

Expressão imuno-histoquímica de colágeno IV, tenascina-C e fibronectina em lesões centrais e periféricas de células gigantes*

Immunohistochemical expression of collagen IV, tenascin-C and fibronectin in central and peripheral giant cell lesions

Lêda Bezerra Quinderé**
Cassiano Francisco Weege Nonaka***
Lélia Batista de Souza****
Leão Pereira Pinto****

Resumo

Introdução – As lesões centrais e periféricas de células gigantes constituem um grupo de entidades patológicas que apesar de apresentarem características histopatológicas semelhantes, possuem etiologia e natureza incompletamente elucidadas. **Material e Métodos** – Procedeu-se análise imuno-histoquímica em 8 casos de lesões periféricas de células gigantes (LPCGs) e 16 casos de lesões centrais de células gigantes (LCCGs), obtidos dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, quanto à expressão e distribuição das proteínas da matriz extracelular colágeno IV, tenascina-C e fibronectina. **Resultados** – A análise dos espécimes revelou expressão descontínua de colágeno IV na membrana basal subepitelial das LPCGs, comumente associadas às áreas de infiltrado inflamatório, bem como, em membrana basal perivascular de LPCGs e LCCGs, com padrão contínuo, diminuindo de intensidade da periferia para o centro das lesões. A tenascina-C exibiu imunorreatividade na matriz extracelular intersticial, nos padrões reticular e fibrilar, com distribuição predominantemente dispersa e não uniforme, nas lesões pesquisadas. A fibronectina demonstrou expressão imuno-histoquímica semelhante entre LPCGs e LCCGs, exibindo distribuição uniforme por toda a matriz extracelular intersticial, com padrão reticular e fibrilar, frequentemente associados à presença de células gigantes multinucleadas e células mononucleadas. **Conclusão** – Os resultados obtidos não revelaram diferenças significativas na expressão imuno-histoquímica das proteínas, entre as lesões estudadas.

Palavras-chave: Granuloma de células gigantes; Colágeno tipo IV; Tenascina; Fibronectinas; Proteínas da matriz extracelular

Abstract

Introduction – The central and peripheral giant cells lesions represent a group of pathological entities that despite exhibiting similar histopathological features, etiology and nature are not entirely clear. **Methods** – It was performed an immunohistochemical analysis of 8 cases of peripheral giant cell lesion (PGCLs) and 16 cases of central giant cell lesion (CGCLs) obtained from the archives of Surgical Oral Pathology of Federal University of Rio Grande do Norte, in relation to expression and distribution of extracellular matrix proteins collagen IV, tenascin-C and fibronectin. **Results** – The specimens revealed discontinuous expression of collagen IV in epithelial basement membrane of PGCLs, commonly associated with areas showing inflammatory cells. Additionally, collagen IV was observed in vascular basal membrane of PGCLs and CGCLs, showing continuous pattern, fading from periphery to center areas. Tenascin-C expression was verified in extracellular matrix displaying reticular and fibrillar patterns and predominantly diffuse and heterogeneous distribution both in PGCLs and CGCLs. Immunohistochemical expression of fibronectin was observed equally in PGCLs and CGCLs, exhibiting a uniform distribution through extracellular matrix, with reticular and fibrillar patterns, mainly in the neighborhood of mononucleated and multinucleated cells. **Conclusion** – The results obtained demonstrated no significant differences in the pattern of expression of collagen IV, tenascin-C and fibronectin among PGCLs and CGCLs studied.

Key words: Granuloma, giant cell; Collagen type IV; Tenascin; Fibronectins; Extracellular matrix proteins

* Resumo da Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

** Professora Doutora da Disciplina de Odontopediatria da UFRN.

*** Aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN.

**** Professores Titulares do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN. E-mail: lppinto@digicom.br

Introdução

As lesões de células gigantes centrais e periféricas são entidades distintas de natureza não neoplásica. Possuem uma aparência microscópica semelhante, sendo caracterizadas por uma densa proliferação de células mesenquimais, ovaladas ou fusiformes, bem como, quantidade variável de células gigantes multinucleadas dispersas no estroma de tecido conjuntivo, em posição perivascular ou contígua a áreas de hemorragia⁶. A estes aspectos histológicos, soma-se a presença de depósitos de hemossiderina, eritrócitos extravasados, focos de material osteóide e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear^{1,13}.

