Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн амелобластомагийн эсийн ургалтад 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, Өвөрмонгол, Улаанхад Их Сургуулийн Хараа Эмнэлэг
[3]АШУҮИС, АУС, Эх Барих, Эмэгтэйчүүдийн Тэнхим
Цахим шуудан: sarnai@mnums.edu.mn, Утас: 9919-0348

Түлхүүр үг:
Notch1
Cyclin D1
CDK1
FLI-06

Товч утга:

Үндэслэл: Амелобластома (АВ) нь одонтоген хучуур эдийн хавдар юм. Амелобластомагийн 80% нь эрүүнд тохиолддог ба ихэвчлэн өвдөлтгүйгээр эрүүг тэлж нүүрний гажиг үүсгэдэг. Амелобластомийн **үед** ихэвчлэн бүрэн остеотоми хийж эмчилж байгаа ба түүнийг эрүүний захын хэсэгчилсэн, хоншоорын болон бүрэн тайралт гэж гурав ангилдаг. Эдгээр мэс заслын арга нь эрүүний гажиг үүсгэж, нүүрийг гэмтээдэг тул гэмтэл бага учруулах үр дүнтэй эмчилгээний аргыг анагаах ухаанд эрэлхийлсээр байна. Амелобластомагийг эмчлэх шинэ эм гарган авахад хорт хавдрын эсийн ургалтыг молекулын түвшинд хориглох механизмыг судлах хэрэгцээ зүй ёсоор тулгардаг. Сүүлийн жилүүдэд амелобластомагийг дохио дамжих замын хэвийн бус идэвхжилтээс үүсдэг болохыг тогтоосон. Дохио дамжуулах олон замын зохицуулах хүчин зүйлс, бай ген, молекул хоорондын харилцан үйлчлэл нь хавдрын эсийн үржил, апоптозд оролцдог. Өмнө нь хийгдсэн судалгааны үр дүнгээс харахад дохио дамжуулах гол замыг саатуулах нь эмнэл зүйд эмгэг жамын эмчилгээ болохоос гадна хавдрын тайрах хэсгийг сонгох зэрэгт ач холбогдолтой юм. Тиймээс амелобластомагийн үе дэх эсийн ургалтад Notch дохио дамжих замын үзүүлэх нөлөөг молекулын түвшинд судлах нь эмгэг жамын эмчилгээнд чухал ач холбогдолтой. Notch дохио дамжих замын олон хүчин зүйлүүд өөр өөр хавдрыг дэмжих эсвэл дарангуйлахад чухал үүрэгтэй оролцдог болохыг тогтоосон судалгаанууд цөөнгүй хийгдсэн ба Notch дохио дамжих зам нь CDK1, Cyclin D1, HES-1 болон COX-2-ыг зохицуулах замаар хавдрын эсийн ургалтыг дэмждэг байна. БНХАУ-ын судлаач Ли Вен Чао болон Baolidao нарын судалгааны баг АВ-ийн ургалтай холбоотой хүчин зүйлсийг сүүлийн арван жилийн турш судалж COX-2, Survivin, Akt, PI3K зэрэг хүчин зүйлүүд нь АВ-ийн ургалтад оролцох үүргийг тогтоосон ба амелобластомагийн анхдагч эсийг амжилттай өсгөвөрлөсөн. Гэвч Notch дохио дамжих зам нь АВ эсийн ургалтад хэрхэн нөлөөлдөг талаар тодорхой судлагдаагүй байна. **Зорилго:** Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн амелобластомагийн эсийн ургалтад үзүүлэх нөлөөг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааг 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. АВ эс дэх Notch1, Cyclin D1, CDK1 генын экспрессийг бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын шинжилгээний аргыг ашиглан илрүүлэв. FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн ургалтад үзүүлэх нөлөөг эс тоолох (CCK8) 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. **Үр дүн:** Судалгаанд бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын шинжилгээд АВ эс дэх Cyclin D1-ийн экспресс нь амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эс дэх экспрессээс 7.01 дахин их, CDK1-ийн экспресс 2.63 дахин их, Notch1-ийн экспресс 4.95 дахин их байсан. АВ эсийн ургалтыг эс тоолох (CCK8) аргаар хяналтын бүлгийн эсийн ургалтыг 100% гэж тооцоолж туршилтын бүлэгтэй харьцуулахад 5.0μM концентрацтай FLI-06-ийг нэмсэн бүлэгт эсийн ургалт нь 53.98% байж, 10.0μM концентрацтай бүлэгт 46.53%, 20.0μM концентрацтай бүлэгт 22.33% байсан. **Дүгнэлт:** Амелобластома дахь Notch1, Cyclin D1, CDK1-ийн экспресс нь амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эсүүдтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай илэрч Notch дохио дамжих замыг FLI-06-аар дарангуйлснаар амелобластома эсийн ургалтыг бууруулж байгаа нь тодорхойлогдлоо.

