Амелобластомагийн эсийн нэвчилтэд Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

Буянбат (Baoyinbatu)[1,2], Урьхан (Wurihan)[2,3], Baolidao[2], Б.Дамдиндорж[1], Ц.Сарнай[1]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн Сургууль
[2]БНХАУ, ӨМӨЗО, Улаанхад Их Сургуулийн Хараа Эмнэлэг
[3]АШУҮИС, АУС, Эх Барих, Эмэгтэйчүүдийн Тэнхим
Цахим шуудан: sarnai@mnums.edu.mn, Утас: 99190348

Түлхүүр үг:

Амелобластома
Нэвчилт
Transwel
FLI-06

Товч утга:

Үндэслэл: Хавдрын үүсэл, хөгжлийг тайлбарласан олон онол байдаг ба энэ нь олон үе шаттай үйл явц юм. Энэ нь **ургалт**, өсөлт, шилжилт хөдөлгөөн, нэвчилт, үсэрхийлэл, ангиогенез зэрэг үйл ажиллагааг хянадаг олон генээс хамаардаг. Амелобластома нь одонтогенийн хучуур эдийн хавдар бөгөөд түүний 80% нь эрүүнд тохиолддог ба ихэвчлэн өвдөлтгүйгээр эрүүг тэлж нүүрний гажиг үүсгэдэг. Хэдийгээр амелобластома нь хоргүй хавдар боловч энэ нь хэсэг газрын инвазив хавдар ба мэс засал эмчилгээний дараах дахилт нь 90% хүртэл тохиолддог байна. Мөн хорт хавдарт шилжих боломжтой байдаг. Судлаачдын судалгааны үр дүнгээс харахад амелобластомагийн үед эсэд ургалт, нэвчилт явагддаг. Амелобластомагийн одоогийн стандарт эмчилгээнд яс тайралт мэс засал багтдаг бөгөөд үүнийг хавдрын байршлаас хамааран захын доод эрүү, сегментчилсэн эрүүний мэс засал, хэсэгчилсэн дээд эрүүний мэс засал эсвэл нийт эрүүний тайралт гэж хуваадаг. Хэдийгээр эдгээр мэс заслын эмчилгээ нь тодорхой үр дүнтэй боловч үр дүн нь ихэвчлэн эрүүний гажиг үүсэх, нүүрний хэлбэрийн гажиг үүсгэдэг. Тиймээс эмчилгээний тодорхой стратегийг идэвхтэй эрэлхийлэх шаардлагатай байна.Сүүлийн үеийн судалгаагаар хэвийн бус дохио дамжих замын идэвхжүүлэлт ба амелобластомагийн нэвчилтийн талаар холбон судалж эхэлж байна. Дохио дамжих замын элемент, зорилтот ген ба молекулын биет хоорондох нарийн төвөгтэй харилцан үйлчлэл нь янз бүрийн дохио дамжих зам дахь хавдрын эсийн өсөлт, апоптоз болон бусад гол эмгэгийн үзэгдлүүдийг зохицуулдаг. Бусад судлаачдын судалгааны үр дүнгээс харахад амелобластома эсийн нэвчилтийг дэмжихэд Notch дохио дамжих зам чухал болохыг харуулсан байна. Гэсэн хэдий ч Notch дохио дамжих зам ба түүнтэй холбоотой уураг нь амелобластома эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөө тодорхойгүй хэвээр байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Амелобластомагийн эсийн нэвчилтэд Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн үзүүлэх нөлөөг судлах. **Арга, аргачлал:** Энэхүү судалгааг АШУҮИС Эрдмийн сургууль, БНХАУ-ын Өвөр Монголын өөртөө засах орны Улаан хадын их сургуулийн Хараат эмнэлэгт туршилт судалгааны баазыг түшиглэн тоон судалгааны арга, туршилт судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. FLI-06-аар Notch дохио дамжих замыг дарангуйлсны дараах АВ эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөөг Transwell аргаар судалсан. Судалгаанд ашигласан амелобластомагийн шугаман эсийг Улаан хадын их сургуулийн Хараат эмнэлгийн туршилт судалгааны баазаас авч ашигласан болно. Notch дохио дамжих замын дарангуйлагч FLI-06-г Шанхай хотын Absin Bioscience Inc. (Absin® CAS: 313967-18-9) -аас худалдаж авсан. **Үр дүн:** Transwell (Lower chamber)-ийн эсийг нил ягаан талстын будгаар (Amethyst dyeing) будсны дараа микроскопоор ажиглахад FLI-06-аар дарангуйлсан АВ эсийн тоо нь хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад бага байлаа. Хяналтын бүлгийн эсийн нэвчилтийг 100% гэж тооцоолон туршилтын бүлэгтэй харьцуулахад, туршилтын бүлгийн эсийн нэвчилт нь 25% байсан. Амелобластомагийн эсийн нэвчилтийн идэвхжил нь 1.37 ± 0.06 %, нэвчилтийн эсийн тоо нь 137.20±25.55 байсан бол амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эсийн нэвчилтийн идэвхжил нь 0.12±0.01 %, нэвчилтийн эсийн тоо нь 80.40 ± 3.36 байсан.FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн тоо нь 34.60±6.95 байж, энгийн өсгөвөрлөх орчинг ашигласан хяналтын бүлэгийн эсийн тоо 137.20±25.55 байв. **Дүгнэлт:** Notch дохио дамжих замыг FLI-06-аар дарангуйлснаар амелобластома эсийн нэвчилтийг бууруулж байв.

