

بررسی رنگ پذیری مارک‌های ای-کاده‌رین آلفا-کتنین در فولیکول دندان و آملوبلاستوما

دکتر آزاده اندیشه تدبیر^{۱*}، دکتر سودابه سرگلزایی^۲، دکتر محمد مشرف^۳، دکتر فاطمه مشهدی عباس^۲

چکیده

سابقه و هدف: آملوبلاستوما شایع‌ترین تومور ادنتوژنیک اپی‌تلیالی است که دارای رشد آهسته و تهاجم موضعی می‌باشد و می‌تواند باعث تخریب استخوان فلک شود. علت این رفتار مهاجم آملوبلاستوما هنوز به درستی مشخص نیست. به منظور تعیین نقش احتمالی اتصالات سلولی در تهاجم موضعی آملوبلاستوما، بروز دو مارکر ای-کاده‌رین و آلفا-کتنین در فولیکول دندان و آملوبلاستوما بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: این تحقیق از نوع توصیفی بوده و بر روی ۱۰ مورد فولیکول دندان و ۳۳ مورد آملوبلاستوما (۲۰ مورد معمولی، ۵ مورد عود کننده و ۸ مورد بدخیم) صورت گرفت. مطالعه با استفاده از تکنیک Streptavidin-Biotin Immunohistochemistry انجام شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری دقیق فیشر و من ویتنی با سطح معنی داری $P=0/05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: بروز هر دو مارکر در صد درصد فولیکول‌های دندانی دیده شد. در آملوبلاستوما، بروز ای-کاده‌رین و آلفا-کتنین به ترتیب در ۶۷/۷ درصد و ۶۹/۷ درصد موارد مثبت شد. میزان رنگ‌پذیری در نمونه‌های آملوبلاستوما نسبت به فولیکول دندان کم‌تر بود. میزان بروز هر دو مارکر در آملوبلاستوما عود کننده و بدخیم نسبت به آملوبلاستوما معمولی کم‌تر دیده شد اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: وضعیت و میزان رنگ‌پذیری این دو مارکر در آملوبلاستوما نسبت به فولیکول دندان متفاوت می‌باشد و کاهش بروز این دو مارکر تا حدی توجیه‌کننده رفتار تهاجمی‌تر آملوبلاستوما است. با توجه به محدود بودن تعداد نمونه‌ها، برای نتیجه‌گیری قطعی در مورد آملوبلاستوما عود کننده و بدخیم، مطالعات بعدی با تعداد نمونه‌های بیش‌تر پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: آملوبلاستوما، ای-کاده‌رین، آلفا-کتنین، ایمونوهیستوشیمی

مقدمه

درگیر کردن ساختمان‌های حیاتی از بین بردن، به ندرت یک آملوبلاستوما، رفتار بدخیم واضح همراه با متاستاز از خود نشان می‌دهد که احتمالاً در کم‌تر از ۱٪ کل انواع آملوبلاستوما رخ می‌دهد (۱).

از طرف دیگر آملوبلاستوما خوش‌خیم موضعاً مهاجم بوده

آملوبلاستوما شایع‌ترین تومور ادنتوژنیک اپی‌تلیالی با اهمیت بالینی است و فراوانی آن برابر فراوانی همه تومورهای ادنتوژنیک دیگر به جز ادنتوما می‌باشد (۲و۱).

آملوبلاستوما دارای رشد آهسته و تهاجم موضعی است که ممکن است بیمار را به وسیله انتشار پیش‌رونده و

۱. نویسنده مسؤول: استادیار، گروه آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، آدرس برای مکاتبات: شیراز، خیابان قصردشت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت. تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۳۱۹۳-۴. دورنما: ۰۷۱۱-۶۲۷۰۳۲۵.

پست الکترونیک: andisheh@sums.ac.ir

۲. استادیار، گروه آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. دانشیار، گروه آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می باشد (۱۲ و ۱۱).