Үндэслэл: Амелобластома эс нь одонтоген хучуур эдийн хавдар юм. Амелобластома эсийн 80% нь эрүүнд тохиолддог ба ихэвчлэн өвдөлтгүйгээр эрүүг тэлж нүүрний гажиг үүсгэдэг.[1,2] Амелобластомагийг ихэвчлэн бүрэн остеотоми аргаар эмчилж байгаа ба мэс засал нь эрүүний захын хэсэгчилсэн остеоми, хоншоорын хэсэг газрын тайралт, бүрэн тайралт гэж ангилдаг.[3,4] Эдгээр мэс заслын арга нь эрүүний гажиг үүсгэж, нүүрийг гэмтээдэг тул гэмтэл бага учруулах үр дүнтэй эмчилгээний аргыг анагаах ухаанд эрэлхийлсээр байна. Амелобластомагийг эмчлэх шинэ эм гарган авахад хорт хавдрын эсийн ургалтыг молекулын түвшинд хориглох механизмыг судлах хэрэгцээ зүй ёсоор тулгардаг. Хавдрын эсийн хөгжил нь хэд хэдэн үе шаттай ба эсийн үржил, өсөлт, шилжилт, довтолгоо, метастаз, ангиогенезыг хариуцсан олон гений цогц үйл явц юм. Сүүлийн жилүүдэд амелобластомагийг дохио дамжих замын хэвийн бус идэвхижлээс үүсдэг болохыг тогтоосон. Дохио дамжуулах олон замын зохицуулах хүчин зүйлс, бай ген, молекул хоорондын харилцан үйлчлэл нь хавдрын эсийн үржил, апоптозд оролцдог.[5] Түүнчлэн дохио дамжуулах гол замыг саатуулах нь эмнэл зүйд эмгэг жамын эмчилгээ болохоос гадна хавдрын тайрах хэсгийг сонгох, тавилан тодорхойлох зэрэгт ач холбогдолтой гэж цөөнггүй судалгаанд дурьдсан байна[6]. Тиймээс амелобластома эсийн ургалтад Notch дохио дамжих замын үзүүлэх нөлөөг молекулын түвшинд илрүүлэх нь эмгэг жамын эмчилгээнд чухал ач холбогдолтой.

Notch дохио дамжих замын олон хүчин зүйлүүд өөр өөр хавдрыг дэмжих эсвэл дарангуйлахад чухал үүрэгтэй оролцдог болохыг тогтоосон судалгаанууд цөөнгүй хийгдсэн байна.[7] Notch рецептор нь эсийн ялгаран хөгжил болон өсөлтийг зохицуулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.Notch дохио дамжих зам нь хувьслын явцад хадгалагдаж үлдсэн дохио дамжих зам юм. Notch дохио дамжих зам нь Notch рецептор, Notch лиганд, эс доторхи молекул (CSL), DNA холбох уургууд болон зохицуулах молекулаас бүрддэг.[7] Нийт 4 төрлийн Notch рецептор байдаг. Энэ нь Notch дохио дамжих зам өөр өөр системийн хавдарт зохицуулах нөлөө үзүүлээд зогсохгүй ижил хавдрын эхэн, дунд, хожуу шатанд хавдрын ургалт болон үсэрхийлэлд оролцдог болохыг харуулж байна. Notch 3-ын хэт экспрессийг хориглосноор in vitro орчинд уушгины хавдрын жижиг биш эсүүдийн үржил зогсоож болох ба Notch3 болон EGFR-ын синергетик нөлөө нь хавдрын эсийн ургалтыг дарангуйлах нөлөөг нэмэгдүүлдэг.[8]

