

Μοριακοί μηχανισμοί στους οδοντογενείς όγκους

Καραθανάση Β., Τόσιος Κ., Πιπέρη Ε., Σκλαβούνου Α.

Molecular mechanisms in odontogenic tumors

Karathanasi V., Tosios K., Piperi E., Sklavounou A.

Department of Oral Pathology and Medicine, Faculty of Dentistry,
University of Athens, Greece

Odontogenic tumors comprise a complex group of jaw lesions with various clinical and histological features that attempt to mimic the stages of normal odontogenesis. Odontogenic tumors represent either true neoplasms, like ameloblastoma or hamartomas, like odontomas. The accurate mechanism of inductive interactions between odontogenic epithelium and mesenchym that occur during the development of odontogenic tumors and the oncogenic dynamic that characterizes some of them still remain to be clarified. The present study aims to review the international literature referring to molecular mechanisms involved in the pathogenesis of odontogenic tumors. In the pathogenesis of odontogenic tumors are involved several gene alterations and dysfunctions of signaling pathways that also contribute to oncogenesis and normal odontogenesis. Molecular mechanisms related to oncogenesis that are involved diversely in the odontogenic tumor growth include chromosomal alterations, oncogenes and oncosuppressor genes, cell-cycle regulators, DNA repair mechanisms, growth and angiogenetic factors, cell-adhesion molecules, apoptotic factors, oncogenic viruses, telomerase and cyclooxygenase-2. Additionally, in odontogenic tumors several disturbances of expression or function have been observed concerning various regulator factors of odontogenesis, factors of hard dental tissues formation, factors of extracellular matrix degradation and regulating factors of bone metabolism. In conclusion, pathogenesis of odontogenic factors is complex and includes numerous mechanisms that are also involved in tumorigenesis and normal odontogenesis. Thus, further studies are required in order to clarify the pathogenic mechanism underlying odontogenic tumors, so facilitating their diagnosis and prognosis and improving their therapeutic approach.

Key-words: odontogenic tumors, ameloblastoma, oncogenesis, odontogenesis

Οι οδοντογενείς όγκοι αποτελούν μία σύνθετη ομάδα βλαβών των γνάθων με ποικίλα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά που επιδιώκουν να μιμηθούν τα στάδια της φυσιολογικής οδοντογένεσης. Οι οδοντογενείς όγκοι αναπαριστούν είτε αληθή νεοπλάσματα όπως το αδαμαντινοβλάστωμα είτε αμαρτώματα όπως τα οδοντώματα. Ο ακριβής μηχανισμός των επαγωγικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ οδοντογενούς επιθηλίου και μεσεγχύματος που επισυμβαίνει κατά την ανάπτυξη των οδοντογενών όγκων καθώς και το ογκογόνο δυναμικό που χαρακτηρίζει κάποιους από αυτούς δεν έχουν αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων. Προκύπτει ότι στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων συμβάλλουν καθοριστικά ποικίλες γονιδιακές μεταβολές και διαταραχές σηματοδοτικών οδών που εμπλέκονται στην ογκογένεση και τη φυσιολογική οδοντογένεση. Οι μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ογκογένεση και μετέχουν ποικιλοτρόπως στην ανάπτυξη των οδοντογενών όγκων περιλαμβάνουν χρωμοσωματικές μεταβολές, ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, αυξητικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, παράγοντες απόπτωσης, ογκογόνους ιούς, την τελομεράση και την κυκλοοξυγενάση-2. Επίσης, στους οδοντογενείς όγκους έχουν παρατηρηθεί διαταραχές της έκφρασης ή της λειτουργίας σε διάφορους ρυθμιστικούς παράγοντες της οδοντογένεσης, σε παράγοντες σχηματισμού σκληρών οδοντικών ουσιών, αποδόμησης της εξοκυττάριας θεμέλιας ουσίας και σε παράγοντες ελέγχου του οστικού μεταβολισμού. Συμπερασματικά, η παθογένεια των οδοντογενών όγκων είναι σύνθετη και περιλαμβάνει ένα πλήθος μηχανισμών που μετέχουν σε ογκογενετικές διαδικασίες και στη φυσιολογική οδοντογένεση. Επομένως, απαιτείται εντατικοποιημένη ερευνητική προσπάθεια προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο παθογενετικός μηχανισμός που διέπει τους οδοντογενείς όγκους, γεγονός που θα διευκολύνει τη διάγνωση και την πρόγνωση αυτού του τύπου βλαβών και θα βελτιώσει σημαντικά τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Λέξεις-κλειδιά: ευρετηριασμού: οδοντογενείς όγκοι, αδαμαντινοβλάστωμα, ογκογένεση, οδοντογένεση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οδοντογενείς όγκοι αποτελούν μία ετερογενή ομάδα βλαβών των γνάθων που μιμούνται τα στάδια της φυσιολογικής οδοντογένεσης, από το σχηματισμό των οδοντογενών ιστών μέχρι την παραγωγή των οδοντικών ουσιών^{1,2}. Προέρχονται από το οδοντικό σπέρμα ή τους οδοντογενείς ιστούς που παραμένουν στις γνάθους μετά την εμβρυογένεση, όπως τα υπολείμματα της οδοντικής ταινίας, του ελύτρου της ρίζας του Hertwing, του λεπυνθέντος επιθηλίου της αδαμαντίνης, της οδοντικής θηλής, και του οδοντοθυλακίου². Παρουσιάζουν ιδιαίτερα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και άλλοι θεωρούνται αληθή νεοπλάσματα, όπως το αδαμαντινοβλάστωμα,

ή αμαρτώματα, όπως τα οδοντώματα.