A matriz extracelular consiste em uma estrutura tridimensional, composta por três grupos principais de moléculas: proteínas estruturais fibrosas, como colágeno e elastina; glicoproteínas adesivas, como fibronectina e tenascina; e proteoglicanos, como perlecan^{7,9}. Tais macromoléculas organizam-se em duas estruturas gerais, denominadas de matriz intersticial e membrana basal. Esta última é encontrada na interface epitélio/conjuntivo, bem como, envolvendo células endoteliais, células musculares esqueléticas e células adiposas³.

Dentre as inúmeras funções desempenhadas pelas matrizes extracelulares, destacam-se o fornecimento de substrato para aderência, migração e proliferação celulares e reservatório de fatores de crescimento, bem como, barreira à invasão tumoral e conseqüente desenvolvimento de metástases^{3,11}.

Ortega e Werb¹² (2002) afirmaram que o colágeno IV é um dos principais constituintes das membranas basais, apresentando-se como regulador importante da morfogênese, crucial para a regulação da adesão, migração e sobrevivência de diversos tipos celulares. Por sua vez, a tenascina e a fibronectina são glicoproteínas de adesão da matriz extracelular, comumente associadas com várias interações celulares durante o desenvolvimento embrionário normal, reparo tecidual e processos inflamatórios e neoplásicos¹⁷.

Enaltecendo a importância dos efeitos de regulação envolvidos na matriz celular, Oliveira *et al.*¹¹ (2004) afirmaram que alterações na composição da matriz extracelular, necessárias ao controle efetivo de tecidos e órgãos em formação, podem, por vezes, determinar o desenvolvimento de patologias diversas.

Considerando todas as funções desempenhadas pela matriz extracelular, o presente trabalho propõe-se a realizar um estudo imuno-histoquímico da expressão e distribuição de colágeno IV, tenascina-C e fibronectina na matriz extracelular de lesões de células gigantes centrais (LCCGs) e periféricas (LPCGs), contribuindo, assim, para uma melhor compreensão do comportamento biológico distinto destas entidades patológicas.

Material e Métodos

A amostra foi constituída por 24 casos, sendo 16 casos de LCCGs e 8 casos de LPCGs, fixados em formol a 10% e incluídos em parafina, obtidos dos arquivos do Serviço de

Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Para confirmação do diagnóstico, todos os espécimes foram submetidos a cortes de 5 µm de espessura, estendidos em lâminas de vidro, corados pela técnica da Hematoxilina/Eosina e examinados em microscopia de luz.

Para o estudo imuno-histoquímico, utilizando-se o método da estreptoavidina-biotina, as amostras foram submetidas a cortes de 3 µm de espessura, com recuperação antigênica através da utilização de pepsina a 1%, durante 60 minutos a 37°C. Posteriormente, realizou-se o bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio 10 volumes, e consecutivamente, incubação dos anticorpos primários anti-colágeno IV (*Dako Glostrup Denmark*; Clone CIV22; diluição 1:40; 120 minutos), anti-tenascina-C (*Dako Glostrup Denmark*; Clone V251; diluição 1:150; overnight) e anti-fibronectina (*Dako Glostrup Denmark*; Clone FR1; diluição 1:600; 120 minutos), em solução tampão TRIS-HCL, pH 7.4.

O anticorpo secundário foi utilizado na diluição de 1:100 durante 30 minutos, seguindo-se a incubação do complexo estreptoavidina-biotina (*Dako Glostrup Denmark*) na diluição de 1:100, por um período de 30 min. Por fim, os cortes foram revelados por solução cromógena de diaminobenzidina (*Sigma Chemical CO USA*), contracorados com hematoxilina de Mayer e as lâminas montadas em Permount® (*Fisher Scientific NJ USA*).