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۹ توسط Kumamoto و همکارانش انجام شد بروز ای-کاده‌رین و آلفا-کتنین در تومورهای اپی تلیالی ادنتوژنیک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بروز هر دو مارکر در تمام انواع آملوبلاستوما مشاهده شد، اما بروز آن‌ها در انواع مختلف هیستولوژیک آملوبلاستوما تفاوت قابل توجهی نداشت و در یک مورد از آملوبلاستوما بدخیم کاهش بروز این دوماکر دیده شد (۱۳). در مطالعه ای دیگر که توسط Zhong و همکارانش صورت گرفت نشان داده شد که میزان بروز ای-کاده‌رین در انواع عود کننده و بدخیم در مقایسه با آملوبلاستوما معمولی کم تر است و بیان شد که رفتار بیولوژیک آملوبلاستوما با از دست رفتن یا کاهش بروز ای-کاده‌رین مرتبط می باشد (۱۴). Kumamoto و همکارانش در مطالعه ای دیگر نشان دادند که بروز سیتوپلاسمی و غشایی بتا کتنین در اغلب سلول های نئوپلاستیک دیده شد، اما بروز آن در هسته فقط در تعداد اندکی از سلول های استوانه ای اطراف جزایر و در تعداد محدودی از آملوبلاستوماها مشاهده گردید (۱۵). اخیراً بروز ای-کاده‌رین در جوانه دندانی بررسی شده است (۱۶). اما بروز هیچ کدام از دو مارکر در فولیکول دندان مورد بررسی قرار نگرفته و در آملوبلاستوما نیز به اندازه کافی بررسی نشده است. این مطالعه با هدف تعیین بروز دو مارکر، ای-کاده‌رین و آلفا-کتنین در فولیکول دندان، آملوبلاستوما معمولی (شایع ترین نوع آملوبلاستوما)، آملوبلاستوما عود کننده و بدخیم انجام شد تا نقش احتمالی مولکول های چسبندگی در انکوژن و رفتارهای جمعی آملوبلاستوما مشخص گردد.

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بوده و بر روی بلوک های پارافینی فولیکول دندانی، آملوبلاستوما معمولی، عودکننده و بدخیم موجود در بخش پاتولوژی دانشکده دندان پزشکی

و می تواند باعث تخریب استخوان فك شود. عودهای مکرر این تومور، درمان وسیع جراحی را ضروری می سازد. در بعضی موارد علی رغم درمان وسیع، عود اجتناب ناپذیر است. به منظور تعیین علت رفتار مهاجم آملوبلاستوما، تحقیقات متعددی انجام شده است، اما علت آن هنوز به درستی مشخص نیست (۳).

تخریب غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی و به دنبال آن رشد و تکثیر سلول های تومورال، هم چنین از دست رفتن اتصالات سلول- سلول به عنوان فرضیه هایی برای توجیه رفتار مهاجم آملوبلاستوما مطرح شده است (۴ و ۳).

کاده‌رین ها اصلی ترین مولکول های چسبندگی وابسته به کلسیم می باشند که در اتصالات سلول- سلول در بافت های مهره داران دارای اهمیت است. ای-کاده‌رین شناخته شده ترین نوع کاده‌رین است که در اتصالات چسبنده در سلول های اپی تلیالی بالغ دیده می شود. هم چنین اولین کاده‌رین است که طی تکامل پستانداران بروز پیدا می کند. ای-کاده‌رین مولکولی است با وزن مولکولی ۱۲۰ کیلو دالتون که زن آن (CDH_1) روی کروموزم ۱۶q۲۲ قرار دارد (۵ و ۶).

کتنین ها پروتئین های سیتوپلاسمی هستند که کاده‌رین ها را به فیلامان اکتین در اسکلت سلولی متصل می کنند و دارای سه نوع می باشند: آلفا، بتا و گاما. بتا و گاما مستقیماً به قسمت سیتوپلاسمی ای-کاده‌رین متصل می شوند، اما آلفا کتنین به بتا و گاما متصل شده، آن ها را به فیلامان اکتین در اسکلت سلولی متصل می کند (۵ و ۶). این مولکول ها ارتباط نزدیکی با ساختمان و عملکرد صحیح اتصالات چسبنده و دسموزوم ها داشته، نقش مهمی در نگه داری بافت های اپی تلیالی، هم چنین در ارگانونژن و مورفوژن دارند (۷-۹). ثابت شده است که اتصالات سلول- سلول در تنظیم رفتارسلول مؤثر است (۱۰) و جدا شدن سلول های تومورال از محل اولیه به علت اختلال در اتصالات سلول- سلول، اولین قدم در تهاجم و متاستاز

محلول بافر سیترات سدیم با PH:6 به مدت ۱۵ دقیقه در مایکروویو قرار داده شدند.