Μέχρι σήμερα τα αίτια απόκτησης ογκογόνου δυναμικού από τους οδοντογενείς ιστούς και οι επαγωγικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος που συντελούν στο σχηματισμό των οδοντογενών όγκων δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Σε μελέτες οδοντογενών όγκων διαπιστώνονται διαταραχές σε γονίδια και σε σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη φυσιολογική οδοντογένεση και την ογκογένεση (Πίνακας 1), η διερεύνηση των οποίων μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση αλλά και την πρόβλεψη της βιολογικής τους συμπεριφοράς, όπως για παράδειγμα της ικανότητας του αδαμαντινοβλαστώματος για διήθηση και τοπική υποτροπή.³⁻⁵ Με αυτόν

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων.

<i>Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ογκογένεση</i>	<i>Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την οδοντογένεση & τον οστικό μεταβολισμό</i>
1. Χρωμοσωματικές μεταβολές & κλωνικότητα (10q, 22q, μονοκλωνικότητα)	1. Ρυθμιστικοί παράγοντες οδοντογένεσης (SHH, PTCH, Wnt, β-κατενίνη, CD138, καλρετινίνη)
2. Ογκογονίδια (Ras, c-Myc, Fos)	2. Παράγοντες σχηματισμού σκληρών οδοντικών ουσιών (αδαμαντινογενίνη, αδαμαντινίνη, αδαμαντινοβλαστίνη, σιαλοπρωτεΐνη, οστεονεκτίνη, οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, MMP-20, BMP)
3. Ογκοκατασταλτικά γονίδια (p53, ING, PTEN, RB, APC)	3. Παράγοντες αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (MMP-1, -2, -9, -14, TIMP-1, -2)
4. Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου (CK, CDK, CKI, PCNA, Ki-67, p16, p21)	4. Παράγοντες οστικού μεταβολισμού (IL-1, -6, TNF-α, PTHrP, RANKL, OPG)
5. Γονίδια επιδιόρθωσης του DNA	
6. Αυξητικοί παράγοντες & Αγγειογένεση (TGF-β, HGF, EGF, FGF, VEGF)	
7. Μόρια κυτταρικής συγκόλλησης (E-σελεκτίνη, E-καδχερίνη, α-κατενίνη, ιντεγκρίνες, CD44)	
8. Παράγοντες απόπτωσης (Fas, TNFR1, TRAIL, κασπάση, Bcl-2, Bcl-x, survivin)	
9. Τελομεράση	
10. Ογκογόνοι ιοί (HPV, EBV)	
11. Κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2)	

τον τρόπο θα διευκολυνθεί σημαντικά η τελική διάγνωση, η θεραπεία και η πρόγνωση για την πολυάριθμη και σύνθετη ομάδα των οδοντογενών όγκων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην παθογένειά των οδοντογενών όγκων. Τα ευρήματα των διάφορων μελετών ταξινομήθηκαν σε δύο κύριες κατηγορίες που αφορούν σε μοριακούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την ογκογένεση και σε μηχανισμούς που αφορούν στην οδοντογένεση και τον οστικό μεταβολισμό.

2. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

2.1. Χρωμοσωματικές μεταβολές και κλωνικότητα στους οδοντογενείς όγκους

Οι χρωμοσωματικές μεταβολές έχουν μελετηθεί κυρίως στο αδαμαντινοβλάστωμα,

το οποίο συνιστά το συχνότερο τύπο οδοντογενούς όγκου μετά από τα οδοντώματα⁶. Συγκεκριμένα, έχει καταγραφεί απώλεια των χρωμοσωμάτων 21,16q, 19p, και 22q⁷, και υψηλό ποσοστό μονοσωμικών κυττάρων για τα χρωμοσώματα 22 και 10 (σε 8/9 και 5/9 από τα μελετηθέντα αδαμαντινοβλαστώματα, αντίστοιχα)⁸. Στα χρωμοσώματα 10 και 22 εδράζονται μεταξύ άλλων γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular-Signal Regulated Kinase), η οποία ενεργοποιείται κατά την ογκογένεση και επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση στο φυσιολογικό και νεοπλασματικό οδοντογενές επιθήλιο⁹, ενώ επηρεάζει αρνητικά τη σηματοδοτική οδό του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming growth factor-β, TGF-β)¹⁰.

Σε μελέτη με την τεχνική του γονιδιακού

πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα των ανθρώπινων ανδρογόνων (Human Androgen Receptor gene-HUMARA), η πλειοψηφία των οδοντογενών όγκων που εξετάστηκαν (12/16) ήταν μονοκλωνικοί, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε σωματική μετάλλαξη ενός συγκεκριμένου κλώνου εμβρυικών κυττάρων¹¹. Η πολυκλωνικότητα των υπόλοιπων όγκων αποδόθηκε στη φλεγμονώδη διήθηση των ιστών, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η πολυκλωνικότητα στη νεοπλασία, ιδιαίτερα σε πρώιμα στάδια¹¹.

