these lesions despite the similarity of histopathologic features.
Keywords: Giant-cell granuloma, Immunohistochemistry, Transforming growth factor beta
***Corresponding Author: ghazin@mums.ac.ir**
J Mash Dent Sch 2018; 42(3): 221-8.

چکیده

مقدمه: ژانت سل گرانولومای محیطی(PGCG)، ژانت سل گرانولومای مرکزی (CGCG) فکین و ژانت سل تومور (GCT) استخوان ضایعاتی با نمای هیستوپاتولوژی مشابه ولی رفتار بیولوژیک متفاوت می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان بیان TGF-β در این ضایعات به روش ایمنوهیستوشیمی بود.

مواد و روشها: در مطالعه حاضر، ۱۵ نمونه PGCG، ۱۵ نمونه CGCG و ۱۰ نمونه GCT بررسی شد. ایمنوراکتیویتی TGF-β در سلولهای تک هسته‌ای (MC) و چند هسته‌ای (MGC) گروههای مورد مطالعه ارزیابی گردید. آزمونهای Kruskal-Wallis و تست تعقیبی Dunn، برای مقایسه میزان بیان TGF-β در گروههای مورد مطالعه استفاده شد.

یافته ها: بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معناداری هم در مورد سلولهای چندهسته‌ای و هم تک‌هسته‌ای مشاهده شد. بیشترین میانگین رنگ‌پذیری TGF-β مربوط به GCT و کمترین مربوط به PGCG بود. در مقایسه دو به دو گروهها، بین گروه PGCG و GCT هم

---

* مولف مسؤول، نشانی: مشهد، دانشکده دندانپزشکی، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت. تلفن: ۸۸۲۹۵۱۱-۰۵۱۳
E-mail: ghazin@mums.ac.ir

برای سلولهای چندهسته ای و هم تک هسته ای ارتباط معنادار مشاهده گردید، در حالیکه بین گروههای CGCG و GCT فقط در مورد سلولهای تک هسته ای ارتباط معنادار گزارش شد.

نتیجه گیری: **یافته های این مطالعه می‌تواند نشان دهنده رفتار بیولوژیک و پاتوژنز متفاوت ضایعات مورد مطالعه باشد.**

کلمات کلیدی: **ژانت سل گرانولوما، ایمنوهیستوشیمی، TGF-β .**

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۷ دوره ۴۲ / شماره ۳ : ۸-۲۲۱ .

مقدمه

ژانت سل گرانولومای محیطی peripheral giant cell granuloma, PGCG) **ضایعه شبه تومور نسبتاً شایع حفره دهان است که منشاء آن از لیگامان پریودنتال یا موکوپریوستئوم ریج آلوئولار می‌باشد. احتمالاً این ضایعه نئوپلاسم حقیقی نیست بلکه نوعی ضایعه واکنشی است که در اثر تروما یا تحریک موضعی پدید می‌آید.[۱،۲] بروز بیشتر آن در زنان ممکن است تحت تاثیر هورمونهای جنسی زنان باشد.[۳] ژانت سل گرانولومای مرکزی** central giant cell granuloma, CGCG) **یک ضایعه داخل استخوانی پرولیفراتیو غیرنئوپلاستیک است که منحصربه ماگزیلا و مندیبل بوده و اتیولوژی آن هنوز موضوع بحث است. این ضایعه با طیف گسترده‌ای از تظاهرات از رشد بدون علامت و آهسته تا جابجایی دندان، تحلیل استخوان و عود مجدد تشخیص داده می‌شود. خوردگی استخوان و عود به ندرت در PGCG مشاهده می‌شود، در حالیکه CGCG دارای میزان رشد و عود بالاتر بوده و باعث تحلیل استخوان و پرفوریشن کورتکس می‌گردد که نشان‌دهنده رفتار تهاجمی‌تر آن نسبت به نوع محیطی می باشد.[۱و٤] این دو ضایعه با رفتار بالینی متفاوت، دارای ویژگیهای هیستوپاتولوژیک مشابه هستند که توسط حضور تعداد فراوان سلولهای استرومای تک‌هسته‌ای** (mononucleated cell/MC) **همراه با تعداد زیادی سلول ژانت چند هسته‌ای** (multinucleated giant cell, MGC) **و استرومای پر از عروق تشخیص داده می‌شوند.[۵]**