Үндэслэл: Хавдрын үүсэл, хөгжлийг тайлбарласан олон онол байдаг ба энэ нь олон үе шаттай үйл явц юм. Энэ нь ургалт, өсөлт, шилжилт хөдөлгөөн, нэвчилт, үсэрхийлэл, ангиогенез зэрэг үйл ажиллагааг хянадаг олон генээс хамаардаг.[1,2] Амелобластома нь одонтогенийн хучуур эдийн хавдар бөгөөд түүний 80% нь эрүүнд тохиолддог ба ихэвчлэн өвдөлтгүйгээр эрүүг тэлж нүүрний гажиг үүсгэдэг.[3.4] Хэдийгээр амелобластома нь хоргүй хавдар боловч энэ нь хэсэг газрын инвазив хавдар ба мэс засал эмчилгээний дараах дахилт нь 90% хүртэл тохиолддог байна. Мөн хорт хавдарт шилжих боломжтой байдаг. Судлаачдын судалгааны үр дүнгээс харахад амелобластомагийн үед эсэд ургалт, нэвчилт явагддаг.[5.6]

Амелобластомагийн одоогийн стандарт эмчилгээнд яс тайралт мэс засал багтдаг бөгөөд үүнийг хавдрын байршлаас хамааран захын доод эрүү, эрүүний үечилсэн мэс засал, хэсэгчилсэн дээд эрүүний мэс засал эсвэл нийт эрүүний тайралт гэж хуваадаг.[5.6] Хэдийгээр эдгээр мэс заслын эмчилгээ нь тодорхой үр дүнтэй боловч үр дүн нь ихэвчлэн эрүүний гажиг үүсэх, нүүрний хэлбэрийн гажиг үүсгэдэг. Тиймээс эмчилгээний тодорхой стратегийг идэвхтэй эрэлхийлэх шаардлагатай байна. Сүүлийн үеийн цөөнгүй судалгаанд хэвийн бус дохио дамжих замын идэвхжүүлэлт ба амелобластомагийн нэвчилтийн талаар дурьдсан байна. Дохио дамжих замын элемент, зорилтот ген ба молекулын биет хоорондох нарийн төвөгтэй харилцан үйлчлэл нь янз бүрийн дохио дамжих зам дахь хавдрын эсийн өсөлт, апоптоз болон бусад гол эмгэгийн үзэгдлүүдийг зохицуулдаг. Бусад судлаачдын судалгааны үр дүнгээс харахад амелобластома эсийн нэвчилтийг дэмжихэд Notch дохио дамжих зам чухал болохыг харуулсан байна.[7-9] Гэсэн хэдий ч Notch дохио дамжих зам ба түүнтэй холбоотой уураг нь амелобластома эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөө тодорхойгүй хэвээр байна. Бид Notch дохио дамжих замыг дарангуйлах нь амелобластома эсийн нэвчилтэд хэрхэн нөлөөлж байгаа төдийгүй хоорондын хамаарал байгаа эсэхийг судлав. Амелобластома эсийн Notch дохио дамжих замыг дарангуйлж, энэ зам нь амелобластома эсийн нэвчилтэд хэрхэн нөлөөлж буйг тодорхойлох судалгаа хийсэн. Өмнөх судалгаагаар одонтоген хавдар үүсэх, хорт хавдрын эсийн ялгаралд Notch дохио дамжих зам нөлөөлсөн болохыг баримтжуулсан байдаг.[10] Notch 1 ба түүний лиганд Jagged1 нь АВ-д агуулагдаж байгаа нь судлагдсан.