Notch дохио дамжих замын зарим хүчин зүйлүүд умайн хүзүүний хорт хавдрын эрт үед хавдрын ургалтыг дэмждэг бол хожуу шатанд хавдрын үйл явцыг дарангуйлахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.[9] Элэгний эсийн хавдрын үед Notch дохио дамжих замын хэт экспресс нь дохио дамжуулах үйл явцыг идэвхжүүлдэг байж болохыг харуулж байна. Хулганад үүсгэсэн хөхний хорт хавдрын судалгаагаар хэвийн бус Notch дохио дамжих зам хавдрыг идэвхижүүлэх эсвэл дарангуйлахад нөлөөлдөг болохыг тогтоожээ. Үүнээс гадна Notch дохио дамжих замын идэвхжил нь төмсөгний хавдрын үүсэл болон үсэрхийлэлд чухал оролцоотой байдаг тухай судалгаа хийгдсэн байдаг. Мөн энэ нь бамбайн эсийн хөгжил, ялгаран хөгжилд мөн нөлөөлдөг боловч ялгаран хөгжөөгүй бамбайн эсийн хавдарт оролцдоггүй. Өөрөөр хэлбэл энэ дохио дамжих зам нь хавдрын эсийн ялгаран хөгжил, өсөлтийг дарангуйлж хавдрын эсийн хоорондын холбоог саатуулдаг болохыг харуулж байна. Хэт их өсөлт нь хавдрын эсийн үржлийг ихээр нэмэгдэхэд хүргэдэг.[10]

Notch дохио дамжих зам нь CDK1, Cyclin D1, HES-1 болон COX-2-ыг зохицуулах замаар хавдрын эсийн ургалт, нэвчилтыг дэмждэг байна.[11.12] Мөн судлаачид Notch1 дохио дамжих зам одонтогенезд чухал үүрэгтэй оролцдог гэдгийг тодорхойлсон байна.[13] Шүдний хөгжлийн эхний үе шатанд Notch1-ийн экспресс нь АВ-ийн тодорхойлохтой холбоотой хэдий ч амелобластомагийн Notch дохио дамжих замын үйл ажиллагааны механизмын талаар холбогдох мэдээ байхгүй байна[14]. Манай судалгааны баг COX-2, Survivin, Akt, PI3K зэрэг хүчин зүйлүүд нь АВ-ийн ургалтад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг тогтоожээ.[15-18] мөнч амелобластомагийн анхдагч эсүүдийг амжилттай өсгөвөрлөсөн. Сүүлийн үеийн судалгаагаар Notch1, cyclin D1, CDK1 нь АВ-д их хэмжээгээр экспресстэй болохыг тогтоожээ.[19] Гэвэч Notch дохио дамжих зам нь АВ эсийн ургалтыг хэрхэн дэмждэг механизм хараахан тодорхой болоогүй байна. Дээрх байдалд үндэслэн дараах шинжлэх ухааны таамаглалыг дэвшүүлж байна: АВ-д Notch дохио дамжих зам нь Cyclin D1 ба CDK1-ийн түвшинг зохицуулах замаар АВ эсийн ургалтыг зохицуулж, Notch дарангуйлагч FLI-06 нь ургалтад урвуу нөлөө үзүүлж болно. Тиймээс энэхүү судалгаагаар Cyclin D1 ба CDK1-ийн экспресс нэмэгдсэнээр Notch дохио дамжих замыг идэвхжүүлж АВ-ийн ургалтад оролцож байх гэж таамаглаж байна.

Зорилго: Notch дохио дамжих замын дарангуйлагчийн амелобластомагийн эсийн ургалтад үзүүлэх нөлөөг судлах.

Арга, аргачлал: Энэхүү **с**удалгааг АШУҮИС-ийн Эрдмийн сургууль болон 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. 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. АВ эс дэх Notch1, Cyclin D1, CDK1 генын экспрессийг бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын шинжилгээний аргыг ашиглан илрүүлэв. FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн ургалтад үзүүлэх нөлөөг эс тоолох (CCK8) аргаар судалсан.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны ажлын үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийн статистик боловсруулалтыг SPSS-22.0 программ ашиглан боловсруулсан ба дундаж утгын ялгааг t-stroke F тестийг ашиглав. Хэмжилтийн датаг x±s-ээр илэрхийлж тоон өгөгдлийн харьцааны

ялгааг X2/Fisher exact, Chi-square тестээр шалгаж P утга< 0.05 үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж тооцсон.

Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл: АШУҮИС-ийн Судалгааны с Зүйн Хяналтын Хорооны 2023 оны 6-р сарын 16-ний өдрийн хурлаар судалгааны ажлыг эхлэх ёс зүйн зөвшөөрөлтэйгөөр хийсэн (Протокол № 2023/3-07).

Үр дүн: Судалгаанд бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын шинжилгээ ашиглан АВ эс дэх Cyclin D1, CDK1, Notch1 генийн экспрессийг амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эс дэх экспресстэй харьцуулсан. АВ эс дэх Cyclin D1-ийн экспресс нь амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эс дэх экспрессээс 7.01 дахин их буюу статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (P<0.05) (Зураг 1).



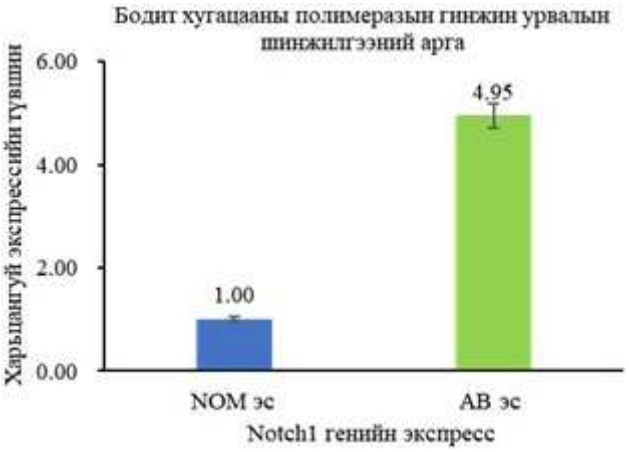
Зураг 1. Амелобластома эс дэх Cyclin D1 генийн экспресс

АВ эс дэх CDK1-ийн экспрессийг амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эс дэх экспресстэй харьцуулахад 2.63 дахин их буюу статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байгаа нь тодорхойлогдлоо (P<0.05) (Зураг 2).



Зураг 2. Амелобластома эс дэх CDK1 генийн экспресс

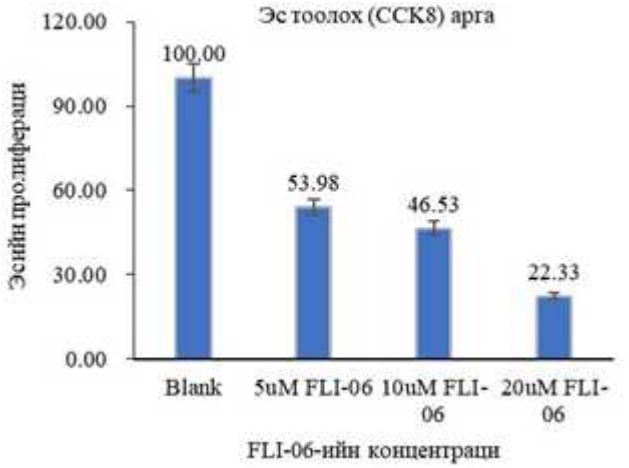
АВ эс дэх Notch1-ийн экспрессийг амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эс дэх экспресстэй харьцуулахад 4.95 дахин их буюу статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа (P<0.05) (Зураг 3).



Зураг 3. Амелобластома эс дэх Notch1 генийн экспресс

Бодит хугацааны полимеразын гинжин урвалын шинжилгээгээр амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эстэй харьцуулахад амелобластомагийн эсэд Notch1, Cyclin D1, CDK1 генийн экспресс мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байгаа нь тус тус тодорхойлогдлоо.

FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн ургалтыг эс тоолох (CCK8) аргаар судалсан үр дүн: АВ эсийн ургалтыг эс тоолох (CCK8) аргаар судлахдаа хяналтын бүлэг (AB+Blank) ба туршилтын бүлэг (AB+FLI-06) болгон хувааж харьцуулан үнэлсэн. Хяналтын бүлгийн эсийн ургалтыг 100% гэж тооцоолж туршилтын бүлэгтэй харьцуулахад 5.0μM концентрацтай FLI-06-ийг нэмсэн бүлэгт эсийн ургалт нь 53.98%, 10.0μM концентрацтай FLI-06 ийг нэмсэн бүлэгт эсийн ургалт нь 46.53% 20.0μM концентрацтай FLI-06 ийг нэмсэн бүлэгт эсийн ургалт нь 22.33% тус тус байлаа. Эдгээр нь бүгд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (P<0.05) (Зураг 4). Энэ үр дүнгээс хархад FLI-06 дарангуйлагч нь амелобластомагийн эсийн ургалтыг бууруулж, энэ нь FLI-06-ийн концентрацтай шууд хамааралтай байгаа нь тогтоогдлоо.