در مرحله بعد نمونه ها به مدت ۳۰ دقیقه با protein block (Dako,X0909) و سپس با آنتی بادی اولیه (Dako,M3612) ای-کادهرین با رقت یک به سی و آلفا-کتینین (Dako,M3531) با رقت یک به پنجاه به مدت یک شب انکوبه شدند.

پس از آن نمونه ها با آنتی بادی ثانویه Avidin (Dako,K0673) و Biotin (Dako,K0673) انکوبه شدند. از DAB (Dako,K0673) (دی آمینو بنزیدین) به عنوان کروموژن و از همتوکسیلین برای رنگ آمیزی زمینه استفاده شد و پس از آن نمونه ها مانع گردید. از بافت اپی تلیوم نرمال به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. برای نمونه کنترل منفی از بافت اپی تلیوم نرمال بدون استفاده از آنتی بادی اولیه و با همان روش رنگ آمیزی استفاده گردید.

برای بررسی میکروسکوپی نمونه ها از میکروسکوپ نوری استفاده شد و بخش هایی مثبت تلقی گردید که محل اتصالات بین سلولی به رنگ قهوه ای دیده می شد (وضعیت رنگ پذیری). برای محاسبه میزان رنگ پذیری به درصد، در سه شان تصادفی، تعداد سلول های رنگ گرفته بر تعداد سلول های شمرده شده، تقسیم و در ۱۰۰ ضرب شد. میانگین شمارش در سه شان اتفاقی به عنوان میزان رنگ پذیری محاسبه گردید (۱۷).

برای بررسی رابطه بین وضعیت رنگ پذیری و نوع بافت از آزمون دقیق فیشر و برای بررسی ارتباط بین میزان رنگ آمیزی و نوع بافت (از نظر فولیکول دندان و آملوبلاستوما)، از آزمون غیر پارامتری من ویتنی استفاده شد و سطح معنی داری در این تحقیق $P = 0.05$ در نظر گرفته شد.

برای ورود اطلاعات، استخراج نتایج و انجام تحلیل های آماری از نرم افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد.

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از سال ۱۳۶۰ تا سال ۱۳۸۴ و بخش پاتولوژی بیمارستان طالقانی از سال ۱۳۷۰ تا سال ۱۳۸۴ صورت گرفت. با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی و بررسی پرونده بیماران ۱۰ مورد فولیکول دندانی، ۲۰ مورد آملوبلاستوما و در مورد آملوبلاستوماي عودکننده و بدخیم کل نمونه های موجود در جامعه مورد بررسی (۵ مورد عود کننده و ۸ مورد بدخیم) انتخاب شدند. سپس برش های ۵ میکرونی از هر بلوک تهیه و با رنگ آمیزی همتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد و با میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست مورد مطالعه قرار گرفت. معیار ورود نمونه های فولیکول دندان به مطالعه وجود بافت کافی جهت انجام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، وجود اپی تلیوم ادنتوزیک در سطح فولیکول دندان و هم چنین تأیید نوع ضایعه توسط پاتولوژیست بود. مواردی که فولیکول حاوی بافت اپی تلیایی نبود و یا مواردی که در طی مراحل رنگ آمیزی بافت از روی لام جدا شد از مطالعه حذف گردید. در مورد آملوبلاستوما مواردی مورد مطالعه قرار گرفت که در پرونده بیمار ویژگی رادیوگرافی و علایم بالینی ثبت شده بود میزان بافت کافی جهت رنگ آمیزی موجود بود و تشخیص مجدد توسط پاتولوژیست مسجل شد. در مورد آملوبلاستوماي عود کننده، مواردی در نظر گرفته شد که علی رغم ذکر عدم درگیری مارجین ها در گزارش پاتولوژی ضایعه اولیه، ضایعه عود کرده باشد و مواردی که مارجین ها درگیر بود و یا اطلاعات به درستی ثبت نشده بود، مورد مطالعه قرار نگرفتند.