2.2 Ογκογονίδια

Τα ογκογονίδια συνιστούν πολυμελή ομάδα φυσιολογικών γονιδίων, τα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την κακοήγη κυτταρική εξαλλαγή και την ογκογένεση γενικότερα¹². Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το ογκογονίδιο p21^{ras} υπερεκφράζεται σε οδοντογενείς όγκους συγκριτικά με τα φυσιολογικά αναπτυσσόμενα δόντια¹², ενώ η μετάλλαξη του εν λόγω γονιδίου αποτελεί σπάνιο φαινόμενο στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων⁹. Αντίθετα, το ογκογονίδιο c-Myc που μετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού υπερεκφράζεται από τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου αδαμαντινοβλαστωμάτων¹³, ενώ στο 47% των αδαμαντινοβλαστωμάτων παρατηρείται συχνά απώλεια της αλληλομορφίας για το L-myc (71%) και το pten (62%)¹⁴. Επίσης, το ογκογονίδιο Fos που συμβάλλει στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης υπερεκφράζεται σε όλα τα αδαμαντινοβλαστώματα που εξετάστηκαν (8/8) κατά 8-14 φορές περισσότερο, συγκριτικά με τα οδοντικά σπέρματα που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου¹⁵.

2.3 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Το p53 είναι ένα από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια που παρουσιάζουν συχνά βλάβη στην ογκογένεση, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ρύθμιση της απόπτωσης¹⁶. Μελέτες έχουν δείξει υπερέκφραση του p53 σε αδαμαντινοβλαστώματα, κακοήγη αδαμαντινοβλαστώματα και αδαμαντινοβλαστικά καρκινώματα, αν και οι μεταλλάξεις του γονιδίου είναι σπάνιες στα αδαμαντινοβλαστώματα¹⁶⁻¹⁹. Σε μελέτη συναξιολόγησης του p53 και του ρυθμιστικού του μορίου MDM2 (mouse double minute 2) βρέθηκε απουσία ανοσοέκφρασης του p53 και υπερέκφραση του MDM2 σε αδαμαντινοβλα-

στώματα, συγκριτικά με ακρορριζικές κύστες²⁰. Έχει, επίσης, αναφερθεί σημαντικά ισχυρότερη έκφραση των p53 και Ki-67 σε αδαμαντινοβλαστώματα, συγκριτικά με το φυσιολογικό βλεννογόνο²¹. Πιθανώς, η μετάλλαξη της πρωτεΐνης p53 σχετίζεται με την επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και με την απόκτηση επιθετικότερης βιολογικής συμπεριφοράς, και έχει προταθεί ως προγνωστικός δείκτης των οδοντογενών βλαβών²¹.

Αντίθετα, τα ομόλογα γονίδια του p53, p63 και p73, δε φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων²².

Με την p53 αλληλεπιδρά η οικογένεια των ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών ING (*inhibitor of growth*) προκειμένου να ρυθμίσει σημαντικές λειτουργίες, όπως την απόπτωση, την επιδιόρθωση του DNA και τον κυτταρικό κύκλο. Τα συμπαγή αδαμαντινοβλαστώματα παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική απώλεια της ετεροζυγωτίας για τα γονίδια των ING πρωτεϊνών, οι οποίες φαίνεται να συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια του αδαμαντινοβλαστώματος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη τάση υποτροπής²³. Ανάλογα, απώλεια ετεροζυγωτίας και μειωμένη ανοσοέκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN έχει παρατηρηθεί σε αδαμαντινοβλαστώματα, γεγονός που ίσως υποδηλώνει την προαγωγή της ογκογένεσης του οδοντογενούς επιθηλίου μέσω ενεργοποίησης της σηματοδοτικής οδού Akt²⁴.

Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (*retinoblastoma-RB*) συμβάλλει καθοριστικά στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και έχουν καταγραφεί ελαφρά υψηλότερα επίπεδα ανοσοέκφρασης του RB σε αδαμαντινοβλαστώματα και σε κακοήγη αδαμαντινοβλαστώματα συγκριτικά με οδοντικά σπέρματα²⁵.

Επίσης, το γονίδιο APC (adenomatous polyposis coli) που μετέχει στην καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω της μείωσης της σηματοδότησης της οδού του Wnt υποεκφράζεται σε καλοήγη και κακοήγη αδαμαντινοβλαστώματα²⁶ ενώ, το 50% των αδαμαντινοβλαστωμάτων και το 25% των οδοντογενών καρκινωμάτων φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου²⁷.

2.4 Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου

Σε διάφορους οδοντογενείς όγκους έχει παρατηρηθεί έκφραση και ενεργοποίηση των διάφορων ρυθμιστών του κυτταρικού κύ-