O padrão de expressão e distribuição imuno-histoquímica dos componentes da matriz extracelular colágeno IV, tenascina-C e fibronectina foram analisados, utilizando-se a microscopia óptica, tanto em membranas basais como em meio à matriz extracelular intersticial.

Para a análise da expressão imuno-histoquímica em membranas basais, foram considerados os parâmetros: localização, intensidade e padrão de marcação. Para o parâmetro intensidade, os casos foram categorizados em: imunorreatividade positiva intensa, imunorreatividade positiva fraca e imunorreatividade negativa. Por sua vez, para o parâmetro localização, analisou-se a imunomarcação para estas proteínas em membranas basais subepiteliais e perivascularares. Por fim, para o parâmetro padrão de marcação, foram utilizadas as seguintes categorias: imunorreatividade contínua e imunorreatividade descontínua.

Em meio à matriz extracelular intersticial, a análise dos casos levou em consideração os parâmetros: localização, intensidade e padrão de imunorreatividade. Para o parâmetro localização, os casos foram categorizados em: distribuição focal, distribuição dispersa uniforme e distribuição dispersa não uniforme. Para o parâmetro intensidade, os casos foram categorizados em: imunorreatividade positiva intensa, imunorreatividade positiva fraca e imunorreatividade negativa. Por fim, para o parâmetro padrão de imunorreatividade, foram utilizadas as seguintes categorias: reticular, fibrilar e associação reticular/fibrilar.

Resultados

Colágeno IV

O colágeno IV foi expresso de forma descontínua em

membranas basais subepiteliais de 4 dos 8 (50%) casos de LPCGs, comumente associadas a áreas de exocitose e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Com relação à intensidade, 3 dos 8 (37.5%) espécimes demonstraram fraca expressão imuno-histoquímica.

Todos os casos de LPCGs demonstraram imunorreatividade de padrão contínuo nas membranas basais dos vasos sanguíneos superficiais, embora a intensidade de expressão imuno-histoquímica tenha variado, com 5 dos 8 (62.5%) casos revelando intensa marcação (Figura 1). Vasos sanguíneos situados em porções profundas de LPCGs apresentaram imunorreatividade fraca, porém contínua, em 6 dos 8 (75%) espécimes.

Por sua vez, as LCCGs demonstraram expressão imuno-histoquímica para colágeno IV, em vasos superficiais, em 13 dos 16 (81.25%) casos, todos estes com padrão contínuo. Em relação à intensidade, 7 dos 13 (53.85%) casos positivos revelaram fraca imunorreatividade. Observando-se a membrana basal dos vasos sanguíneos situados profundamente, verificou-se imu-

norreatividade em 9 dos 16 (56.25%) espécimes, com padrão contínuo em todos estes. Com relação à intensidade, 5 dos 9 (55.55%) casos positivos exibiram fraca expressão imuno-histoquímica (Figura 2).

Tenascina-C

A tenascina-C demonstrou imunorreatividade em 6 das 8 LPCGs analisadas e em 9 das 13 LCCGs analisadas, apresentando-se de forma intensa e dispersa por todo o tecido conjuntivo, com padrão de distribuição não uniforme verificado em 83.33% das LPCGs. Nas LCCGs, o padrão de distribuição não uniforme foi constatado em menor proporção (55.56%).

Com relação ao padrão imuno-histoquímico observado na matriz extracelular intersticial de LPCGs e LCCGs, evidenciou-se exclusivamente o aspecto reticular em 66.67% dos casos em ambos os grupos. De uma forma geral, denotou-se uma tendência para presença do padrão reticular em áreas adjacentes às células mono-