Зураг 4. FLI-06-аар дарангуйлсны дараах АВ эсийн ургалт

Хэлцэмж: Амелобластома эс дэх Notch1, Cyclin D1, CDK1 хоорондын хамаарлыг судалсан үр дүнгийн хэлцэмж. Амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эстэй амелобластомагийн эс дэх Cyclin D1, CDK1, Notch1

генийн экспрессийг харьцуулахад ач холбогдол бүхий нэмэгдсэн байна. Амелобластома эс дэх Cyclin D1-ийн экспресс нь амны хөндийн хэвийн салст бүрхэвчийн эс дэх экспрессийн илрэлээс 7.01 дахин их, CDK1-ийн экспрессийг амны хөндийн хэвийн салст бүрхэвчийн эс дэх экспресстэй харьцуулахад 2.63 дахин их, Notch1-ийн экспрессийг амны хөндийн хэвийн салст бүрхэвчийн эс дэх экспресстэй харьцуулахад 4.95 дахин их байсан зэрэг нь тус тус статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Энэ нь Notch1, Cyclin D1, CDK1 нь амелобластомагийн үүсэлтэд нөлөөлдөг болохыг харуулж байна. Судлагдсан байдлаас харахадNotch дохио дамжих зам нь биологийн эд эсийн өсөлтийн үйл явцад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд хавдрын үүсэлт, үсэрхийлэлд нөлөөлдөг болохыг харуулсан байв[20-23]. Мөн Notch1 нь насанд хүрэгчдийн одонтогенийн хавдрын үүсэлд нөлөөлдөг[24] ба Notch1-ийн экспресс нь амелобластомагийн тавиланг чухал нөлөө үзүүлдэг байна.[25] Бусад судалгаагаар Notch рецептор (Notch1, 3, 4) болон түүний лигандын (Jagged1 ба Delta1) экспресс АВ-д илэрсэн, ялангуяа Notch4 хэт их экспресслэгддэг болохыг тогтоосон ба[26.27] бидний судалгааны үр дүн эдгээр судлаачдийн үр дүнтэй дүйж байлаа. Cyclin D1 нь прото-онкоген гэж тооцогддог бөгөөд олон төрлийн хавдар, үр хөврөлийн эдүүд болон насанд хүрэгчдийн хэвийн өсөлттэй эдэд экспрессийн илрэл их байдаг болохыг харуулдаг.[28.29] Notch1 нь Cyclin D1-ийг зохицуулах замаар амелобластома эсийн хуваагдал, **ургалтыг** идэвхжүүлдэг. Эдгээр генийг хавдрын маркер болгон ашиглах, тэдгээр нь амелобластомагийн оношилогооны түвшинг нэмэгдүүлэх боломжтой юм.Амелобластома дахь Notch1 болон Cyclin D1 экспрессийн харилцан үйлчлэлийн нарийн механизм бүрэн ойлгогдоогүй байгаа тул хавдрын үүсэх явцад Notch1 ба Cyclin D1 хоорондын харилцан нөлөөллийн өвөрмөц механизмыг тодруулах, баталгаажуулахын тулд нэмэлт судалгаа хийх шаардлагатай байсаар байна.

Амелобластома эсийн ургалтад FLI-06 дарангуйлагч ба Notch дохио дамжих замын үзүүлэх нөлөөг судалсан үр дүнгийн хэлцэмж: Бидний судалгаанд эс тоолох (CCK8) цомгийг ашиглан амелобластома эсийн ургалтыг судалсан ба FLI-06 дарангуйлагч нь амелобластома эсийн ургалтыг бууруулж байсан ба FLI-06 -ийн концентрацтай хамааралтай байв. Notch дохио дамжих замтай холбоотой Notch1, E-cadherin, Cyclin D1 уураг нь хавдрын өсөлт, үүсэлтэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.[30] Notch1 нь Notch дохио дамжих зам дахь трансмембран рецептор юм. Энэ нь хорт хавдрын эдэд хэвийн бусаар экспресс илэрдэг ба хэд хэдэн ген эсвэл уургийн экспрессийг зохицуулах замаар хавдрын өсөлт, хөгжилд нөлөөлдөг. Notch1-ийн экспрессийг бууруулах нь хорт хавдрын эсийн өсөлтийг дарангуйлдаг.