Notch-ийн бусад эсэд илрэх экспресс нь амелобластома дахь булчирхайлаг, шоо хэлбэртэй эсвэл суурь хэлбэртэй эсэд мэдэгдэхүйц экспресстэй байдаг. Зарим судалгаагаар Notch1 нь амелобластома эсийн нэвчилт болон Cyclin D1 уургийн экспресст чухал нөлөө үзүүлдэг болохыг тогтоожээ. Олон тооны судалгаанууд эсийн хөгжлийг зохицуулах, ялгах, эсийн үржил, апоптозыг зохицуулахад Notch дохио дамжих замын үүргийг онцолсон байдаг.[11-14] Notch дохио дамжих зам нь хувьслын хувьд хадгалагдсан дохио дамжуулах механизмыг илэрхийлдэг. Олон эрхтэнд хавдар үүсэх нь Notch дохио дамжих замын хэвийн бус идэвхжилтэй холбоотой болох нь судлагдсаар байна. Notch дохио дамжих зам нь адил бос систем дэх адил бос төрлийн хавдрын төрөл, түүнчлэн хавдрын өсөлтийн эхэн, дунд, хожуу үе, тэрчлэн байтугай нэвчилтэдийн янз бүрийн үе шатанд адил бос зохицуулалтын үүргийг гүйцэтгэдэг болохыг нотлох баримтууд байдаг.[13-14] Notch1-ийн экспресс нь амны хөндийн хавтгай хучуур эдийн хорт хавдар (Oral Squamous Cell Carcinoma - OSCC) үүсэх гол түлхүүр юм. Амны хөндийн хавтгай хучуур эд дэх Notch1-ийн экспресс нь голчлон суурь эсүүдэд байршдаг. Амны хөндийн салст бүрхүүлийн хучуур эдийн дисплази-д хийсэн судалгаагаар,[15] Notch1-ийн экспрессийг бууруулах нь хавдрын өдөөлтийг дэмждэг бөгөөд энэ нь эсийн суурийн мембраны саадыг гэмтээхтэй холбоотой юм. Энэ нь Notch1-ийн экспресс буурах нь OSCC үүсэх, хөгжих гол хүчин зүйл болохыг баттай харуулж байна. OSCC мэдээллийн сангийн биоинформатикийн судалгаа, үнэлгээний дагуу Notch1 рецептор нь амны хөндийн хорт хавдраар судлагдсан хамгийн түгээмэл уургийн 4-р байранд ордог.[16] Notch1-ийн идэвхгүйжүүлэх мутаци нь OSCC тохиолдлын 10% -д тохиолддог.[17] Энэ нь Notch1 нь OSCC-ийн хамгийн их мутацид орсон генүүдийн нэг гэдгийг харуулж байна. Аденоидын уйланхайн хавдар (Salivary Aadenoid Cystic Carcinoma, SACC) үед Notch рецепторууд (Notch-1, Notch-2, Notch-4) ба Notch лигандууд (Jagged-1, Delta) ийн экспресс хэвийн шүлсний булчирхайнхаас өндөр байдаг. SACC дахь эдгээр Notch рецепторууд болон лигандын экспрессийн түвшин нэмэгдсэн нь SACC-ийн эмгэг жамд Notch дохиолол гол үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг харуулж байгаа бөгөөд Notch дохио дамжих замыг чиглүүлэх нь эдгээр өвчтөнүүдэд эмчилгээний үр шимийг өгч чадна.[18] Бусад судалгаагаар Notch-4 нь SACC-ийн үсэрхийлэлд тустай байдаг[19] ба Notch-1-ийн бууралтын зохицуулалт нь SACC эсийн нэвчилтэд үсэрхийллийг дарангуйлдаг.[20] Зарим судалгаанууд,[21] Плеоморф аденома (Pleomorphic Adenomas,PA)-д Notch голчлон хучуур эдийн эсийн бөөмд илэрдэг. Notch нь суурь эсийн цитоплазм болон бөөмд хүчтэй экспресслэгддэг, Энэ нь Notch дохиолол нь хавдрын хавтгай метаплазитай нягт холбоотой болохыг харуулж байна. Notch нь одонтоген хучуур эдийн хавдар үүсэх, хөгжүүлэх, хавдрын эсийг ялгахад оролцдог ба Notch1 нь амелобластомагийн[22,23] хучуур эдийн эсийн ялгаралд үндсэн үүрэг гүйцэтгэдэг.

Зорилго: Амелобластомагийн эсийн нэвчилтэд Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн үзүүлэх нөлөөг судлах.