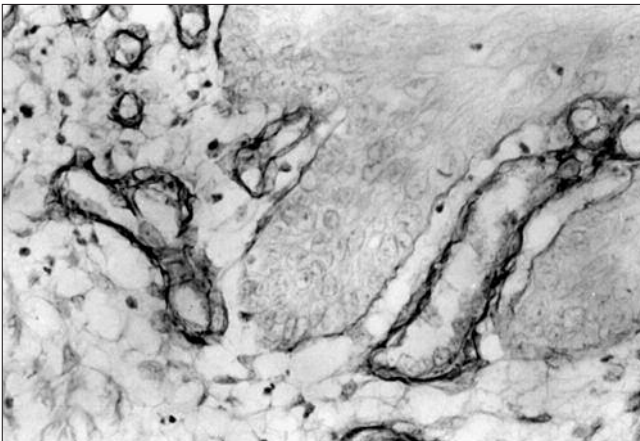


Figura 1. Fotomicrografia revelando imunorreatividade para colágeno IV, de padrão contínuo em membrana basal de vasos sanguíneos superficiais, em LPCG (Estreptoavidina-Biotina/400x)

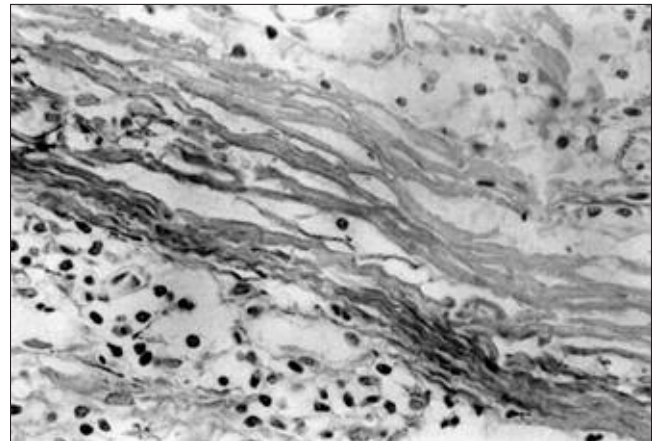


Figura 3. Fotomicrografia de LCCG exibindo imunorreatividade para tenascina-C de padrão fibrilar em meio à matrix extracelular (Estreptoavidina-Biotina/400x)

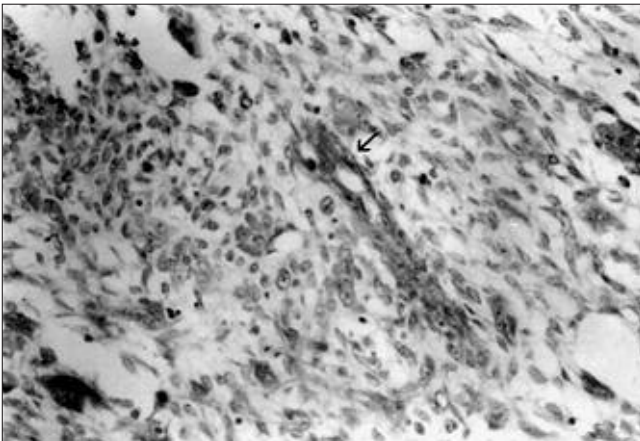


Figura 2. Fotomicrografia de LCCG demonstrando imunorreatividade contínua e fraca para colágeno IV ao longo de vasos sanguíneos situados profundamente (seta) (Estreptoavidina-Biotina/400x)

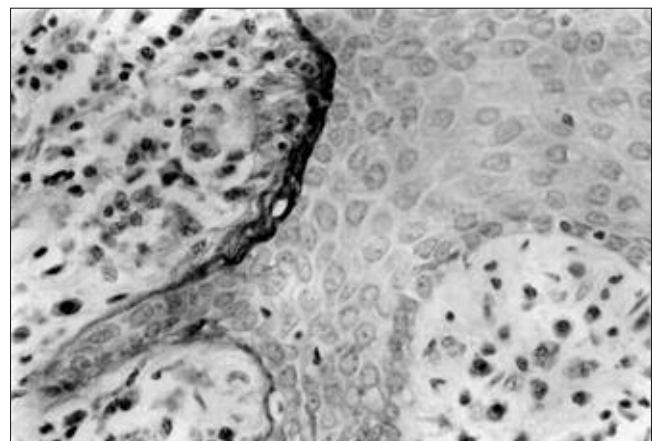


Figura 4. Fotomicrografia revelando imunorreatividade intensa e descontínua para tenascina-C ao longo de membrana basal subepitelial, em LPCG (Estreptoavidina-Biotina/400x)

nucleadas e gigantes multinucleadas, enquanto o padrão fibrilar foi constatado em áreas dispersas (Figura 3).