جهت انجام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، برش های ۴ میکرونی از بلوک ها تهیه و به مدت یک شب در فور روی لام شیشه ای مخصوص Silicone coated قرار داده شدند. نمونه ها پس از پارافین گیری توسط الکل گرادیانت، جهت غیر فعال سازی پراکسیداز داخلی به مدت ۳۰ دقیقه در محلول متانول حاوی هیدروژن پراکسید ۰/۳ درصد قرار داده شدند. پس از آن، نمونه ها جهت بازبافت آنتی ژنی در

یافته‌ها

در این مطالعه بروز هر دو مارکر در تمام نمونه‌های فولیکول دندانی دیده شد. برای مارکر آلفا کتینین و ای-کاده‌رین به ترتیب از ۳۳ مورد آملوبلاستوما، ۶۹/۷ درصد و ۶۶/۷ درصد، از ۱۰ مورد فولیکول همه موارد رنگ پذیری نشان داد ($P < 0.05$).

میانگین رتبه میزان رنگ پذیری نشان داد که که میزان رنگ پذیری هر دو مارکر در آملوبلاستوما نسبت به فولیکول دندان کم تر بود. (در هر دو مورد $P < 0.05$) (نمودار ۱).

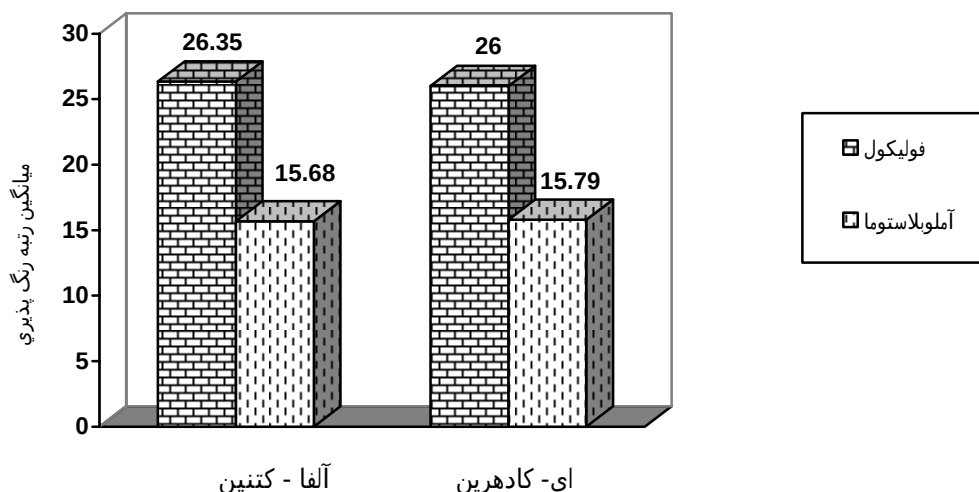
بررسی وضعیت رنگ‌پذیری دو مارکر در آملوبلاستوما نشان داد که رنگ‌پذیری برای هر دو مارکر در ۷۰٪ آملوبلاستوما معمولی، ۶۰٪ آملوبلاستوما عود کننده و ۶۲/۵٪ آملوبلاستوما بدخیم، مثبت شد (نمودار ۲). اختلاف معنی‌دار آماری در وضعیت رنگ‌پذیری این دو مارکر مشاهده نگردید.