κλου (π.χ. Ki-67, PCNA, cyclin D1, p16^{INK4a}, κ.α.), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάμειξη τους στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του οδοντογενούς επιθηλίου ή ακόμη και στην κακοήγη εξαλλαγή του^{16,17,28,29}. Έχει αναφερθεί ελαττωμένη έκφραση κυκλινών (CDK4, CDK2, CDC-related kinase) σε αδαμαντινοβλαστώματα και αδαμαντινοβλαστικά καρκινώματα³⁰, ενώ η πυρηνική έκφραση του Ki-67 στα περιφερικά κύτταρα θυλακιδιών και δικτυωτών αδαμαντινοβλαστωμάτων είναι υψηλότερη συγκριτικά με τα κύτταρα του αστεροειδούς δικτύου που τείνουν να είναι αρνητικά. Το εύρημα αυτό πιθανώς υποδηλώνει ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η αύξηση του αδαμαντινοβλαστώματος διενεργείται στα περιφερικά κύτταρα που μοιάζουν με αδαμαντινοβλάστες^{7,31}. Επίσης, οι επιγενετικές μεταβολές που επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο, όπως η μεθυλίωση του p16, p21 και RB1 αποτελούν συχνό εύρημα στην παθογένεια επιθηλιακών οδοντογενών όγκων, όπως το αδαμαντινοβλάστωμα, ο αδενωματοειδής οδοντογενής όγκος και ο ενασβεστιούμενος κυστικός οδοντογενής όγκος^{32,33}.

2.5 Γονίδια επιδιόρθωσης του DNA

Η μεταβολή ή η διαταραχή της λειτουργίας των γονιδίων που εμπλέκονται στη διασφάλιση της ακεραιότητας και της αποκατάστασης του DNA δε φαίνεται να αποτελεί σημαντικό γεγονός στην παθογένεια των οδοντογενών όγκων³⁴.

2.6 Αυξητικοί παράγοντες και αγγειογένεση

Σε αδαμαντινοβλαστώματα, η μειωμένη έκφραση του μετατρέπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming growth factor-β, TGF-β) έχει συσχετιστεί με ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ογκογένεση³⁵, καθώς και με την ανάπτυξη δεσμοπλασίας του υποστρώματος³⁶. Επίσης, ο βασικοκυτταρικός και δεσμοπλαστικός τύπος αδαμαντινοβλαστώματος, που παρουσιάζουν επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά συγκριτικά με τους υπόλοιπους, εμφανίζουν υψηλότερη έκφραση του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα (HGF) και του TGF-β, και των αντίστοιχων υποδοχέων τους συγκριτικά με τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους 41. Ομοίως, βρέθηκε αυξημένη έκφραση αυτών των δεικτών στα κύτταρα των ψευδοπόρων στον αδενωματοειδή οδοντογενή όγκο και στα κύτταρα-φαντάσματα του

ενασβεστιούμενου κυστικού οδοντογενούς όγκου³⁷.

Υποστηρίζεται ότι ο HGF και TGF-β επηρεάζουν σημαντικά τις επαγωγικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος που μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη οδοντογενών όγκων, ενώ η εντονότερη παρουσία τους σε αδαμαντινοβλαστικά και διαυγοκυτταρικά οδοντογενή καρκινώματα υποδηλώνει την ανάμειξη τους στην κακοήγη εξαλλαγή του οδοντογενούς επιθηλίου^{4,36,37}.

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor-EGF) ενδέχεται να συμβάλλει στη διηθητική και επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά του αδαμαντινοβλαστώματος³⁸, έχοντας ως κύριο πεδίο δράσης του το οδοντογενές επιθήλιο⁴, ενώ ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει εντονότερη αγγειογένεση και υψηλότερη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor- VEGF) σε καλοήγη και κακοήγη αδαμαντινοβλαστώματα συγκριτικά με τα οδοντικά σπέρματα³⁹.

2.7 Μόρια κυτταρικής συγκόλλησης

Τα αδαμαντινοβλαστώματα εκφράζουν μόρια συγκόλλησης του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως την E-σελεκτίνη, αλλά και άλλα μόρια διακυτταρικής συγκόλλησης όπως την E-καδχερίνη και την α-κατενίνη⁴⁰. Επίσης, διάφορες ιντεγκρίνες και η CD44 που διαμεσολαβούν διαδικασίες συγκόλλησης μεταξύ των κυττάρων αλλά και μεταξύ του κυττάρου και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας εκφράζονται κυρίως στο μέτωπο αλληλεπίδρασης μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος σε αδαμαντινοβλαστώματα⁴¹.

2.8 Παράγοντες απόπτωσης

Στο καλόηθες και κακόηθες αδαμαντινοβλάστωμα έχουν παρατηρηθεί διάφοροι υποδοχείς θανάτου που προάγουν την απόπτωση (π.χ. Fas, TNFR1, TRAIL), ενώ η έκφραση των κασπασών, που προάγουν την απόπτωση μέσω υποδοχέων κυτταρικού θανάτου έχει ανιχνευθεί σε πολύ χαμηλά ως μέτρια επίπεδα^{42,43}. Αντίθετα, οι αναστολείς της μιτοχονδριακής αποπτωτικής οδού όπως οι Bcl-2, Bcl-x και η επιβιωτική (surviving) εκφράζονται έντονα σε οδοντογενείς όγκους και ειδικότερα η αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2 έχει ανιχνευθεί στο 50% των αδαμαντινοβλαστωμάτων στα περιφερικά κύτταρα της βασικής στιβάδας^{17,28,44,45}.

Επίσης, στο αδαμαντινοβλάστωμα φαίνεται να συνυπάρχουν δύο ζώνες, μία αντι-αποπτωτική με πολλαπλασιαστική δραστηριότητα που εντοπίζεται στα περιφερικά κύτταρα της βασικής στιβάδας και μία αποπτωτική που εδράζεται στις κεντρικές περιοχές των νησιδίων του οδοντογενούς επιθηλίου⁴⁶.

