

LITERATURE REVIEW

A Bioinformatic Analysis Revealed Novel Targets for Ameloblastoma: Potential Genes Expression and Targeted Signaling Pathway

Sintha Nugrahini, Helena Jelita

Oral and Dental Health Department, Medical Faculty of Palangka Raya University

email: sintha.nug@med.upr.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Ameloblastoma is a rare odontogenic neoplasm of the mandible and maxilla, aggressive local growth and high recurrence rate. It is important to identify various genes expressed causing deregulations and molecular alterations. This study aimed to investigate the potential genes involved in pathogenesis of Ameloblastoma and targeted therapy by in silico analysis.

Literature review: Bioinformatic analysis were performed by identified genes expressed through GeneCards database and characterised via Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways. Protein-protein interactions (PPI) and hub genes were visualized using STRING-Cytoscape, followed by in silico analysis using MalaCards database to determine targeted therapy.

The analysis showed a count of top 10 genes were commonly expressed in ameloblastoma: EGFR, MTOR, FGFR2, FGFR1, FGFR3, BRAF, MAP2K1, KRAS, TP53, MMP2. The genes play role to regulate cell differentiation, protein binding and cell development. PPI and hub genes showed significant interaction of FGFR2, BRAF, and KRAS through the MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) signaling pathway. Trametinib and Dabrafenib administration were investigated as targeted therapy to prevent recurrence or malignant transformation of ameloblastoma.

Discussion: Pathogenesis of Ameloblastoma may stop by down-regulating mutated genes and blocking the enzymes needed for tumor cell growth as well. MAPK signaling pathway also targeted for ameloblastoma therapy. Trametinib and Dabrafenib are both antineoplastic and protein kinase inhibitor agent which cause apoptosis, inhibit cell proliferation or prevent the proliferation of neoplasms.

Conclusion: FGFR2, BRAF, and KRAS play important role in pathogenesis of Ameloblastoma through MAPK signaling pathway. Trametinib and Dabrafenib were approved for drug candidate.

Keywords: Ameloblastoma, FGFR2, BRAF, KRAS, MAPK signaling pathway.

LITERATURE REVIEW

Analisis Bioinformatik Mengungkapkan Target Baru untuk Ameloblastoma: Ekspresi Gen Potensial dan Jalur Sinyal yang Ditargetkan

Sintha Nugrahini, Helena Jelita

Departemen Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya

email: sintha.nug@med.upr.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Ameloblastoma merupakan neoplasma odontogenik pada mandibula dan maksila yang jarang terjadi, pertumbuhannya lokal agresif dan tingkat rekurensi tinggi. Identifikasi berbagai ekspresi gen yang menyebabkan deregulasi dan perubahan molekuler sangat penting. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki gen potensial yang terlibat dalam patogenesis Ameloblastoma dan terapi yang ditargetkan dengan analisis in silico.

Literature review: Analisis bioinformatik dilakukan terhadap ekspresi gen-gen yang teridentifikasi melalui database GeneCards, dikarakterisasi melalui analisis Gene Ontology (GO) dan jalur Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Interaksi protein-protein (PPI) dan gen hub divisualisasikan menggunakan STRING-Cytoscape, diikuti dengan analisis in silico menggunakan database MalaCards untuk menentukan terapi yang ditargetkan.

Analisis menunjukkan terdapat 10 gen teratas yang umum diekspresikan pada ameloblastoma: EGFR, MTOR, FGFR2, FGFR1, FGFR3, BRAF, MAP2K1, KRAS, TP53, MMP2. Gen tersebut berperan dalam mengatur diferensiasi sel, pengikatan protein, dan perkembangan sel. Visualisasi PPI dan gen hub menunjukkan interaksi yang signifikan antara FGFR2, BRAF, dan KRAS melalui jalur pensinyalan MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Pemberian Trametinib dan Dabrafenib telah dikaji sebagai terapi yang ditargetkan untuk mencegah rekurensi atau transformasi ameloblastoma menjadi ganas.

Pembahasan: Patogenesis Ameloblastoma dapat dihentikan dengan menurunkan regulasi gen yang bermutasi dan juga memblokir enzim yang diperlukan untuk pertumbuhan sel tumor. Jalur pensinyalan MAPK juga ditargetkan untuk terapi ameloblastoma. Trametinib dan Dabrafenib keduanya merupakan agen antineoplastik dan penghambat protein kinase yang menyebabkan apoptosis, menghambat proliferasi sel atau mencegah proliferasi neoplasma.

Kesimpulan: FGFR2, BRAF, dan KRAS berperan penting dalam patogenesis Ameloblastoma melalui jalur pensinyalan MAPK. Trametinib dan Dabrafenib dapat digunakan sebagai kandidat obat.