رتبه‌ی میزان رنگ‌پذیری آلفا-کتینین برای آملوبلاستوما معمولی ۱۷/۴۸، در مورد آملوبلاستوما

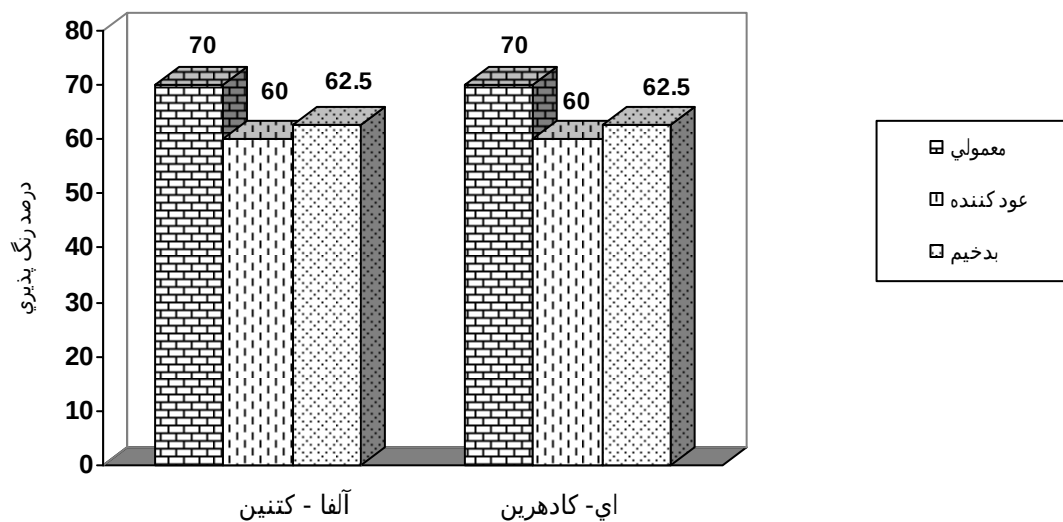
عود کننده و بدخیم به ترتیب ۱۴/۷ و ۱۵/۲۵ و درمورد مارکر ای-کاده‌رین رتبه میزان رنگ‌پذیری به ترتیب برای آملوبلاستوما معمولی، عود کننده و بدخیم ۱۸، ۱۲/۴ و ۱۵/۳۸ به دست آمد (نمودار ۳). میزان رنگ‌پذیری در انواع عودکننده و بدخیم نسبت به نوع معمولی کاهش نشان داد، اما این میزان کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. از طرفی میزان رنگ‌پذیری بیش تری در نوع بدخیم نسبت به نوع عود کننده دیده شد.

بروز این دو مارکر به شدت در سطوح بین سلولی سلول‌های زاویه‌دار یا پلی‌هدرال مرکزی دیده شد. بروز در سطوح بین سلولی سلول‌های استوانه‌ای یا مکعبی اطراف جزایر نسبت به سلول‌های مرکزی کم تر بود. میزان بروز این دو مارکر در نواحی تمایز سنگفرشی و یا نواحی که سلول‌ها تغییرات گرانولار نشان می‌دادند دیده نشد.

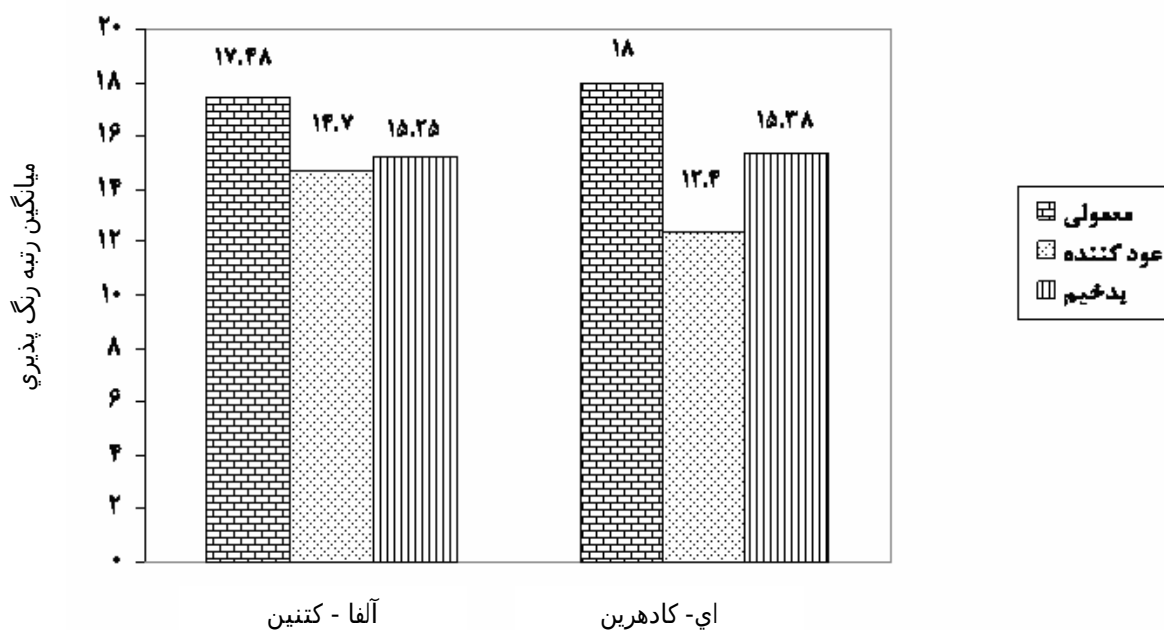
این الگوی بروز در تمام انواع مختلف هیستولوژیک آملوبلاستوما یکسان بود و تفاوتی در الگوی بروز این دو مارکر دیده نشد.