Дүгнэлт: Амелобластома дахь Notch1, Cyclin D1, CDK1-ийн экспресс нь амны хөндийн салст бүрхэвчийн хэвийн эсүүдтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий ялгаатай илэрч Notch дохио дамжих замыг FLI-06-аар дарангуйлснаар амелобластома эсийн **ургалт**ыг бууруулж байгаа нь тодорхойлогдлоо.

Ном зүй:

1. *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.*
2. *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.*
3. *Kreppel M, Zöller J.Ameloblastoma-Clinical,radiological,and therapeutic findings [J]. Oral Dis,2018;24 (1-2):63-66.*
4. *Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO,et al. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management[J]. Oral Dis,2018;24(3):307-316.*
5. *Laborde A, Nicot R, Wojcik T, et al. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis,2017;134(1):7-11.*
6. *Zang HY, Gong LG, Li SY, et al. Inhibition of α-enolase affects the biological activity of breast cancer cells by attenuating PI3K/Akt signaling pathway[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020;24(1):249-257.*
7. *Li L,Tang P,Li S,et al.Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: a new target for cancer therapy[J]. Med Oncol,2017;34(10):180.*
8. *Arasada RR, Shilo K, Yamada T, et al. Notch3-dependent β-catenin signaling mediates EGFR TKI drug persistence in EGFR mutant NSCLC[J].Nat Commun, 2018;9(1):3198.*
9. *Rodrigues C,Joy LR,Sachithanandan SP,et al.Notch signalling in cervical cancer[J].Exp Cell Res,2019;385 (2):111682.*
10. *Gallo C,Fragliasso V,Donati B,et al. The bHLH transcription factor DEC1 promotes thyroid cancer aggressiveness by the interplay with NOTCH1[J].Cell Death Dis,2018;9(9):871.*
11. *Siar CH,Nakano K,Ng KH,et al.Squamous odontogenic tumor of the mandible: a case report demonstrating immunoexpression of Notch1,3,4,Jagged1 and Delta1[J].Eur J Med Res,2010; 15 (4):180-184.*
12. *Siar CH,Nakano K,Han PP,et al.Differential expression of Notch receptors and their ligands in desmoplastic ameloblastoma[J].J Oral Pathol Med,2010;39(7): 552-558.*
13. *Yoshizaki K,Hu L,Nguyen T,et al.Mediator 1 contributes to enamel mineralization as a coactivator for Notch1 signaling and stimulates transcription of the alkaline phosphatase gene [J]. J Biol Chem,2017;292 (33):13531-13540.*
14. *da Costa NM, Fialho AD, Proietti CC,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[J]. Histopathology, 2016;69(1): 99-106.*
15. *Li Wenchao, Xu Jiang. Relationship between COX-2 expression and imaging classification in ameloblastoma[J]. Progress in Modern Biomedicine,2010;21:83-86.*
16. *Li Wenchao, Xu Jiang. Relationship between Survivin expression and imaging classification in ameloblastoma[J]. Journal of Shihezi University (Natural Science Edition),2011;2:75-78.*
17. *Li Wenchao, Ruan Ning, Zhao Minqiang, et al. Expression and significance of Survivin and COX-2 in ameloblastoma[J]. Journal of Practical Stomatology,2014;30(1):126-128.*
18. *Li WC, Ruan N,Lv G.H,et al.Immunohistochemical detection of Survivin, phosphorylated Akt,and PI3K in ameloblastomas[J].Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,2018;122 (s2):4.*
19. *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.*
20. *Jayanthi Pazhani, Vishnu Priya Veeraraghavan, Selvaraj Jayaraman. Molecular docking analysis of cetuximab with NOTCH signalling pathway targets for oral cancer[J]. Bioinformation. 2023 ;19(4):471-473.*
21. *Mehrdad Hashemi, Sahar Hasani, Shima Hajimazdarany, et al. Non-coding RNAs targeting notch signaling pathway in cancer: From proliferation to cancer therapy resistance[J]. Int J Biol Macromol. 2022;222(Pt A):1151-1167.*
22. *Mingzhou Guo , Yang Niu, Min Xie, et al. Notch signaling, hypoxia, and cancer [J]. Front Oncol. 2023:13:1078768.*