A imunorreatividade para tenascina-C em membranas basais subepiteliais foi verificada em 6 dos 8 (75%) casos de LPCGs, apresentando padrão descontínuo e intensa marcação em todos os casos positivos (Figura 4).

Considerando-se as membranas basais perivasculares, a expressão imuno-histoquímica de tenascina-C foi praticamente nula, visto que apenas 1 caso foi positivo para os vasos sanguíneos da porção mais superficial das LPCGs, cuja expressão evidenciou-se intensa e de padrão contínuo. Por sua vez, as LCCGs não apresentaram qualquer reatividade para o antígeno tenascina-C, em membrana basal perivascular.

Fibronectina

Expressão imuno-histoquímica de fibronectina foi evidenciada na matriz extracelular intersticial de todos os casos de LPCGs e LCCGs analisados. Nas LPCGs, 7 dos 8 (87.5%) casos exibiram expressão intensa. Por sua vez, 10 dos 16 (62.5%) espécimes de LCCGs demonstraram imunorreatividade intensa.

Com relação ao padrão de expressão da fibronectina, este se apresentou de forma mista (fibrilar/ reticular) em 6 das 8 (75%) LPCGs e em 6 dos 16 (37.5%) casos de LCCGs. O padrão reticular isolado foi constatado, por sua vez, em 2 dos 8 (25%) casos de LPCGs e em 7 dos 16 (43.75%) espécimes de LCCGs.

Ao se analisar a membrana basal dos vasos sanguíneos superficialmente situados, a fibronectina revelou-se expressa em 7 dos 13 (56.25%) casos positivos de LCCGs, enquanto que nas LPCGs esta se apresentou positiva em 7 dos 8 (87.5%) casos. Do total de casos positivos de LPCGs, 6 (85.7%) revelaram intensa expressão, ao passo que em LCCGs, 5 dos 7 (77.78%) espécimes exibiram tal intensidade. Com relação ao padrão de expressão, 85.72% das LPCGs e 77.78% das LCCGs demonstraram-no de forma contínua.

Para os vasos sanguíneos localizados mais profunda-

mente, a expressão da fibronectina foi positiva em 7 dos 8 espécimes (87.5%) de LPCGs, dos quais observou-se fraca marcação em 57.15%. As LCCGs, por sua vez, demonstraram 7 dos 13 (56.25%) casos com marcação positiva e, dentre estes, 77.77% revelaram imunorreatividade intensa (Figura 5).

Em relação às membranas basais subepiteliais, as lesões periféricas exibiram 5 dos 8 (62.5%) casos com expressão positiva para a fibronectina, sendo destes, 60% com fraca marcação. Não obstante, todos os casos de LPCGs revelaram padrão descontínuo da expressão de fibronectina em membranas basais subepiteliais (Figura 6).

Discussão

A matriz extracelular caracteriza-se por uma rede de macromoléculas que circunda as células constituintes dos tecidos, sendo sintetizada por elementos celulares residentes, de forma geneticamente programada, porém, passível de influências por moléculas secretadas localmente⁷.

Conforme Ortega e Werb¹² (2002), a matriz extracelular, além de prover suporte mecânico às células, influencia o comportamento biológico destas, durante processos fisiológicos e patológicos, através da geração de moléculas sinalizadoras que atuam entre a matriz intersticial e membranas basais e os próprios elementos celulares.

Nesta amostra, pesquisou-se a expressão imuno-histoquímica de componentes da matriz extracelular em LCCGs e LPCGs, utilizando anticorpos específicos para colágeno IV, tenascina-C e fibronectina, para efeito de estudo comparativo entre as duas entidades, histologicamente semelhantes e de comportamento biológico distinto.