نمودار ۱- میانگین رتبه رنگ پذیری بر حسب نوع مارکر و نوع بافت



نمودار ۲- درصد رنگ پذیری بر حسب نوع مارکر در انواع بافت های آملوبلاستوما



نمودار ۳- میانگین رتبه رنگ پذیری بر حسب نوع مارکر در انواع بافت های آملوبلاستوما

بحث

آملوبلاستوما شایع‌ترین تومور آنتوژنیک اپی‌تلیالی است که فراوانی نسبی آن برابر فراوانی همه تومورهای آنتوژنیک دیگر به جز آدنئوما می‌باشد. علی‌رغم ماهیت خوش‌خیم ضایعه، تومور موضعاً مهاجم است و می‌تواند باعث تخریب استخوان فک شود (۱). تخریب غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی و به دنبال آن رشد و تکثیر سلول‌های تومورال، هم چنین از دست رفتن اتصالات سلول-سلول، به عنوان فرضیه‌هایی برای توجیه رفتار مهاجم آملوبلاستوما مطرح شده است (۳و۴).

در این مطالعه بروز هر دو مارکر در تمام نمونه‌های فولیکول‌دندانی دیده شد اما از ۳۳ مورد آملوبلاستوما، ۶۹/۷ درصد برای مارکر آلفا کتینین و ۶۶/۷ درصد برای مارکر ای-کاده‌رین رنگ‌پذیری مثبت نشان دادند. از طرفی معنی‌دار بودن کاهش بروز این دو مارکر در آملوبلاستوما نسبت به فولیکول‌دندانی بدین معنا است که از دست رفتن اتصالات سلول-سلول در آملوبلاستوما دیده می‌شود و چون ثابت شده است که این اتصالات در تنظیم رفتار سلولی مؤثر است (۱۰) بنابراین کاهش بروز این دو مارکر را می‌توان با رفتار تهاجمی‌تر آملوبلاستوما در مقایسه با فولیکول‌دندان مرتبط دانست.

بررسی وضعیت رنگ‌پذیری دو مارکر در آملوبلاستوما نشان داد که از نظر توزیع وضعیت رنگ‌پذیری تفاوتی بین انواع آملوبلاستوما دیده نمی‌شود، بنابراین وضعیت رنگ‌پذیری این دو مارکر، با این که در انواع عودکننده و بدخیم کم‌تر از آملوبلاستوما معمولی می‌باشد، اما این اختلاف قابل ملاحظه نیست و وضعیت رنگ‌پذیری برای این دو مارکر به نوع بافت آملوبلاستوما بستگی ندارد.

جدا شدن سلول‌های تومورال از محل اولیه به علت اختلال در اتصالات سلول-سلول اولین قدم در بروز تهاجم و متاستاز می‌باشد (۱۱و۱۲). بروز ای-کاده‌رین و آلفا کتینین در تعداد زیادی از نئوپلاسم‌های بدخیم بررسی شده و

ارتباط کاهش و یا فقدان بروز این دو مارکر با کاهش تمایز، رشد مهاجم و متاستاز این نئوپلاسم‌ها نشان داده شده است (۱۲و۱۸).