Kata kunci: Ameloblastoma, FGFR2, BRAF, KRAS, jalur sinyal MAPK .

PENDAHULUAN

Tumor odontogenik (TO) adalah lesi mulut yang menimbulkan gangguan pada kualitas hidup pasien karena tidak hanya menyerang gigi tetapi juga maksila dan mandibula. TO merupakan sekelompok penyakit heterogen mulai dari lesi hamartomatous hingga neoplasma jinak dan ganas dengan potensi metastasis. TO berasal dari elemen epitel, ektomesenkim, dan/atau mesenkim dari aparatus odontogenesis.¹ Tumor odontogenik terdiri dari sekelompok lesi heterogen yang berasal dari jaringan pembentuk gigi. Beberapa lesi tidak menunjukkan gejala dan ditemukan secara kebetulan melalui radiografi rutin. Selain itu, tumor odontogenik dapat menyebabkan perluasan lokal atau pembengkakan wajah. Patogenesis tumor odontogenik belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi deregulasi genetik dan perubahan molekuler dalam upaya menjelaskan mekanisme onkogenesis, sitodiferensiasi, dan perkembangan tumor.²

Ameloblastoma (Am) adalah tumor jinak invasif lokal yang tumbuh lambat dengan varian histologis berbeda, yang mungkin terletak di zona posterior mandibula atau rahang atas. Penyakit ini sering digolongkan sebagai tumor agresif, karena potensinya untuk rekuren. Secara global, kejadian ameloblastoma adalah 0,5 kasus per juta orang per tahun, pada usia penderita berkisar antara 30-60 tahun. Meskipun etiologi pasti dari Am tidak diketahui, disregulasi berbagai gen yang terkait dengan odontogenesis diperkirakan memiliki peran penting dalam histogenesisnya.¹ Gejala awal ameloblastoma yang paling umum adalah pembengkakan rahang atas atau rahang bawah yang tumbuh perlahan dan tidak menimbulkan rasa sakit. Ameloblastoma membesar secara signifikan seiring perkembangannya ke arah buccolingual. Nyeri adalah gejala ameloblastoma yang jarang terjadi, namun mungkin muncul jika terjadi pendarahan di dalam atau di sekitar tumor.³

Perubahan ekspresi atau mutasi gen, antara lain seperti BRAF, RAS, FGFR2, dan SMO, diduga terjadi pada kasus Am. Teknologi microarray telah digunakan untuk memperoleh informasi mengenai perubahan genetik yang terjadi pada beberapa penyakit, termasuk neoplasma, seperti Am.¹ Analisis bioinformatika terintegrasi dilakukan untuk

mengungkap mekanisme yang mendasari patogenesis penyakit dan untuk mengeksplorasi serta mengidentifikasi biomarker baru yang dapat membantu kita dalam penelitian lebih lanjut. Pendekatan sebelumnya dengan pengujian microarray telah menunjukkan regulasi siklus sel, proses inflamasi, jalur sinyal MAP kinase dan molekul lain, menunjukkan bahwa regulator ini adalah elemen penting dari patogenesis Am. Analisis bioinformatik hanyalah langkah pertama untuk mengetahui biomarker baru. Hal ini harus dikuatkan dengan pemeriksaan tertentu, sehingga informasi ini dapat sampai ke tingkat klinis.¹

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mempelajari patogenesis tumor odontogenik, namun hanya sedikit yang diketahui mengenai pengaruh nyata jalur molekuler dan deregulasi gen pada tumor ini. Pendekatan silico, seperti analisis bioinformatik telah dilakukan untuk menyelidiki jalur sinyal, interaksi protein, dan ekspresi gen untuk mendapatkan pemahaman terbaik tentang mekanisme patologi penyakit. Metode komputasi merupakan alat penting untuk memahami aspek molekuler dari patologi mulut dan kedokteran.² Bioinformatika menggunakan analisis teoritis untuk menghasilkan data yang relevan dengan memanfaatkan database publik, database gen, dan database publikasi ilmiah.³

LITERATURE REVIEW

Analisis bioinformatik dilakukan dengan mengidentifikasi gen-gen yang terlibat dalam patogenesis Am melalui database GeneCards kemudian dikarakterisasi melalui analisis Gene Ontology (GO) termasuk proses biologis (Perkembangan sel dan diferensiasi sel), fungsi molekuler (pengikatan protein) dan jalur persinyalan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Tata nama gen yang diadopsi ditentukan oleh Human Genome Organization (HUGO). Kata kunci yang dipilih berdasarkan Medical Subject Headings (MeSH) adalah "ameloblastoma". Setelah langkah ini, daftar 10 kandidat gen potensial yang terkait dengan Am dihasilkan. Kemudian, daftar gen ini diperluas menggunakan webSTRING-Cytoscape untuk memetakan interaksi protein-protein (PPI) dan visualisasi gen hub. Langkah ini dilanjutkan dengan analisis in silico menggunakan database MalaCards untuk menentukan terapi yang ditargetkan.