2.9 Τελομεράση

Η τελομεράση που συμβάλλει στην κυτταρική αθανασία μέσω της κατάλυσης της σύνθεσης των τελικών άκρων του DNA, (τελομερή), υπερεκφράζεται στο αδαμαντινοβλάστωμα και υποστηρίζεται πως συμμετέχει στην τοπική διήθηση και υποτροπή που επιδεικνύουν⁴⁷.

2.10 Ογκογόνοι ιοί

Αν κα έχει καταγραφεί η παρουσία του ιού του ανθρωπίνου θηλώματος (Human Papilloma Virus-HPV) και ποικίλων στελεχών ερπητοϊών (*Epstein-Barr virus*, EBV) σε αδαμαντινοβλαστώματα, δεν έχουν εξαχθεί μέχρι σήμερα ασφαλή συμπεράσματα για τη συμμετοχή τους στην παθογένεια του όγκου^{6,48,49}.

2.11 Κυκλοξυγενάση-2 (COX-2)

Σε κερατοκυστικούς οδοντογενείς όγκους (οδοντογενείς κερατινοκύστες) έχει παρατηρηθεί μέτρια έως υψηλή έκφραση της COX-2 στο 100% των περιπτώσεων που μελετήθηκαν, και θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένειά τους και ότι επηρεάζει τη βιολογική τους συμπεριφορά, μέσω της αύξησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης⁵⁰.

3. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

3.1 Ρυθμιστικοί παράγοντες οδοντογένεσης

Η οδός του γονιδίου SHH (Sonic hedgehog) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις επαγωγικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος, καθώς και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό κατά τη φυσιολογική οδοντογένεση⁵¹ και την ανάπτυξη των οδοντογενών όγκων^{15,52}. Σε αδαμαντινοβλαστώματα έχει καταγραφεί μειωμένη έκφραση του SHH, αλλά αυξημένη για το γονίδιο PTCH που κωδικοποιεί το διαμεμβρανικό υποδοχέα του SHH και άλλες πρωτεΐνες της οδού¹⁵.

Μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί στο γονίδιο *CTNNB1* της β-κατενίνης σε ενασβεστιούμενους κυστικούς οδοντογενείς όγκους (90%), αλλά ελάχιστες σε αδαμαντινοβλαστώματα. Επίσης, η πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης έχει καταγραφεί σε ενασβεστιούμενους κυστικούς οδοντογενείς όγκους και σε κακοήθη και καλοήθη αδαμαντινοβλαστώματα σε ποσοστό ως 75% και φαίνεται να σχετίζεται με τον παθολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ογκογένεση^{26,27}. Επιπλέον, η συνδεκάνη-1 (*syndecan-1*, CD138) μέσω της οδού Wnt μπορεί να προάγει την ογκογένεση του οδοντογενούς επιθηλίου και σε σχετική μελέτη καταγράφηκε μείωση της έκφρασής της σε αδαμαντινοβλαστώματα⁵³. Καθώς παρατηρείται μειωμένη έκφραση του μορίου γενικότερα σε καρκινώματα έχει υποστηριχθεί η συμμετοχή της στην ανάπτυξη της τοπικής διηθητικότητας των αδαμαντινοβλαστωμάτων⁵³. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα της συνδεκάνης-1 έχουν βρεθεί σημαντικά μειωμένα σε αδαμαντινοβλαστικά καρκινώματα συγκριτικά με τα περιφερικά και δεσμοπλαστικά αδαμαντινοβλαστώματα⁵⁴.

3.2 Παράγοντες σχηματισμού σκληρών οδοντικών ουσιών

Στα επιθηλιακά κύτταρα διάφορων οδοντογενών όγκων έχει βρεθεί να εκφράζονται διάφοροι παράγοντες σχηματισμού σκληρών οδοντικών ουσιών, όπως η αδαμαντινογενίνη, η αδαμαντινίνη, η αδαμαντινοβλαστίνη και η μεταλλοπρωτεϊνάση του υποστρώματος 20 (MMP-20), ενώ έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη επιθηλιακών οδοντογενών όγκων σε ποντίκια που έφεραν μεταλλαγμένη αδαμαντινοβλαστίνη^{28,55-58}. Επίσης, μεταλλάξεις του γονιδίου της αδαμαντινοβλαστίνης έχουν περιγραφεί στο αδαμαντινοβλάστωμα και τον αδενωματοειδή οδοντογενή όγκο, αλλά όχι στο φυσιολογικό βλεννογόνο⁵⁸. Ανάλογα, έχει βρεθεί ότι ουσίες που μετέχουν στο σχηματισμό της οδοντίνης, της οστέινης και του οστού, όπως η οστική σιλοπρωτεΐνη, η οστεονεκτίνη, η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP) εκφράζονται στους διάφορους τύπους οδοντογενών όγκων^{56,59}.