ژانت سل تومور استخوان (giant cell tumor, GCT) **جزو تومورهای خوش‌خیم با رفتار موضعی مهاجم می‌باشد که منشاء آن از سلولهای مزانشیم تمایز نیافته مغز استخوان بوده و ٦ درصد تمام تومورهای اولیه استخوان را تشکیل می‌دهد و یک فرایند نئوپلاستیکی واقعی است.[٦] میزان عود موضعی آن ٦٢-۸ درصد بعد از اولین جراحی بوده و بیش از ۵ درصد بیماران مبتلا به متاستاز ریوی هستند. علاوه بر رشد سریع، تخریب استئولیتیک شدید به عنوان یکی از ویژگیهای کلیدی این تومور مطرح است. همچنین به عنوان یک ضایعه با پتانسیل تبدیل به بدخیمی نیز در نظر گرفته می‌شود که گاهی به سارکومای آندیفرانسیه تبدیل می‌گردد.[۷] این موضوع که آیا CGCG و GCT دو ماهیت جداگانه هستند و یا یک پروسه پاتولوژیک واحد می‌باشند هنوز مورد بحث است.[۸]**

GCT نیز توسط سلولهای ژانت چندهسته‌ای (MGC) **شبه‌استئوکلاست و پرکورسورهای آنها و سلولهای استرومایی مونونوکلوئر** (MC) **تشخیص داده می‌شود. MCها مدیاتور کلیدی برای فعالسازی استئوکلاستها هستند و به عنوان تنها جمعیت پرولیفره شونده و جزو نئوپلاستیک این تومور در نظر گرفته می شوند.[۹-۱۱]**

TGF-β یک مولکول پروتئینی با وزن مولکولی ۲۵ کیلودالتون و شامل ۳۹۰ اسید آمینه است و توسط

پلاکتها، لنفوسیتهای T، سلولهای اندوتلیال و ماکروفاژها تولید می‌شود و دارای ۳ ایزوفرم (۳، ۲، ۱ TGF-β) می‌باشد.[۱۲و٤] TGF-β1 به عنوان یک سایتوکاین چند عملکردی دارای طیف وسیعی از عملکرد شامل افزایش پرولیفراسیون سلولی، از دست رفتن پاسخ آپوپتوتیک و آنژیوژنز بوده و سبب پیشرفت تومور می‌شود.[۳٦] همچنین به عنوان یک فاکتور مهم در تحلیل استخوان و فعالسازی استئوکلاستها و فرآیند استئوکلاستوژنز در ریز محیط استخوان- تومور مطرح می‌باشد.[۱۲]

هدف از مطالعه حاضر، بررسی میزان بیان TGF-β در سلولهای MGC وMC در ضایعات ژانت سلی با رفتار بیولوژیک متفاوت بود.

مواد و روشها

در مطالعه حاضر، تعداد ٤۰ نمونه بیوپسی شامل ۱۵ نمونه PGCG، ۱۵ نمونه CGCG فکین و ۱۰ نمونه GCT استخوان از آرشیو بخش آسیب‌شناسی دانشکده دندانپزشکی مشهد و بیمارستان قائم(عج) انتخاب شدند. همچنین اطلاعات بالینی بیماران شامل سن و جنس استخراج گردید. بلوکهای پارافینی نمونه‌های مورد مطالعه در این تحقیق پس از بازبینی توسط پاتولوژیست طرح و نشانه‌گذاری کانون مناسب در لام از آرشیو گرفته شد. این بلوکها دارای بیشترین حجم بافتی و مناسب جهت انجام تکنیکهای ایمونوهیستوشیمی بودند. نمونه‌های کنترل مثبت شامل بافت طبیعی جفت انسان (سن‌سی‌شیو تروفوبلاست) برای TGF-β بود و نمونه‌های کنترل منفی شامل نمونه‌های مورد مطالعه بودند که آنتی‌بادی اولیه در طی کار روی آنها استفاده نگردید. سپس از هر بلوک پارافینی برش ٤ میکرونی جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی آنتی‌بادی منوکلونال موش بر ضد TGF-β (NCL-TGFB, clone TGFB 17, Novocastra Laboratories, Newcastle, UK, dilution 1:40) طبق دستورالعمل کارخانه سازنده مورد استفاده قرار گرفت. کیت رنگ‌آمیزی مورد استفاده در مطالعه حاضر Novo Link Polymer detection system بود. اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده توسط پاتولوژیستهای طرح بدون آگاهی از نوع ضایعه، توسط میکروسکوپ نوری تحت مطالعه قرار گرفت و بوسیله مقایسه با نمونه شاهد مثبت از صحت رنگ‌آمیزی اطمینان حاصل گشت. سلولهایMGC وMC با رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی مثبت در نظر گرفته شد. ایمونوراکتیویتی سلولهای مذکور در بافتهای مورد بررسی پس از ارزیابی ۱۰۰ سلول با درشت‌نمایی ٤۰۰ × در ۵ فیلد میکروسکوپی در hot spot (بیشترین محل تراکم سلولها) توسط میکروسکوپ نوری بررسی شد و سلولها با رنگ‌پذیری مثبت به صورت زیر ثبت گردید.[۱٤]