23. Xinxin Li, Xianchun Yan , Yufeng Wang, et al. The Notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol. 2023;16(1):45.
24. Yoshizaki K,Hu L,Nguyen T,et al.Mediator 1 contributes to enamel mineralization as a coactivator for Notch1 signaling and stimulates transcription of the alkaline phosphatase gene [J]. J Biol Chem,2017;292 (33):13531-13540.
25. da Costa NM, Fialho AD, Proietti CC,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 [J]. Histopathology, 2016;69(1): 99-106.
26. Siar CH,Nakano K,Ng KH,et al.Squamous odontogenic tumor of the mandible: a case report demonstrating immunoexpression of Notch1,3,4,Jagged1 and Delta1[J].Eur J Med Res,2010; 15 (4):180-184.
27. Siar CH,Nakano K,Han PP,et al.Differential expression of Notch receptors and their ligands in desmoplastic ameloblastoma[J].J Oral Pathol Med,2010;39(7): 552-558.
28. Gao X, Leone GW, Wang H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer. Adv Cancer Res 2020; 148:147-69.
29. Zhang W, Liu Y, Jang H, Nussinov R. Cell cycle progression mechanisms: slower cyclin-D/CDK4 activation and faster cyclin-E/CDK2. bioRxiv 2023 Aug 17:2023.08.16.553605.
30. 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.

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

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

[1]Graduate School of 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

Background: Ameloblastoma (AB) is an odontogenic epithelial tumor. 80% of ameloblastomas occur in the jaw and often painlessly enlarge the jaw and cause facial deformity. Ameloblastoma is usually treated with a complete osteotomy, which is divided into three types: partial maxillary marginal resection, maxillary sinus resection, and total maxillary resection. These surgical procedures cause jaw deformity and facial trauma, so effective treatment methods with minimal trauma are still being sought in medicine. In order to develop new drugs for the treatment of ameloblastoma, it is necessary to study the molecular mechanisms that inhibit the proliferation of cancer cells. In recent years, it has been established that ameloblastoma is caused by abnormal activation of signaling pathways. Multiple signaling pathway regulators, target genes, and molecular interactions are involved in tumor cell proliferation and apoptosis. Previous studies have shown that blocking key signaling pathways is not only a therapeutic option in clinical practice, but also a useful tool in selecting tumor resection sites. Therefore, studying the molecular level of the Notch signaling pathway in the proliferation of ameloblastoma cells is of great importance for the treatment of the disease. Studies have shown that many factors of the Notch signaling pathway play important roles in promoting or inhibiting different tumors. The Notch signaling pathway promotes tumor cell proliferation by regulating CDK1, Cyclin D1, HES-1, and COX-2. Chinese researchers Li Wenchao and Baolidao's research team have studied factors related to AB proliferation and invasion for the past decade, and have identified the roles of factors such as COX-2, Survivin, Akt, and PI3K in AB proliferation and invasion, and have successfully cultured primary ameloblastoma cells. However, the exact role of the Notch signaling pathway in AB cell proliferation has not been clearly studied.
Aim: To study the effect of Notch signaling pathway inhibitors on ameloblastoma cell proliferation.
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 expression of Notch1, Cyclin D1, and CDK1 genes in AB cells was detected using real-time polymerase chain reaction. The effect of FLI-06 on the proliferation of AB cells after inhibition was studied by counting (CCK8) 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: In the study, real-time polymerase chain reaction analysis showed that the expression of Cyclin D1 in AB cells was 7.01 times higher than that in normal oral mucosa cells, the expression of CDK1 was 2.63 times higher, and the expression of Notch1 was 4.95 times higher. The cell proliferation of the control group was calculated as 100% by the AB cell proliferation inhibitor (CCK8) method, and compared with the experimental group, the cell proliferation of the group added with 5.0μM FLI-06 was 53.98%, 46.53% in the 10.0μM concentration group, and 22.33% in the 20.0μM concentration group.
Conclusion: Notch1, Cyclin D1, and CDK1 expression in ameloblastoma were significantly different from that in normal oral mucosa cells. Inhibition of the Notch signaling pathway with FLI-06 reduced ameloblastoma cell proliferation.

Keywords: Notch1, Cyclin D1, CDK1, FLI-06.