Арга, аргачлал: Энэхүү **с**удалгааг БНХАУ-ын Өвөр Монголын өөртөө засах орны Улаан хадын их сургуулийн Хараат эмнэлэгт туршилт судалгааны баазыг түшиглэн тоон судалгааны арга, туршилт судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. FLI-06-аар Notch дохио дамжих замыг дарангуйлсны дараах АВ эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөөг Transwell аргаар судалсан. Судалгаанд ашигласан амелобластомагийн шугаман эсийг Улаан хадын их сургуулийн Хараат эмнэлгийн туршилт судалгааны баазаас авч ашигласан болно. Notch дохио дамжих замын дарангуйлагч FLI-

06-г Шанхай хотын Absin Bioscience Inc. (Absin® CAS: 313967-18-9) -аас авч хэрэглэв.

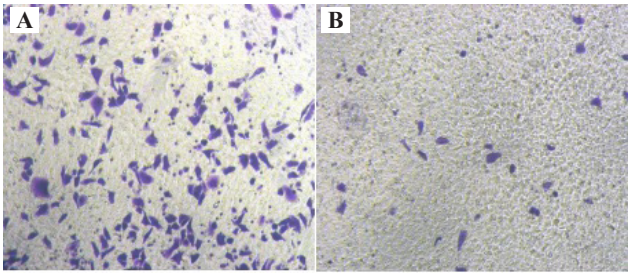
Transwell шинжилгээ хийсэн арга, аргачлал:

- 10 мг/мл Matrigel ийг 4°C-т шөнийн турш гэсгээж, урьдчилан хөргөсөн ийлдэсгүй орчинд 1:3 харьцаатай холив.
- Урьдчилан хөргөсөн пипеткийн үзүүрээр 50uL авч, урьдчилан хөргөсөн Transwell тасалгаайн доод мембраны дээд гадаргуу дээр нэмээд 37°C-т 30 минут байлгана, хэрэглэхэд бэлэн болгов.
- Тасалгааг өсгөвөрлөх хавтан руу хийж, дээд камерт 300 мкл урьдчилан халаасан ийлдэсгүй тэжээлийг нэмж, тасалгааны температурт 15-30 минут байлгаад Матригелийг сэргээж, дараа нь үлдсэн өсгөвөрлөгчийг соруулав.
- Эсүүд 70-80% хүртэл өссөний дараа 12-24 цагийн турш ийлдэсгүйжүүлж, бүлэгт хуваав.
- Шилжүүлсэн эсийг трипсинээр шингээж эсийн суспенз үүсгэнэ. Тоолох хавтан дээр тоолсны дараа эсийн суспензийн концентрацийг тохируулсан. Бүлэг тус бүрийн эсийн тоо ижил буюу 10×10^4/мл байв.
- Дээд тасалганд 200 мкл бэлтгэсэн эсийн суспенз нэмэв.
- 24 цооногтой хавтан дээр 15% FBS ийлдэс агуулсан 700 µl тэжээлийг нэмсний дараа хөөс үүсэхээс зайлсхийхийн тулд тасалганы дээд талд зөөлөн тавив;
- Инкубаторт 24 цагийн турш өсгөвөрлөв.
- Дээд тасалгааг гаргаж аваад өөр цэвэрхэн 24 хавтантай худагт хийж, PBS-ээр гурван удаа угааж, 200µl 4% метанол нэмж, эсийг 15 минутын турш бэхлээд, дараа нь соруулж, 200 мкл Purple crystal нэмж 15 минутын турш будав.
- Purple crystal ийг соруулж, PBS нэмээд хоёр удаа угааж, мембраны дотоод гадаргууг хөвөн арчдасаар зөөлөн арчиж, нүүж амжаагүй эсүүдийг арилгасан;
- Микроскопоор ажиглаж, тоолж, зураг авав.
- Transwell ийн доод тасалга дахь эсийн тоо нь эсийн нэвчилтийг илэрхийлдэг. (Эсийн тоо их байх тусам нэвчилт чадвар илүү хүчтэй байдаг)

Статистик боловсруулалт: Судалгааны ажлын үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийн статистик боловсруулалтыг SPSS-22.0 программ ашиглан боловсруулсан ба дундаж утгын ялгааг бодоход t-stroke F тестийг ашиглаж тоон өгөгдлийн харьцааны ялгааг X2/Fisher тестээр шалгаж P утга< 0.05 үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж тооцсон.