(-) هیچ یک از سلولها رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی را نشان ندادند.

(+۱) درصد سلولهای رنگ‌گرفته کمتر از ۲۵ درصد بود.

(+۲) درصد سلولهای رنگ‌گرفته بین ۲۵ تا۵۰ درصد بود.

(+۳) درصد سلولهای رنگ گرفته بیشتر از ۵۰ درصد بود. که (-) و (+۱) به عنوان رنگ پذیری ضعیف، (+۲) رنگ پذیری متوسط و (+۳) رنگ پذیری شدید در نظر گرفته شدند.

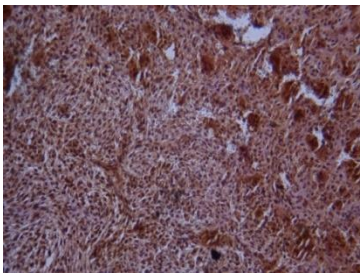
جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS16 استفاده شد. ابتدا نرمال بودن داده‌ها مورد سنجش قرار گرفت سپس آزمونهای Kruskal-Wallis و تست تعقیبی Dunn، برای مقایسه میزان بروز TGF-β در گروههای مورد مطالعه استفاده شد.

یافته ها

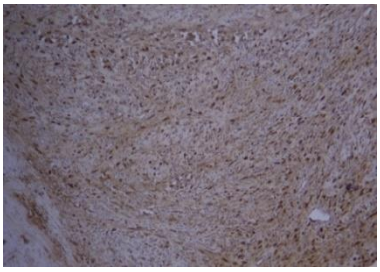
در این مطالعه، تعداد ٤٠ بیمار (١٥ نمونه PGCG، ١٥ نمونه CGCG و١٠ نمونه GCT) شامل ١٨ زن (٤٥ درصد) و ٢٢ مرد (٥٥ درصد) با میانگین سنی ١٠/٤١±٤٧/٧٧ سال و دامنه سنی ٢٠ تا ٦٤ سال از نظر درصد رنگ‌پذیری توسط مارکر TGF-β مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع جنس در گروههای مورد مطالعه همگن بود.(P=٠/٩٣٥) همانگونه که در جدول ١ نشان داده شده است در بررسی بیان T6F-B در سلولهای MGC M6C، گروههای CGCG و GCT بیشتر نمونه‌ها بیش از ٥٠ درصد رنگ‌پذیری (٢+) را نشان دادند، در حالیکه در گروه PGCG نمونه‌ها تقریباً با تعداد مساوی رنگ‌پذیری ١+، ٢+ و ٣+ را نشان دادند. برای هیچ یک از نمونه‌های گروه GCT رنگ پذیری ٠ و ١+ گزارش نشد. در مجموع از نظر درصد رنگ‌پذیری بین سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده گردید.(p=٠/٠١٠) (تصاویر١ تا ٣).