3.3 Παράγοντες αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

Τα αδαμαντινοβλαστώματα και τα οδοντογενή μυξώματα εκφράζουν τις μεταλλο-

πρωτεΐνάσες MMP-1, -2, -9 και -14 που αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τα συστατικά της βασικής μεμβράνης, καθώς και τους αναστολείς τους (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMP-1, -2). Επίσης, έχουν καταγραφεί υψηλότερα επίπεδα του mRNA για τον TIMP-2 και της MMP-14 σε υποτροπιάζοντα αδαμαντινοβλαστώματα σε σχέση με τα πρωτοπαθή, ενώ μετά από αναστολή της δράσης της MMP-2 σε αδαμαντινοβλαστώματα καταστέλλεται η τοπική διηθητική του ικανότητα. Επομένως, η ομάδα των MMPs φαίνεται πως συμβάλλει καθοριστικά στην αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την τοπική διήθηση και επέκταση του αδαμαντινοβλαστώματος⁶⁰⁻⁶².

3.4. Παράγοντες οστικού μεταβολισμού

Τα αδαμαντινοβλαστώματα συνθέτουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες με οστεολυτική δράση όπως IL-1, -6 και παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α)^{40,43}. Επίσης, το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (parathyroid hormone-related protein-PTHrP) έχει βρεθεί αυξημένο σε καλοήγη και κακοήγη αδαμαντινοβλαστώματα⁶³⁻⁶⁵. Επιπρόσθετα τα μόρια RANKL (*Receptor activator nuclear factor kappa B ligand*) και OPG (*osteoprotegerin*) που δρουν αντίστοιχα ως διεγέρτες και αναστολείς της οστεόλυσης έχουν μεγάλη σημασία για την τήρηση της οστικής ομοιόστασης και έχει βρεθεί να εκφράζονται σε μεσεγγυματικά κύτταρα καλοήγητων και κακοήγητων αδαμαντινοβλαστωμάτων⁶⁵. Σε άλλη μελέτη υποστηρίχθηκε ότι τα αδαμαντινοβλαστώματα μέσω της έκκρισης RANKL και TNF-α προάγουν την οστεόλυση και μέσω αυτής της οδού πραγματοποιείται η ενδοοστική επέκτασή τους⁶⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μοριακοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται κατά τη δημιουργία των οδοντογενών όγκων σχετίζονται με τις βιολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τον οδοντικό σχηματισμό και ανάπτυξη, τη διατήρηση του οστικού μεταβολισμού και τις διαδικασίες κακοήθους εξαλλαγής και ογκογένεσης. Η περαιτέρω μελέτη, με την εφαρμογή μοριακών τεχνικών και μεθόδων θα μπορέσει να απαντήσει σε αρκετά από τα ερωτήματα αναφορικά με την παθογένεια των οδοντογενών όγκων. Με αυτόν τον τρόπο θα καταστεί εφικτή η

ανάπτυξη διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών για τη σύνθετη ομάδα των οδοντογενών όγκων η οποία χαρακτηρίζεται από πλειόμορφη ιστολογική εικόνα και βιολογική συμπεριφορά. Επιπλέον, θα διευκολυνθεί η σχεδίαση στοχευμένων και λιγότερο επιθετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, εκτός της χειρουργικής αφαίρεσης, για την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτού του τύπου βλαβών των γνάθων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αγγελόπουλος ΑΠ, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε. *Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία*, 3^η έκδ. Εκδόσεις Λίτσας, 2000.
2. Neville BW, Damma DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 2009.
3. Heikinheimo K, Happonen RP, Miettinen PJ, Ritvos O. Transforming growth factor beta 2 in epithelial differentiation of developing teeth and odontogenic tumors. *J Clin Invest* 91:1019-1027, 1993.
4. Heikinheimo K, Voutilainen R, Happonen RP, Miettinen PJ. EGF receptor and its ligands, EGF and TGF-α, in developing and neoplastic human odontogenic tissues. *Int J Dev Biol* 37: 387-396, 1993.
5. Zhang YD, Chen Z, Liu C. Making a tooth: growth factors, transcription factors, and stem cells. *Cell Res* 15:301-316, 2005.
6. Namin AK, Azad TM, Eslami B, Sarkarat F, Shahrokhi M, Kashanian F. A study of the relationship between ameloblastoma and human papilloma virus. *J Oral Maxillofac Surg* 61:467-470, 2003.
7. Jaaskelainen K, Jee KJ, Leivo I, Saloniemi I, Knuutila S, Heikinheimo K. Cell proliferation and chromosomal changes in human ameloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 136:31-37, 2002.
8. Toida M, Balazs M, Treszl A, Rákossy Z, Kato K, Yamazaki Y, et al. Analysis of ameloblastomas by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 159:99-104, 2005.
9. Kumamoto H, Takahashi N, Ooya K. K-Ras gene status and expression of Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 33:360-367, 2004.
10. Wieser R. The transforming growth factor-β signaling pathway in tumorigenesis. *Curr Opin Oncol* 13:70-77, 2001.
11. Gomes CC, Oliveira CS, Castro WH, de Lacerda JC, Gomez RS. Clonal nature of odontogenic tumours. *J Oral Pathol Med* 38:397-400, 2009.