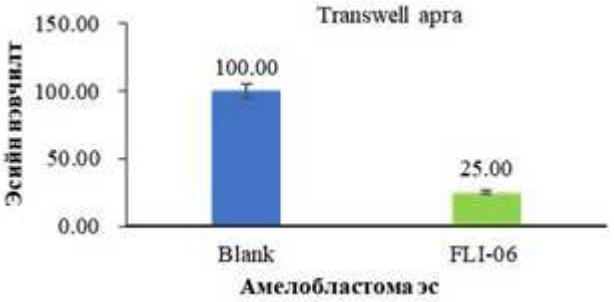
Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл: АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2023 оны 6-р сарын 16-ны өдрийн хурлаар судалгааны ажлыг эхлэх ёс зүйн зөвшөөрөлтэйгөөр хийж гүйцэтгэв (Протокол № 2023/3-07).

Үр дүн: АВ эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөөг эсийн нүүн шилжилтийг судлах Transwell аргаар хяналтын бүлэг (AB+Blank) ба туршилтын бүлэг (AB+ FLI-06) хоорондын ялгаатай эсэхийг харьцуулан судалсан. Transwell (Lower chamber)-ийн эсийг нил ягаан талстын будгаар (Amethyst dyeing) будсны дараа микроскопоор ажиглахад FLI-06-аар дарангуйлсан АВ эсийн тоо нь хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад бага байлаа (Зураг 1). Transwell (Lower chamber)-ийн эсийн тоо нь эсийн нэвчилтийг илэрхийлдэг. Эсийн тоо их байх тусам нэвчилт илүү хүчтэй байдаг.



Зураг 1. Transwell (Lower chamber)-ийн эсийн тоо.
А: Хяналтын бүлэгийн эс В: FLI-06-аар дарангуйлсан АВ эс

Хяналтын бүлгийн эсийн нэвчилтийг 100% гэж тооцоолон туршилтын бүлэгтэй харьцуулахад, туршилтын бүлгийн эсийн нэвчилт нь 25% байсан бөгөөд энэ нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа. (P<0.05) (Зураг 2).



Зураг 2. FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн нэвчилт

Амелобластомагийн эсийн нэвчилтийн идэвхжил (%) ба нэвчилтийн эсийн тооыг амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эстэй харьцуулахад амелобластомагийн эсийн нэвчилтийн идэвхжил нь 1.37±0.06(%), нэвчилтийн эсийн тоо нь 137.20±25.55 байсан бол амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эсийн (NOM) нэвчилтийн идэвхжил нь 0.12±0.01(%) , нэвчилтийн эсийн тоо нь 80.40±3.36 байж статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (P<0.05) (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. АВ эс ба NOM эсийн нэвчилтийн идэвхжил (%) ба нэвчилтийн эсийн тоо хэмжээний харьцуулалт

Эс	Эсийн нэвчилтийн идэвхжил (%)	Нэвчилтийн эсийн тоо
AB	1.37 ± 0.06	137.20 ± 25.55
NOM	0.12 ± 0.01	80.40 ± 3.36
t	36.63	5.32
P	0.00	0.01

FLI-06-аар дарангуйлсны дараа АВ эсийн нэвчилт буурсан байв. FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсүүд нь энгийн өсгөвөрлөх орчинг ашигласан хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад хоёр

бүлгийн хоорондын ялгаа нь статистик ялгаатай байсан (P<0.05). Хүснэгт 2-т АВ эсийн нэвчилтэд FLI-06 дарангуйлагч нөлөөлсөн болох нь ажиглагдав.

Хүснэгт 2. FLI-06 аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн нэвчилтэд үзүүлсэн нөлөө

Бүлэг	Дарангуйлагч	Эсийн тоо
AB	FLI-06	34.60±6.95
Хяналтын бүлэг	Blank	137.20±25.55
t	7.22	
P	0.00	

Хэлцэмж: Бидний судалгаанд FLI-06-аар Notch дохио дамжих замыг дарангуйлсны дараах амелобластомагийн эсийн нэвчилтийг эсийн нүүн шилжилтийг судлах Transwell аргаар судалсан үр дүнгээс харахад FLI-06-аар Notch дохио дамжих замыг дарангуйлсны дараах амелобластома эсийн нэвчилтэд энгийн өсгөвөрлөх орчинг ашигласан хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад буурсан бөгөөд хоёр бүлгийн хоорондын ялгаа нь статистик ялгаатай байсан. Transwell (Lower chamber)-ийн эсийг нил ягаан талстын будгаар (Amethyst dyeing) будсны дараа микроскопоор ажиглахад FLI-06-аар дарангуйлсан АВ эсийн тоо нь хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад бага байлаа. Өөрөөр хэлбэл, FLI-06-аар дарангуйлсны дараах амелобластома эсийн нэвчилтийг бууруулсан байна. FLI-06-г ашиглах нь Notch дохио дамжих замын дамжлтыг саатуулж, түүний идэвхжлийг дарангуйлдаг бөгөөд энэ нь амелобластома эсийн нэвчилтэд ихээхэн нөлөөлдөг. Notch дохио дамжих зам нь хавдрын эсийн апоптозыг зохицуулахын тулд PI3K/Akt дохионы зам болон p53 дохионы замтай харилцан зохилцадаг.[24]