جدول ١. توزیع فراوانی میزان بیان TGF-β در سلولهایMGC در بین گروههای مورد مطالعه

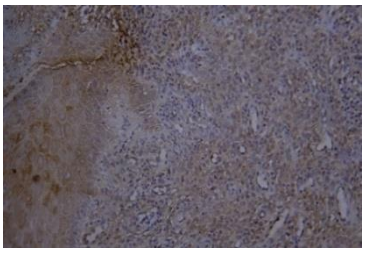
			میزان رنگ پذیری سلولهای MGC				کل	میانگین رتبه‌ای
			٠(٠/٠)	١+	٢+	٣+		
گروه	PGCG	تعداد (درصد)	١(٦/٧)	٥(٣٣/٣)	٤(٢٦/٧)	٥(٣٣/٣)	١٥(١٠٠/٠)	١٤/٥٧
	CGCG	تعداد (درصد)	٠(٠/٠)	٢(١٣/٣)	٣(٢٠)	١٠(٦٦/٧)	١٥(١٠٠/٠)	٢٢/١٧
	GCT	تعداد (درصد)	٠(٠/٠)	٠(٠/٠)	١(١٠)	٩(٩٠)	١٠(١٠٠/٠)	٢٦/٩٠
	کل	تعداد (درصد)	١(٢/٥)	٧(١٧/٥)	٨(٢٠)	٢٤(٦٠)	٤٠(١٠٠/٠)	
نتیجه آزمون کروسکال والیس					P=٠/٠١٠		x^2=٩/٢٩	



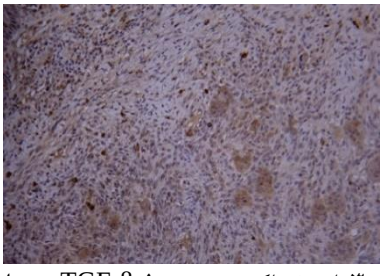
تصویر **a**١. ایمونوراکتیویتی شدید TGF-β در سلولهای MC و MGC ژانت سل تومور استخوان (200×)



تصویر**b**١. ایمونوراکتیویتی ضعیف TGF-β در سلولهای MC و MGC ژانت سل گرانولومای محیطی (200×)



تصویر ٢. ایمونوراکتیویتی شدید TGF-β در سلولهای MC ژانت سل تومور استخوان (100×)



تصویر ٣. ایمونوراکتیویتی متوسط TGF-β در سلولهای MC و MGC ژانت سل گرانولومای مرکزی (200×)

در مقایسه دو به دو گروهها با استفاده از آزمون تعقیبی Dunn، مشاهده گردید در سلولهای چند هسته ای بین گروههای GCT و PGCG (P=0.010) تفاوت معنی‌داری وجود داشت، در حالیکه بین دو گروه PGCG و CGCG (P=۰/۱۲۸) و همچنین بین گروههای CGCG و GCT (P=۰/۷۷٦) تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

همانگونه که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد در بررسی بیان TGF-β در سلولهای MGC، در گروه PGCG بیشتر نمونه‌ها رنگ‌پذیری ۱+، در گروه CGCG بیشتر نمونه‌ها رنگ‌پذیری ۱+ و ۲+ و در گروه GCT بیشتر موارد رنگ‌پذیری ۳+ را نشان دادند. در مجموع از نظر درصد رنگ‌پذیری بین سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده گردید (p<۰/۰۰۱) (تصاویر ۱ تا ۳).

جدول ۲. توزیع فراوانی میزان بیان TGF-β در سلولهای MC در بین گروههای مورد مطالعه

		میزان رنگ پذیری سلولهای MC				کل	میانگین رتبه ای
		۰(۰/۰)	۱+	۲+	۳+		
گروه	PGCG تعداد (درصد)	۳(۲۰)	۸(۵۳/۳)	۲(۱۳/۳)	۲(۱۳/۳)	۱۵(۱۰۰)	۱٤/۷۳
	CGCG تعداد (درصد)	۲(۱۳/۳)	۵(۳۳/۳)	٦(٤۰)	۲(۱۳/۳)	۱۵(۱۰۰)	۱۸/٤۰
	GCT تعداد (درصد)	۰(۰/۰)	۰(۰/۰)	۲(۲۰)	۸(۸۰)	۱۰(۱۰۰)	۳۲/۳۰
	کل تعداد (درصد)	۵(۱۲/۵)	۱۳(۳۲/۵)	۱۰(۲۵)	۱۲(۳۰)	٤۰(۱۰۰)	
نتیجه آزمون کروسکال والیس						p<۰/۰۰۱	x^2 =۱۵/۵٤