12. Sandros J, Heikinheimo K, Happonen RP, Stenman G. Expression of p21RAS in odontogenic tumors. *APMIS* 99:15-20, 1991.
13. Kumamoto H, Ooya K, Sasano H. Immunohistochemical localization of *c-myc* oncogene protein correlated with malignancy of oral epithelium. *Jpn J Oral Biol* 33:315-319, 1991.
14. Nodit L, Barnes L, Childers E, Finkelstein S, Swalsky P, Hunt J. Allelic loss of tumor suppressor genes in ameloblastic tumors. *Modern Pathol* 17:1062-1067, 2004.
15. Heikinheimo K, Jee KJ, Niini T, Aalto Y, Happonen RP, Leivo I, et al. Gene expression profiling of ameloblastoma and human tooth germ by means of a cDNA microarray. *J Dent Res* 81:525-530, 2002.
16. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 24:393-397, 1995.
17. Kumamoto H. Detection of apoptosis-related factors and apoptotic cells in ameloblastomas: analysis by immunohistochemistry and an in situ DNA nick end-labelling method. *J Oral Pathol Med* 26:419-425, 1997.
18. Shibata T, Nakata D, Chiba I, Yamashita T, Abiko Y, Tada M, et al. Detection of TP53 mutation in ameloblastoma by the use of a yeast functional assay. *J Oral Pathol Med* 31:534-538, 2002.
19. Kumamoto H, Izutsu T, Ohki K, Takahashi N, Ooya K. p53 gene status and expression of p53, MDM2, and p14 proteins in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 33:292-299, 2004.
20. Carvalhais J, Aguiar M, Araujo V, Araujo N, Gomez R. p53 and MDM2 expression in odontogenic cysts and tumours. *Oral Dis* 5:218-222, 1999.
21. Gadball AR, Patil R, Chaudhary M. Co-expression of Ki-67 and p53 protein in ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Acta Odontol Scand* Jul 25:1-7, 2011 [Epub ahead of print].
22. Kumamoto H, Ohki K, Ooya K. Expression of p63 and p73 in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 34:220-226, 2005.
23. Borkosky SS, Gunduz M, Beder L, Tsujigiwa H, Tamamura R, Gunduz E, et al. Allelic loss of the ING gene family loci is a frequent event in ameloblastoma. *Oncol Res* 18:509-518, 2010.
24. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of phosphorylated Akt, P13K, and PTEN in ameloblastic tumours. *Oral Dis* 13:461-467, 2007.
25. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of retinoblastoma protein and E2 promoter-binding factor-1 in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 35:183-189, 2006.
26. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of β -catenin and adenomatous polyposis coli (APC) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 34:401-406, 2005.
27. Siriwardena BS, Kudo Y, Ogawa I, Tilakaratne WM, Takata T. Aberrant beta-catenin expression and adenomatous polyposis coli gene mutation in ameloblastoma and odontogenic carcinoma. *Oral Oncol* 45:103-108, 2009.
28. Yoshida M, Kumamoto H, Ooya K, Mayanagi H. Immunohistochemical analysis of mixed and mesenchymal odontogenic tumors. *Oral Pathol Med* 8:125-132, 2003.
29. Kim J, Yook JL. Immunohistochemical study on proliferating cell nuclear antigen expression in ameloblastomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B:126-131, 1994.
30. Carini F, Francioso F, Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Evangelisti R, et al. Genetic expression profile of six odontogenic tumors. *J Dent Res* 82:551-557, 2003.
31. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, Almeida OP, Carrasco-Daza D, Garcia-Vazquez F, et al. Syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression in different subtypes of ameloblastomas. *Oral Oncol* 44:805-811, 2008.
32. Moreira PR, Guimarães MM, Guimarães AL, Diniz MG, Gomes CC, Brito JA, Gomez RS. Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 38:99-103, 2009.
33. Moreira PR, Guimarães MM, Gomes CC, Diniz MG, Brito JA, de Castro WH, Gomez RS. Methylation frequencies of cell-cycle associated genes in epithelial odontogenic tumours. *Arch Oral Biol* 54:893-897, 2009.
34. Castrilli G, Piantelli M, Artese L, Perfetti G, Rubini C, Fioroni M, et al. Expression of hMSH2 and hMLH1 proteins of the human DNA mismatch repair system in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med* 30:305-308, 2001.
35. Bachman KE, Park BH. Dual nature of TGF- β signaling: tumor suppressor vs. tumor promoter. *Curr Opin Oncol* 17:49-54, 2004.
36. Takata T, Miyauchi M, Ogawa I, Kudo Y, Takekoshi T, Zhao M, et al. Immunoeexpression of transforming growth factor beta in desmoplastic ameloblastoma. *Virchows Arch* 436:319-323, 2000.
37. Kumamoto H, Yoshida M, Ooya K. Immunohistochemical detection of hepatocyte growth factor, transforming growth factor- β and their receptors in epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 31:539-548, 2002.
38. Siqueira AS, Carvalho MR, Monteiro AC, Freitas VM, Jaeger RG, Pinheiro JJ. Matrix metalloproteinases, TIMPs and growth factors regulating ameloblastoma behaviour. *Histopathology* 57:128-137, 2010.
39. Kumamoto H, Ohki K, Ooya K. Association between endothelial growth factor (VEGF) expression and tumor angiogenesis in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 31:28-34, 2002.