PI3K/Akt дохиолол нь эсийн өсөлтийг дэмжих, апоптозын эсрэг үйлчилгдэг. Notch дохио дамжих зам нь доод урсгалын зорилтот Hes генээр дамжуулан хавдар дарагч уургийн PTEN-ийн экспрессийг эерэгээр зохицуулж чаддаг ба PTEN нь PI3K/Akt замын сөрөг зохицуулагч болдог. p53 ба Notch хоёулаа генийн транскрипцийн чухал зохицуулагчид бөгөөд эсийн ялгарал, хавдрыг дарахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Ердийн үед Notch нь эсийн орчинд хавдар дарангуйлагчын үүрэг гүйцэтгэдэг.[25] Энэ тохиолдолд Notch нь p53-ийн замыг идэвхжүүлэхийг дэмждэг бөгөөд энэ хоёр нь эсийн ялгарал эсвэл апоптозыг дэмжихийн тулд хамтран ажилладаг; Үүний эсрэгээр Notch нь p53-ийн идэвхийг саатуулж, хорт хавдарын ген болдог. Notch1 ба түүний зорилтот ген Hes нь хавдрынэсийн өсөлтд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Зарим хорт хавдар (уушигны хорт хавдар, элэгний хорт хавдар, нойр булчирхайн хорт хавдар, остеосаркома гэх мэт) Notch1-ийн экспресс нэмэгдэж, идэвхжсэн Notch1 нь хорт хавдрын өсөлт, шилжилт хөдөлгөөн, нэвчилтыг дэмжих чадвартай болохыг олон тооны судалгаагаар тогтоосон байдаг.[26]

FLI-06 нь Notch дохио дамжих замын үйл ажиллагааг дарангуйлснаар Notch дохио дамжих замыг хааж, улмаар холбогдох эсийн дохиолол болон үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг. Энэ нь эсийн тархалт, ялгарал, апоптоз гэх мэт янз бүрийн биологийн процесст Notch дохио дамжих замын үүргийг судлахад өргөн хэрэглэгддэг.[27] FLI-06-ийн цаашдын эмнэлзүйн хэрэглээ нь хорт хавдар, зүрх судасны өвчин гэх мэт Notch дохио дамжих замтай холбоотой өвчний үед ач холбогдолтой байдаг. Иймд FLI-06 нь Notch дохио дамжих замын механизмыг цаашид судлах чухал хэрэгсэл болж байна. Үүний зэрэгцээ холбогдох өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэх талаар судалгаа хийх шинэ боломжийг олгосон. Анагаах ухааны салбарт FLI-06-г судлахад ихээхэн анхаарал хандуулж байгаа бөгөөд Notch дохио дамжих замтай холбоотой өвчний судалгаа, эмчилгээг сайжруулахад чухал ач холбогдолтой байж болох нь олон судалгаануудын үр дүнгээс харагдаж байна.

Дүгнэлт: Notch дохио дамжих замыг FLI-06-аар дарангуйлснаар амелобластома эсийн нэвчилтийг бууруулж байв.

Ном зүй:

1. *Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. Mol Cancer 2022 Jul 14; 21(1): 144.*
2. *Park JH, Pyun WY, Park HW. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. Cells 2020 Oct 16; 9(10): 2308.*
3. *Wen-chao Li,Ning Ruan,Yuan Tian,et al.Treatment for Unicystic Ameloblastoma by Adopting the Technique of Decompression by Fenestration with the Second Molar Preserved[J]. SCIREA Journal of Clinical Medicine,2019; 4 (6): 216-229.*
4. *Elizabeth L. Malphrus, MPP, Esperanza Mantilla-Rivas, MD ,Justin R. Bryant, DO, MBA,et al. Hemimandibular Reconstruction of Pediatric Ameloblastoma with Templated Free Fibula Flap[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open,2019;7(9): e2443.*
5. *M Kreppel, J Zöller. Ameloblastoma- Clinical, radiological, and therapeutic findings. Oral Dis. 2018;24(1-2): 63- 6. https://doi: 10.1111/odi.12702 PMID: 29480593.*
6. *O A Effiom, O M Ogundana, A O Akinshipo, S O Akintoye. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. Oral Dis. 2018; 24(3): 307- 16. https://doi: 10.1111/odi.12646 PMID: 28142213.*
7. *Siar CH, Keisuke Nakano, K H Ng, M Tomida, H Nagatsuka, T Kawakami. Squamous odontogenic tumor of the mandible: a case report demonstrating immunoexpression of Notch1, 3, 4, Jagged1 and Delta1. Eur J Med Res, 2010; 15(4):180- 184. https://doi: 10.1186/2047-783x-15-4-180 PMID: 20554499.*
8. *Siar CH, Keisuke Nakano, Phuu Pwint Han, Hitoshi Nagatsuka, Kok Han Ng, Toshiyuki Kawakami. Differential expression of Notch receptors and their ligands in desmoplastic ameloblastoma. J Oral Pathol Med, 2010; 39(7): 552- 8. https://doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00871.x PMID: 20337864.*
9. *Natacha Malu Miranda da Costa, Amanda Dalla Vechia Fialho, Carolina Carmine Proietti, Maria Sueli da Silva Kataoka, Ruy Gastaldoni Jaeger, Sérgio Melo de Alves-Júnior, et al. Role of hypoxia-related proteins in invasion of ameloblastoma cells: crosstalk between NOTCH1, hypoxia-inducible factor 1α, a disintegrin and metalloproteinase 12, and heparin-binding epidermal growth factor. Histopathology, 2016; 69(1): 99- 106. https://doi: 10.1111/his.12922 PMID: 26707922.*
10. *Keisuke Nakano, Kiyofumi TakAMatake, Hotaka Kawai, Saori Yoshida, Hatsuhiko Maeda, Toshiyuki Kawakami,et al. Notch Signaling Affects Oral Neoplasm Cell Differentiation and Acquisition of Tumor- Specific Characteristics. Int J Mol Sci. 2019; 20(8): 1973. https://doi: 10.3390/ ijms 20081973 PMID: 31018488.*
11. *Matsuno K. Notch signaling Dev Growth Differ 2020;62(1):3.*
12. *Nan W Hultgren, Jennifer S Fang, Mary E Ziegler, Ricardo N Ramirez, Duc T T Phan, Michaela M S Hatch, et al. Slug regulates the Dll4-Notch- VEGFR2 axis to control endothelial cell activa-*

tion and angiogenesis. Nat Commun 2020; 11 (1): 5400.

13. *Fan J, Xu WW, Nan SJ, Chang MJ, Zhang YZ. MicroRNA-384-5p Promotes Endothelial Progenitor Cell Proliferation and Angiogenesis in Cerebral Ischemic Stroke through the Delta-Likeligand 4-Mediated Notch Signaling Pathway. Cerebrovasc Dis 2020; 49(1): 39-54.*
14. *Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. Signal Transduct Target Ther 2022 Mar 24; 7(1): 95.*
15. *Demehri S,Turkoz A,Kopan R.Epidermal Notch1 loss promotes skin tumorigenesis by impacting the stromal microenvironment[J]. Cancer Cell.2009,16(1):55–66.*
16. *Liu Y,Liu C.X,Wu Z.-T,et al.Mining proteins associated with oral squamous cell carcinoma in complex networks[J].Asian Pac.J. Cancer Prev.APJCP.2013,14(8):4621–4625.*
17. *Sakamoto K.Notch signaling in oral squamous neoplasia[J]. Pathol.Int.2016;66(11):609– 617.*
18. *Diana Bell,Ehab Y Hanna,Lucio Miele,et al.Expression and significance of notch signaling pathway in salivary adenoid cystic carcinoma[J].Ann Diagn Pathol.2014,18(1):10-13.*
19. *Lin-Can Ding,Lin She,Da-Li Zheng,et al. Notch-4 contributes to the metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma[J].Oncol Rep.2010,24(2):363-368.*
20. *Wei Chen,Gang Cao ,Xinran Yuan,et al.Notch-1 knockdown suppresses proliferation, migration and metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma cells[J].J Transl Med.2015,13:167.*
21. *Takamine K,Ueda Y,Nakano K,et al.Notch as a Possible Cell Differentiation Factor in Pleomorphic Adenomas[J].Int.J.Med. Sci.2015,12(10):759–763.*
22. *Muraki E,Nakano K,Maeda H,et al.Immunohistochemical localization of Notch signaling molecules in ameloblastomas. Eur.J.Med. Res.2011,16(6):253–257.*
23. *Nakano K,Siar C.H,Tomida M., et al.Immunohistochemical observation of Notch signaling in a case of calcifying cystic odontogenic tumor[J].J.Hard.Tissue.Biol.2010,19(7):147–152.*
24. *Ke Xu, Lianfeng Zhang. Inhibition of TUG1/miRNA-299-3p Axis Represses Pancreatic Cancer Malignant Progression via Suppression of the Notch1 Pathway r[J]. Dig Dis Sci. 2020;65(6):1748-1760.*
25. *Di Stefano L, Jensen MR, Helin K. "E2F7, a novel target, is up-regulated by p53 and mediates DNA damage-dependent transcriptional repression." Genes Dev. 2003;17(15):2134-45.*
26. *Marcelo Boareto, Dagmar Iber,Verdon Taylor.Differential interactions between Notch and ID factors control neurogenesis by modulating Hes factor autoregulation[J].Development.2017,144 (19):3465–3474.*
27. *Li W.C, Zu W,Ruan N, et al.Ameloblastomas growth was mediated by the Notch signaling through the cell cycle[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2018;122(s2):5.*