در مقایسه دو به دوی گروهها با استفاده از آزمون تعقیبی Dunn، مشاهده گردید در سلولهای تک‌هسته ای بین گروههای GCT و PGCG (p<۰/۰۰۱) و همچنین بین گروههای CGCG و GCT (P=0.007) تفاوت معنی‌داری وجود داشت، در حالیکه بین دو گروه PGCG و CGCG تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. (P=۱/۰۰)

بحث

ضایعات مورد مطالعه با وجود ویژگیهای هیستوپاتولوژیک مشابه، دارای رفتار بالینی متفاوت می‌باشند. CGCG نسبت به PGCG دارای رفتار تهاجمی‌تر می‌باشد و باعث تحلیل استخوان و پرفوریشن کورتکس می‌گردد.[۱و٤] GCT استخوان دارای رفتار تهاجمی بوده و رشد سریع، تخریب استئولیتیک شدید، عود بالا، احتمال متاستاز ریوی و تبدیل به بدخیمی از خصوصیات این تومور می‌باشد.[٦] این موضوع که آیا CGCG و GCT دو ماهیت جداگانه هستند و یا یک پروسه پاتولوژیک واحد می‌باشند هنوز مورد بحث است.[۸] حضور سلولهای MGC و MC از خصوصیات هیستوپاتولوژیک این ضایعات ژانت‌سلی می‌باشد.[٤] پیشنهاد شده است که سلولهای MC بیشتر از سلولهای MGC مسئول فعالیت بیولوژیک پرولیفراتیو در ضایعات حاوی سلول ژانت می‌باشند.[۱٤] این سلولها تشکیل سلولهای ژانت و تمایز استئوکلاستها را تحریک کرده و به دنبال آن باعث تحلیل استخوان می شوند.[۱۱-۹]

TGF-β یک سایتوکاین چند عملکردی بوده که نقش مهمی در رشد جنین و هموستاز بافت ایفا می‌کند.[۱۳] این فاکتور از طریق افزایش پرولیفراسیون سلولی، از دست رفتن پاسخ آپوپتوتیک و آنژیوژنز سبب پیشرفت تومور شده و با القا فرآیند انتقال از اپی تلیوم به مزانشیم نقش مهمی در پیشرفت و متاستاز سرطان ایفا می‌کند.[۱۵،۱٤]

علاوه بر عملکردهای اشاره شده و نقش شناخته شده آن به عنوان یک محرک تکثیر فیبروبلاست، TGF-β در متابولیسم سلولی استخوان نیز نقش دارد.[٤] TGF-β یک فاکتور مهم در ریمادلینگ استخوان بوده که در ریز محیط استخوان–تومور وجود داشته و از تمایز نهایی استئوبلاستها و مینرالیزاسیون جلوگیری کرده و در تحلیل استخوان و فعالسازی استئوکلاستها دخالت دارد.[۱۲] همچنین باعث پیشرفت کاتابولیسم استخوان از طریق ترشح RANKL و افزایش بقای استئوکلاستها می‌شود.[۱٤] لذا این فاکتور دارای نقش استئوکلاستوژنز بوده، که این ویژگی ناشی از تأثیرات متفاوت آن بر روی سلولهای استرومای مغز استخوان و اثرات مستقیم آن بر روی سلولهای پیش ساز استئوکلاستیک می باشد. نتایج مطالعه Yan و همکاران[۱٦] بر روی مدل موشی نشان داد که TGF-β به طور مستقیم تمایز استئوکلاستیکی را تحریک می‌کند.

این سایتوکین می‌تواند تولید سنسورهای ریزمحیطی و مدولاتورها از جمله دیگر سایتوکینها، اجزای ماتریکس خارج سلولی و گیرنده‌های سطح سلولی را تنظیم کند. نشان داده شده است مکانیسم درگیر در فعال‌سازی TGF-β برای بقاء تومور در ریز محیط استئولیتیک تومورهای استخوانی حیاتی است.[۱۳] Quan و همکاران[۱۷] گزارش کردند که TGF-β دارای نقش موثری در فرایند تحلیل استخوان بوده که باعث میزان بقای بالاتر استئوکلاستها و افزایش ظرفیت MMP-9 در تحلیل استخوان می‌گردد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری هم در مورد سلولهای MGC و هم MC از نظر میزان بروز نشانگر وجود دارد. این یافته‌ها می‌تواند نشان‌دهنده پاتوژنز و رفتار بیولوژیک متفاوت ضایعات مورد مطالعه باشد؛ به طوری که GCT با بالاترین رفتار تهاجمی، بیشترین میزان بیان و PGCG با کمترین رفتار تهاجمی پایینترین میزان بیان را نشان داد.