A presença do colágeno IV foi confirmada em 50% das LPCGs, demonstrando um padrão descontínuo ao longo da membrana basal subepitelial, com 75% dos casos revelando imunorreatividade fraca. É possível

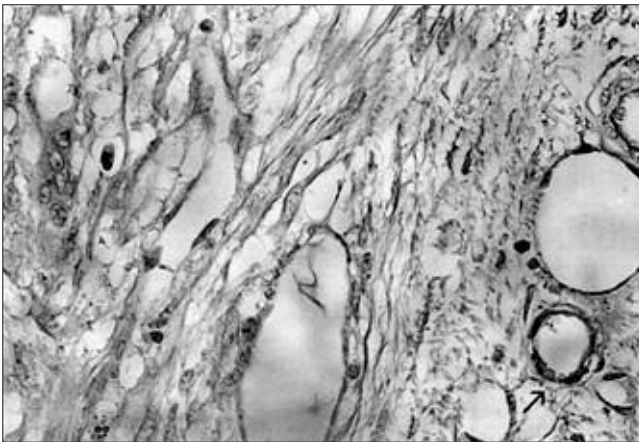


Figura 5. Fotomicrografia revelando intensa imunorreatividade para fibronectina ao longo de vasos sanguíneos em LCCG (seta) (Estreptoavidina-Biotina/400x)

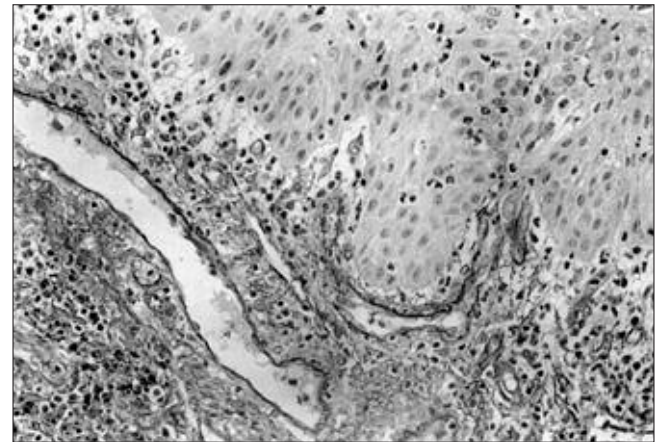


Figura 6. Fotomicrografia de LPCG demonstrando imunorreatividade de padrão descontínuo para fibronectina em membrana basal subepitelial (Estreptoavidina-Biotina/400x)

que este padrão possa ser atribuído à presença de infiltrado inflamatório na área, acarretando liberação de enzimas proteolíticas responsáveis pela degradação do colágeno IV nesta localização¹⁴.

Neste estudo, as membranas basais dos vasos sanguíneos de LPCGs e LCCGs foram positivas para o colágeno IV, com maior expressividade para os vasos sanguíneos periféricos. Tal constatação sugere que a membrana basal dos vasos sanguíneos situados na intimidade destas lesões apresente resistência mecânica diminuída. Tal inferência é suportada por Siqueira Junior e Dantas¹⁴ (2000), os quais descrevem o colágeno IV como principal responsável pela resistência mecânica das membranas basais.

Adicionalmente, é possível que a fraca expressão imuno-histoquímica de colágeno IV ao longo da membrana basal de vasos sanguíneos presentes em porções profundas de LPCGs e LCCGs possa refletir a presença de estruturas vasculares mal formadas ou funcionalmente imaturas, conforme também sugeriram Lim e Gibbins⁸ (1995).

De um modo geral, os espécimes de LCCGs e LPCGs não expressaram colágeno IV na matriz extracelular intersticial, confirmando assim a sua participação exclusiva na composição das membranas basais, evidenciada pela expressão positiva das paredes vasculares e junção epitélio/conjuntivo¹².

A tenascina-C está presente ao longo da membrana basal de diferentes epitélios de origem ecto e endodérmica, bem como na junção dermo-epidérmica. Seu papel ainda não está bem definido, mas sua expressão encontra-se aumentada nos tecidos em desenvolvimento, processos reparativos, inflamatórios e neoplásicos^{2,16}.