40. Pripatnanont P, Song Y, Harris M, Meghji S. In situ hybridisation and immunohistochemical localisation of osteolytic cytokines and adhesion molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 27:496-500, 1998.
41. Kumamoto H, Ohba S, Suzuki T, Ooya K. Immunohistochemical expression of integrins and CD44 in ameloblastomas. *Oral Pathol Med* 6:73-78, 2001.
42. Kumamoto H, Kimi K, Ooya K. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single-stranded DNA). in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 30:596-602, 2001.
43. Kumamoto H, Ooya K. Expression of tumor necrosis factor α , TNF-related apoptosis-inducing ligand, and their associated molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 34:287-294, 2005.
44. Luo HY, Yu SE, Li TJ. Differential expression of apoptosis-related proteins in various cellular components of ameloblastomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:750-755, 2006.
45. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical analysis of bcl-2 family proteins in benign and malignant ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 28:343-349, 1999.
46. Sandra E, Nakamura N, Mitsuyasu T, Shiratsuchi Y, Ohishi M. Two relatively distinct patterns of ameloblastoma: an anti-apoptotic proliferating site in the outer layer (periphery) and a pro-apoptotic differentiating site in the inner layer (centre). *Histopathology* 39:93-98, 2001.
47. Kumamoto H, Kinouchi Y, Ooya K. Telomerase activity and telomerase reverse transcriptase (TERT). expression in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 30:231-236, 2001.
48. Migaldi M, Pecorari M, Rossi G, Maiorana A, Bettelli S, Tamassia MG, et al. Does HPV play a role in the etiopathogenesis of ameloblastoma? An immunohistochemical, in situ hybridization and polymerase chain reaction study of 18 cases using laser capture microdissection. *Mod Pathol* 18:283-289, 2005.
49. Jang HS, Cho JO, Yoon CY, Kim HJ, Park JC. Demonstration of Epstein-Barr virus in odontogenic and nonodontogenic tumors by the polymerase chain reaction (PCR). *J Oral Pathol Med* 30:603-610, 2001.
50. Mendes RA, Carvalho JE, van der Waal I. A comparative immunohistochemical analysis of COX-2, p53, and Ki-67 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:333-339, 2011.
51. Bitgood MJ, McMahon AP. Hedgehog and Bmp genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. *Dev Biol* 171:126-138, 1995.
52. Kumamoto H, Ohki K, Ooya K. Expression of Sonic hedgehog (SHH). signaling molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 33:185-90, 2004.
53. Leocata P, Villari D, Fazzari C, Lentini M, Fortunato C, Nicòtina PA. Syndecan-1 and Wingless-type protein-1 in human ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 36:394-399, 2007.
54. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, de Almeida OP, Carrasco-Daza D, Farfán-Morales JE, et al. Comparative expression of syndecan-1 and Ki-67 in peripheral and desmoplastic ameloblastomas and ameloblastic carcinoma. *Pathol Int* 59:229-233, 2009.
55. Saku T, Okabe H, Shimokawa H. Immunohistochemical demonstration of enamel proteins in odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 21:113-119, 1992.
56. Papagerakis P, Peuchmaur M, Hotton D, Ferdadji L, Delmas P, Sasaki S, et al. Aberrant gene expression in epithelial cells of mixed odontogenic tumors. *J Dent Res* 78:20-30, 1999.
57. Takata T, Zhao M, Uchida T, Wang T, Aoki T, Bartlett JD, et al. Immunohistochemical detection and distribution of enamelysin (MMP-20) in human odontogenic tumors. *J Dent Res* 79:1608-1613, 2000.
58. Perdigao PF, Gomez RS, Pimenta FJGS, De Marco L. Ameloblastin gene (AMBN). mutations associated with benign epithelial odontogenic tumors. *Oral Oncol* 40:841-846, 2004.
59. Chen J, Aufdemorte TB, Jiang H, Liu AR, Zhang W, Thomas HF. Neoplastic odontogenic epithelial cells express bone sialoprotein. *Histochem J* 30:1-8, 1998.
60. Wang A, Zhang B, Huang H, Zhang L, Zeng D, Tao Q, et al. Suppression of local invasion of ameloblastoma by inhibition of matrix metalloproteinase-2 in vitro. *BMC Cancer* 8:182, 2008.
61. Zhang B, Zhang J, Huang HZ, Xu ZY, Xie HL. Expression and role of metalloproteinase-2 and endogenous tissue regulator in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med* 39:219-222, 2010.
62. Kumamoto H, Yamauchi K, Yoshida M, Ooya K. Immunohistochemical detection of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs). in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 32:114-120, 2003.
63. Macpherson DW, Hopper C, Meghji S. Hypercalcaemia and the synthesis of interleukin-1 by an ameloblastoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 29:29-33, 1991.
64. Abdelsayed RA, Vartanian RK, Smith KK et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) expression in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 97:208-219, 2004.
65. Kumamoto H, Ooya K. Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP), osteoclast differentiation factor (ODF)/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL). and

osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF)/osteoprotegerin (OPG) in ameloblastomas. J Oral Pathol Med 33:46-52, 2004.
66. Sandra F, Hendarmin L, Kukita T, Nakao Y, Naka-

mura N, Nakamura S. Ameloblastoma induces osteoclastogenesis: a possible role of ameloblastoma in expanding in the bone. Oral Oncol 41:637-644, 2005.

Corresponding author:

Dr. Vasiliki Karathanasi
167 Mavromichali str., 114 72, Athens, Greece
Tel.: +30 210 6427179, +30 6977 873698

Υπεύθυνη αλληλογραφίας

Βασιλική Καραθανάση
Μαυρομιάλη 167, Τ.Κ. 11472, Αθήνα
Τηλ.: 210-6427179, 6977873698