در این مطالعه میزان رنگ‌پذیری در انواع عودکننده و بدخیم نسبت به نوع معمولی، کاهش نشان داد. با توجه به محدود بودن تعداد نمونه‌های مورد بررسی (به علت شیوع کم‌تر انواع بدخیم و عودکننده) کاهش میزان بروز در مقایسه با آملوبلاستوما معمولی معنی‌دار نمی‌باشد. از طرفی بروز بیش‌تر این دو مارکر در آملوبلاستوما بدخیم در مقایسه با آملوبلاستوما عودکننده با نتایج مطالعه Zhong و همکاران مغایرت دارد که اختلاف نتایج را می‌توان به محدودیت تعداد نمونه‌ها در این مطالعه نسبت داد. در مطالعه Kumamoto (۱۳) بروز این دو مارکر در تومورهای آنتوژنیک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۲۴ مورد آملوبلاستوما معمولی و دو مورد آملوبلاستوما بدخیم بررسی شد که در یک مورد، کاهش بروز این دو مارکر نسبت به آملوبلاستوما معمولی دیده شد، اما در نمونه دیگر میزان بروز مارکر مشابه آملوبلاستوما معمولی بود. علی‌رغم محدودیت تعداد نمونه‌ها نتایج این مطالعه تا حدودی با نتایج مطالعه ما هم‌سو می‌باشد.

الگوی بروز این دو مارکر در تمام انواع هیستولوژیک آملوبلاستوما یکسان بود. بروز این دو مارکر در سطوح بین سلولی، سلول‌های زاویه‌دار یا پلی‌هدرال مرکزی بیش‌تر دیده شد در حالی که بروز در سطوح بین سلولی سلول‌های استوانه‌ای یا مکعبی اطراف جزایر، نسبت به سلول‌های مرکزی کم‌تر بود.

این نحوه بروز با مطالعه Kumamoto روی ۲۴ مورد آملوبلاستوما خوش‌خیم هم‌چنین با نحوه بروز بتا کتینین، هم‌خوانی دارد (۱۳و۱۵).

در مطالعه‌ای که توسط Nagatsuka انجام شد، بروز پروتئین و ژن هپاراناز و نقش آن در تهاجم آملوبلاستوما بررسی گردید. در این مطالعه بروز هپاراناز در تمام نمونه‌های

سلول های تومورال، مثل بلوغ و یا تغییرات دژنراتیو مرتبط است و نشان دهنده پیشرفت یا پتانسیل تغییرات بدخیمی نمی باشد.

نتیجه گیری

با توجه به مطالعه انجام شده، وضعیت و میزان رنگ پذیری این دو مارکر در آمولوبلاستوما در مقایسه با فولیکول دندان متفاوت می باشد و کاهش بروز این دو مارکر تا حدی توجیه کننده رفتار تهاجمی تر آمولوبلاستوما است. اما میزان بروز این دو مارکر در انواع مختلف آمولوبلاستوما با این که کاهش نشان می دهد، اما این تفاوت در کاهش میزان بروز قابل ملاحظه نمی باشد. با توجه به محدود بودن تعداد نمونه ها، برای نتیجه گیری قطعی در مورد آمولوبلاستومای عودکننده و بدخیم مطالعات بعدی با تعداد نمونه های بیش تر و استفاده از روش های جدیدتر نظیر مطالعات Polymerase Chain Reaction (PCR) و Ultrastructural پیشنهاد می گردد.

آمولوبلاستوما اعم از فولیکولر یا شبکه ای دیده شد و بروز این پروتئین مخصوصاً در سلولهای اطراف جزایر بیش تر بود که این افزایش بروز هپاراناز در اطراف جزایر به عنوان عاملی در تهاجم آمولوبلاستوما، با کاهش بروز ای-کادهرین و آلفا-کتینین در اتصالات سلول های استوانه ای اطراف در مطالعه ما هم خوانی دارد (۱۹).