A imunorreatividade para tenascina-C em torno das células gigantes, marcante em LPCGs e LCCGs deste trabalho, é um dado discordante dos resultados apresentados por Mighell *et al.*¹⁰ (1996), que relataram ausência de imunorreatividade em áreas circunvizinhas a essas células. Para estes autores, a expressão imuno-histoquímica de tenascina-C estaria associada a feixes colagênicos e vasos sanguíneos.

Pesquisas como as conduzidas por Tiitta *et al.*¹⁶ (1995) e Tarquínio¹⁵ (1999) descreveram em lesões mucocutâneas, o aumento da expressão de tenascina-C em áreas de intenso infiltrado inflamatório. Contudo, a correlação entre a expressão da tenascina-C e a densidade da reação inflamatória, não foi evidenciada neste estudo, corroborando os achados de Mighell *et al.*¹⁰ (1996).

Tiitta *et al.*¹⁶ (1994) reportaram que o aumento da expressão imuno-histoquímica de tenascina-C quando da existência de processos inflamatórios, sugere a implicação de células inflamatórias e citocinas associadas, na estimulação da síntese e secreção desta proteína. Nos casos de LPCGs e LCCGs deste estudo, em decorrência da falta de associação entre a expressão imuno-histoquímica desta proteína e a presença de infiltrado inflamatório, a imunorreatividade dispersa por toda matriz extracelular intersticial de LPCGs e LCCGs, pode ser um indicativo da habilidade de outros elementos celulares, como células mononucleadas e células gigantes

multinucleadas, em induzir a secreção desta proteína.

Com relação à avaliação imuno-histoquímica da fibronectina nas LPCGs, nesta pesquisa, a imunorreatividade positiva estendeu-se pela superfície da matriz extracelular intersticial, envolvendo vasos sanguíneos situados na profundidade e na superfície das lesões, alcançando a região da membrana basal subepitelial, local em que se mostrou descontínua e de intensidade variável. As LCCGs acompanharam esse padrão, exceção feita pela região de membrana basal subepitelial, não observada em decorrência da inexistência do epitélio de revestimento oral nos fragmentos biopsiados.

Pôde-se constatar que em LPCGs houve predomínio da associação entre os padrões reticular e fibrilar, enquanto que nas LCCGs houve um certo equilíbrio entre este e o padrão puramente reticular. De maneira geral, observou-se a associação do padrão reticular com a presença das células gigantes multinucleadas e células mononucleadas, enquanto que o padrão fibrilar esteve comumente associado à presença de fibras colágenas.

A organização da fibronectina em padrões reticular e fibrilar encontrados na matriz extracelular das LPCGs e LCCGs desta amostra pode estar associada à proliferação celular. Achados que suportam essa sugestão são reportados por Grill *et al.*⁵ (1997), os quais observaram que, em meio de cultura, a organização da fibronectina em adesões focais intensificou a proliferação fibroblástica, favorecendo o ingresso das células na fase S do ciclo celular.

Ao contrário de Tarquínio¹⁵ (1999), não foi possível relacionar o padrão de distribuição reticular com o infiltrado inflamatório, visto que esse padrão foi verificado até mesmo em lesões onde o infiltrado inflamatório estava ausente. Porém, quando da avaliação da sua expressão em região de membrana basal em LPCGs, isso foi possível, pela descontinuidade apresentada por essas estruturas, situadas nas proximidades das células inflamatórias, capazes de degradarem a membrana basal através de complexos enzimáticos diversos.

Em relação aos vasos sanguíneos situados na periferia das LPCGs, a expressão imuno-histoquímica intensa e contínua, revelada por suas membranas basais, sugere que o aumento quantitativo da fibronectina nas lesões periféricas favorece a neovascularização, frente ao estímulo dado à migração de células endoteliais. Diferentemente, os vasos sanguíneos situados na profundidade dessas lesões, mostraram descontinuidade e fraca expressão em maior proporção de casos (57.15%).