در مقایسه دو به دو گروهها، بین گروه PGCG و GCT هم برای سلولهای MGC و هم MC ارتباط معنادار بوده که می‌تواند علاوه بر رفتار بیولوژیک متفاوت احتمالا پاتوژنز متفاوت این ضایعات را نشان دهد. اما بین گروههای CGCG و GCT فقط در مورد سلولهای MC ارتباط معنادار بود که شباهت بیشتر این ضایعات به یکدیگر نسبت به نوع محیطی که ضایعه‌ای راکتیو می باشد را آشکار می‌سازد. همچنین تفاوت معنادار در MC در CGCG و GCT احتمالا حاکی از نقش مهمتر این سلولها در پاتوژنز و ایجاد رفتار بیولوژیک متفاوت در این ضایعات می باشد.

در یک مطالعه، سطوح بالای RANK-L، M-CSF و TGF-β با افزایش رشد استئوکلاست از سلولهای پیش استئوکلاست/ مونوسیتها همراه بود. در این مطالعه بیان شد TGF-β بر روی پیش سازاستئوکلاستها عمل کرده و محرک تمایز این سلولها به استئوکلاستها می‌باشد.[٤]

در مطالعه Franchi و همکاران[۱۸] فقدان بروز TGF-β در سطح پروتئین در ژانت سل تومور استخوان گزارش

شد . لازم به ذکر است در این مطالعه با روش RT-PCR بیان این ژن در ژانت سل تومور نشان داده شد.

Zheng و همکاران[۲۰] نیز بیان ژن TGF-β1 را در GCT استخوان گزارش نمودند.[۱۹] نشان داده شده است که این ژن نقش مهمی در پیشرفت تومور و استئولیز ژانت سل تومور از طریق Smad3 ایفا می‌کند.[۲۰] Li و همکاران[۱۳] بیان بالای TGF-β را در GCT استخوان گزارش نمودند. این محققان پیشنهاد کردند بیان بالای TGF-β می‌تواند القاکننده پرولیفراسیون سلولی تومور و آنژیوژنزباشد.[۱۳] نتایج مطالعه Wang و همکاران[۹] بیانگر نقش تنظیمی TGF-β در بیانPAR-1، بوده که باعث رشد تومور، آنژیوژنز و تمایز استئوکلاست در GCT استخوان می‌گردد.

همسو با مطالعه حاضر، de Matos و همکاران[۱۴] کاهش بیان TGF-β در GCG در مقایسه با CGCG گزارش کردند که نشان‌دهنده کاهش میزان تحلیل استخوان در نوع محیطی است. در این مطالعه پیشنهاد شد ارتباط مثبت معنادار بین بیان TGF-β باCGCG، جهت فرآیند استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان حائز اهمیت می باشد.

نتیجه گیری

به طور کلی بین گروههای مورد مطالعه از لحاظ بیان TGF-β هم در سلولهای MC و هم MGC اختلاف معناداری مشاهده شد به طوری که میانگین بیشترین میزان بیان در GCT و کمترین بیان در PGCG مشاهده شد. در مطالعه حاضر بین گروه PGCG و GCT هم برای سلولهای چندهسته‌ای و هم تک هسته‌ای ارتباط معنادار مشاهده شد که می‌تواند علاوه بر رفتار بیولوژیک متفاوت احتمالا پاتوژنز متفاوت این ضایعات را نشان دهد. اما بین گروههای CGCG و GCT فقط در مورد سلولهای تک‌هسته ای ارتباط معنادار گزارش شد که شباهت بیشتر این ضایعات به یکدیگر نسبت به نوع محیطی (ضایعه‌ای راکتیو)، را آشکار می‌سازد. همچنین این یافته احتمالا حاکی از نقش مهمتر سلولهای تک هسته‌ای در پاتوژنز و ایجاد رفتار بیولوژیک متفاوت در این دو ضایعه می باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به جهت تصویب و حمایت این طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Khiavi MM, Aghbali AA, Halimi M, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Immunohistochemical expression of Src protein in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17(3):358-62.
2. Neville BW, Damm DD, Chi AC, Allen CA. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences; 2015. P. 485.
3. Motaghi A, Aminzadeh A. Peripheral giant cell granuloma in a 10-year-old boy: a case report. J Isfahan Dent Sch 2013; 8(7):706-11. (Persian)
4. de Matos FR, de Moraes M, Nonaka CF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Immunoexpression of TNF-alpha and TGF-beta in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. J Oral Pathol Med 2012; 41(2): 194-9.