Results of a study on the effect of Notch signaling pathway inhibitors on ameloblastoma cell invasion

Baoyinbatu[1,2], Wurihan[2,3], Baolidao[2], Damdindorj B[1], Sarnai Ts[1]

[1]Graduate School, MNUMS
[2]Affiliated Hospital of Chifeng University, Inner Mongolia, China
[3]Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, MNUMS
E-mail: sarnai@mnums.edu.mn, Tel: +976-99190348

Abstract:
Background: There are many theories to explain the origin and development of cancer, and it is a multistep process. It depends on many genes that control functions such as growth, proliferation, migration, invasion, metastasis, and angiogenesis. Ameloblastoma is a tumor of odontogenic epithelium, 80% of which occur in the jaw and often painlessly enlarge the jaw and cause facial deformity. Although ameloblastoma is a benign tumor, it is a locally invasive tumor and has a recurrence rate of up to 90% after surgery. It can also transform into cancer. According to the results of the researchers, ameloblastoma cells grow and infiltrate. The current standard treatment for ameloblastoma includes osteotomy, which is divided into marginal mandibular, segmental maxillary, partial maxillary, or total maxillary resection, depending on the location of the tumor. Although these surgical treatments are somewhat effective, the results often result in jaw deformity and facial deformity. Therefore, it is necessary to actively search for specific therapeutic strategies. Recent studies have begun to investigate the relationship between the activation of abnormal signaling pathways and ameloblastoma invasion. The complex interactions between signaling pathway elements, target genes, and molecular entities regulate tumor cell growth, apoptosis, and other key pathological phenomena in various signaling pathways. The results of other researchers have shown that the Notch signaling pathway is important in promoting ameloblastoma cell invasion. However, the role of the Notch signaling pathway and its related proteins in ameloblastoma cell invasion remains unclear. Our study investigated how inhibition of the Notch signaling pathway affects ameloblastoma cell invasion and investigated the relationship between them. We conducted a study to determine how this pathway affects ameloblastoma cell invasion by inhibiting the Notch signaling pathway in ameloblastoma cells.
Aim: To investigate the effect of Notch signaling pathway inhibitors on ameloblastoma cell invasion.
Materials and Methods: The study was conducted at the Experimental Research Base of Affiliated Hospital of Chifeng University, Inner Mongolia, China, using quantitative research methods and experimental research designs. The effect of FLI-06 on the infiltration of AB cells after inhibition of the Notch signaling pathway was studied by Transwell method. The ameloblastoma cell lines used in the study were obtained from the Experimental Research Base of Affiliated Hospital of Chifeng University. The Notch signaling pathway inhibitor FLI-06 was purchased from Absin Bioscience Inc. (Absin® CAS: 313967-18-9), Shanghai.
Results: After staining the cells in the Transwell (Lower chamber) with Amethyst dye, the number of AB cells inhibited by FLI-06 was observed under a microscope. The cell permeability of the control group was estimated to be 100%, while the cell permeability of the experimental group was 25%. The infiltration activity of ameloblastoma cells was 1.37±0.06%, and the number of infiltrating cells was 137.20±25.55, while the infiltration activity of normal oral mucosa cells was 0.12±0.01%, and the number of infiltrating cells was 80.40±3.36. The number of AB cells after inhibition with FLI-06 was 34.60±6.95, and the number of cells in the control group using simple culture medium was 137.20±25.55.
Conclusion: Inhibition of the Notch signaling pathway with FLI-06 reduced ameloblastoma cell invasion.

Keywords: Ameloblastoma, Invasion, Transwel, FLI-06.