در مطالعه ما، بروز این دو مارکر در نواحی تمایز سنگفرشی و یا نواحی که سلولها تغییرات گرانولار نشان می دادند، منفی بود که این نتایج با مطالعه Kumamoto بر روی آمولوبلاستوما منطبق می باشد (۱۳). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که میزان بروز ای-کادهرین و آلفا-کتینین در طبقات فوقانی لایه خاردار کاهش می یابد و در لایه کراتینیزه اپی تلیوم سنگفرشی مطبق منفی است (۲۰ و ۲۱). هم چنین در آمولوبلاستومای گرانولارسل، در مقایسه با سایر انواع آمولوبلاستوما میزان آپوپتوز بیش تر می باشد (۲۲). بنابراین کاهش بروز این دو مارکر در نواحی تمایز سنگفرشی و تغییرات گرانولار با تمایز نهایی

REFERENCES

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2002; PP: 610-20.
2. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan R. Clinical pathologic correlation. 4th ed. USA: Saunders. 2003; PP: 267-74.
3. Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31: 86-99.
4. Pinheiro JJ, Freitas VM, Moretti AI, Jorge AG, jaeger RG. Local invasiveness of ameloblastoma: role played by matrixmetalloproteinase and proliferative activity. Histopathology 2004; 45: 65-72.
5. Lodish H, Berk A. Molecular cell biology. 4th ed. Freeman. 2000; PP: 969-71.
6. Garnet PR. Oral cells and tissues. 1st ed. Quintessence. 2003; PP: 101-5.
7. Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. Development 1988; 102: 639-55.
8. Nagafuchi A, Takeichi M, Tsukita S. The 102 kd cadherin- associated protein: similarity to vinculin and posttranscriptional regulation of expression. Cell 1991; 65: 849-57.

9. Nagafuchi A, Ishihara S, Tsukita S. The roles of catenins in the cadherin- mediated cell adhesion: functional analysis of E cadherin--alpha catenin fusion molecules; *J Cell Biol* 1994; 127: 235-45.
10. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996; 84: 345-57.
11. Luning C, Rass A, Rozell B, Wroblewski J, Obrink B. Expression of E-cadherin during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 207-16.
12. Zhou YN, Xu CP, Chen Y, Han B, Yang SM, Fang DC. Alpha-catenin expression is decreased in patients with gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3468-72.
13. Kumamoto H, Ooya K. Expression of E-cadherin and α - catenin in epithelial odontogenic tumors: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 152-7.
14. Zhong M, Li ZJ, Yue YL, Bao G. The study of the invasive biologic behavior of ameloblastoma. *Zhonghua Kou oiang Yi Xue Za Zhi* 2004; 39: 45-8.
15. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of Beta-catenin and adenomatous polyposis coli in ameloblastomas. *Oral Pathol Med* 2005; 34: 401-6.
16. Palacios J, Benito N, Berraquero R, Pizarro A, Cano A, Gamallo C. Differential spatiotemporal expression of E-cadherin and p-cadherin during mouse tooth development. *Inl J Dev Biol* 1995; 39: 663-6.
17. Andreadis D, Epivatianos A, Poulopoulos A, Nomikos A, Christidis K, Papazoglou G, et al. Immunohistochemical detection of the expression of the cell adhesion molecules, E-cadherin, desmoglein 2, beta 4- integrin, ICAM-1 and HCAM(CD44) in Warthin's tumor of the parotid gland. *Oral Oncol* 2005; 41: 799-805.
18. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 2185-92.
19. Nagatsuka H, Han PP, Tsujigiwa H, Siar CH, Gunduz M, Sugahara T, et al. Heparanase and protein expression in ameloblastoma : possible role in local invasion of tumor cells. *Oral Oncol* 2005; 41: 542-8.
20. Downer CS, Speight PM. E-cadherin expression in normal, hyperplastic and malignant oral epithelium. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29: 303-5.
21. Williams HK, Sanders DS, Jankowski JA, Landini G, Brown AM. Expression of cadherins and catenins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 308-17.
22. Kumamoto H. Detection of apoptosis-related factors and apoptotic cells in ameloblastoma: analysis by immunohistochemistry and an in situ DNA nick end- labelling method. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 419-25.