5. Zargaran M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Nasr Isfahani M, Hashemi A. A comparative study of cathepsin d expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaws by immunohistochemistry technique. J Dent (Shiraz) 2016; 17(2):98-104.

6. Park SR, Chung SM, Lim JY, Choi EC. Giant cell tumor of the mandible. Clin Exp Otorhinolaryngol 2012; 5(1):49-52.

7. Miller IJ, Blank A, Yin SM, Mc Nickle A, Gray R, Gitelis S. A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases. Diagn Pathol 2010; 22(5):62.

8. Aragão Mdo S, Piva MR, Nonaka CF, Freitas Rde A, de Souza LB, Pinto LP. Central giant cell granuloma of the jaws and giant cell tumor of long bones: An immunohistochemical comparative study. J Appl Oral Sci 2007; 15(4):310-6.

9. Wang T, Jiao J, Zhang H, Zhou W, Li Z, Han S, et al. TGF-beta induced PAR-1 expression promotes tumor progression and osteoclast differentiation in giant cell tumor of bone. Int J Cancer 2017; 141(8):1630-42.

10. Nishimura M, Yuasa K, Mori K, Miyamoto N, Ito M, Tsurudome M, et al. Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact. J Orthop Res 2005; 23(5):979-87.

11. Wang T, Yin H, Wang J, Li Z, Wei H, Liu Z, et al. MicroRNA-106b inhibits osteoclastogenesis and osteolysis by targeting RANKL in giant cell tumor of bone. Oncotarget 2015; 6(22):18980-96.

12. Butler MG, Dahir GA, Schwartz HS. Molecular analysis of transforming growth factor beta in giant cell tumor of bone. Cancer Genet Cytogenet 1993; 66(2):108-12.

13. Li B, Qian M, Cao H, Jia Q, Wu Z, Yang X, et al. TGF-beta2-induced ANGPTL4 expression promotes tumor progression and osteoclast differentiation in giant cell tumor of bone. Oncotarget 2017; 8(33):54966-77.

14. Principe DR, Doll JA, Bauer J, Jung B, Munshi HG, Bartholin L, et al. TGF-beta: duality of function between tumor prevention and carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2014; 106(2):369.

15. Richter P, Umbreit C, Franz M, Berndt A, Grimm S, Uecker A, et al. EGF/TGFbeta1 co-stimulation of oral squamous cell carcinoma cells causes an epithelial-mesenchymal transition cell phenotype expressing laminin 332. J Oral Pathol Med 2011; 40(1):46-54.

16. Yan T, Riggs BL, Boyle WJ, Khosla S. Regulation of osteoclastogenesis and RANK expression by TGF-beta1. J Cell Biochem 2001; 83(2):320-5.

17. Quan J, Elhousiny M, Johnson NW, Gao J. Transforming growth factor-β1 treatment of oral cancer induces epithelial-mesenchymal transition and promotes bone invasion via enhanced activity of osteoclasts. Clin Exp Metastasis 2013; 30(5):659-70.

18. Franchi A, Benvenuti S, Masi L, Malentacchi C, Arganini L, Brandi ML, et al. TGF-beta isoform and receptor expression in giant cell tumor and giant cell lesions of bone. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2001; 9(2):170-5.

19. Zheng MH, Fan Y, Wysocki SJ, Lau AT, Robertson T, Beilharz M, et al. Gene expression of transforming growth factor-beta 1 and its type II receptor in giant cell tumors of bone. Possible involvement in osteoclast-like cell migration. Am J Pathol 1994; 145(5):1095-104.

20. Lou Z, Yang Y, Ren T, Tang S, Peng X, Lu Q, et al. Smad3 is the key to transforming growth factor-beta1-induced osteoclast differentiation in giant cell tumor of bone. Med Oncol 2013; 30(3):606.