Poder-se-ia atribuir tal ocorrência, embasando-se em achados descritos por Eijan *et al.*⁴ (1993), a um possível efeito da fibronectina sobre as membranas das células constituintes dessas lesões, impedindo a liberação de fatores indutores da neovascularização, ou mesmo, por sua competição com a heparina endotelial, comprometendo, assim, a angiogênese.

Conclusão

Com base nos resultados obtidos neste trabalho, é possível observar características peculiares nos pa-

drões de expressão dos componentes da matriz extracelular nas LPCGs e LCCGs. Estes se caracterizam por: expressão de colágeno IV nas membranas basais perivasculares de LCCGs e LPCGs com padrão contínuo, apresentando diminuição de intensidade da periferia para o centro das lesões; baixa expressividade de tenascina-C em membranas basais perivasculares em LPCGs e ausência de expressão em

LCCGs e; diminuição da marcação imuno-histoquímica para fibronectina em membranas basais perivasculares nas LCCGs, quando comparadas às lesões periféricas.

Em conjunto, os achados referentes à imuno-histoquímica dos componentes da matriz extracelular colágeno IV, tenascina-C e fibronectina não permitiram estabelecer diferenças marcantes entre LPCGs e LCCGs.

Referências

1. Chaparro-Avedaño V, Berini-Aytés L, Gay-Escoda G. Granuloma periférico de células gigantes. A propósito de 5 casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:48-57.
2. Chiquet-Ehrismann R, Hagios C, Schenk S. The complexity in regulating the expression of tenascins. *BioEssays*. 1995;17:873-8.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins – patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
4. Efjan AM, Davel L, Lustig ES. Modulación de la angiogenesis inducida por linfocitos por proteínas de la matriz extracelular. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1993;43:53-7.
5. Grill V, Sandrucci MA, Basa M, Di Lenarda R, Dorigo E, Narducci P *et al*. The influence of dental metal alloys on cell proliferation and fibronectin arrangement in human fibroblast cultures. *Arch Oral Biol*. 1997;42:641-7.
6. Kauzman A, Li SQ, Bradley G, Bell RS, Wunder JS, Kandel R. Central giant cell granuloma of the jaws: assessment of cell cycle proteins. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:170-6.
7. Labat-Robert J. Cell-matrix interactions in aging: role of receptors and matricryptins. *Ageing Res Rev*. 2004;3:233-47.
8. Lim L, Gibbins JR. Immunohistochemical and ultrastructural evidence of a modified microvasculature in the giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1995;79:190-8.
9. Matias MA, Li H, Young WG, Bartold PM. Immunohistochemical localisation of extracellular matrix proteins in the periodontium during cementogenesis in rat molar. *Arch Oral Biol*. 2003;48:709-16.
10. Mighell AJ, Robinson PA, Hume WJ. PCNA and Ki-67 immunoreactivity in multinucleated cells of giant cell fibroma and peripheral giant cell granuloma. *J Oral Pathol Med*. 1996;25:193-9.
11. Oliveira MDC, Miranda JL, Amorim RFB, Souza LB, Freitas RA. Tenascin and fibronectin expression in odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:354-9.
12. Ortega N, Werb Z. New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. *J Cell Sci*. 2002;115:4201-14.
13. Özcan C, Apaydin FD, Görür K, Apa DD. Peripheral giant cell granuloma of the mandibular condyle presenting as a preauricular mass. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005; 262:178-81.
14. Siqueira Junior JF, Dantas CJS. Mecanismos celulares e moleculares da inflamação. São Paulo: Medsi; 2000.
15. Tarquínio SBC. Estudo de componentes da matriz extracelular no líquen plano, penfigóide benigno de mucosa e pênfigo vulgar. [Tese de Doutorado] São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 1999.
16. Tiitta O, Happonen RP, Virtanen I, Luomanen M. Distribution of tenascin in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 1994;23:446-50.
17. Yang JT, Bader BL, Kreidberg JA, Ullman-Cullere M, Trevithick JE, Hynes RO. Overlapping and independent functions of fibronectin receptor integrins in early mesodermal development. *Dev Biol*. 1999; 215:264-77.

Recebido em 9/4/2007

Aceito em 21/6/2007