MalaCards digunakan untuk mengidentifikasi obat yang ditargetkan secara eksperimental/investigasi untuk menghambat regulasi pertumbuhan ameloblastoma.

Identifikasi gen yang terlibat dalam patogenesis ameloblastoma menggunakan GeneCards database menunjukkan 10 gen potensial yang terekspresi pada patogenesis ameloblastoma dapat terlihat pada tabel berikut ini (Tabel 1).

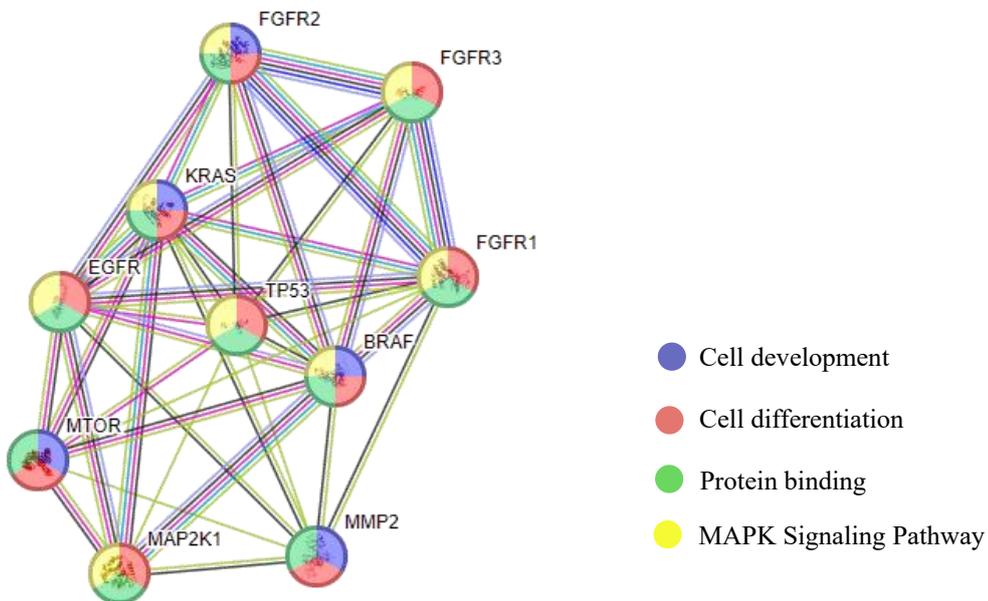
Tabel 1. Identifikasi gen yang terekspresi dalam patogenesis ameloblastoma menggunakan GeneCards database (berdasarkan skor Gifts).

Simbol	Deskripsi	Kategori	Gifts	GC ID	Relevansi
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Protein Coding	59	GC12M026163	10.997
MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	Protein Coding	59	GC13P042562	8.332
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2	Protein Coding	59	GC17M007661	8.141
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1	Protein Coding	59	GC16P058548	7.891
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3	Protein Coding	59	GC07P133919	7.790
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase	Protein Coding	58	GC09M095442	7.526
MAP2K1	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1	Protein Coding	58	GC20P046008	7.498
KRAS	KRAS Proto-Oncogene, GTPase	Protein Coding	57	GC20M005114	7.476
TP53	Tumor Protein P53	Protein Coding	57	GC18M063123	7.392
MMP2	Matrix Metallopeptidase 2	Protein Coding	57	GC07M140754	7.329
MMP9	Matrix Metallopeptidase 9	Protein Coding	57	GC03P041194	6.960

Tabel 1. menunjukkan 10 gen utama yang paling potensial terekspresi pada kasus Am. Identifikasi gen tersebut berdasarkan Gifts (GeneCards inferred functionality scores) yang merupakan algoritma kekayaan anotasi GeneCards untuk menghasilkan skor yang dapat memprediksi tingkat fungsi gen. Gen yang paling potensial dalam kasus Am antara lain: EGFR, MTOR, FGFR2, FGFR1, FGFR3, BRAF, MAP2K1, KRAS, TP53, MMP2, MMP9. Gen tersebut memiliki peran penting dalam perkembangan dan diferensiasi sel tumor serta protein binding dalam patogenesis Am.

Karakterisasi gen yang terekspresi menurut Gene Ontology (GO) dan analisis gen berdasarkan proses biologis (perkembangan sel dan diferensiasi sel), fungsi molekuler (protein binding), serta jalur persinyalan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

(KEGG). Identifikasi gen menggunakan STRING-Cytoscape menunjukkan interaksi protein-protein dan gen hub, dapat dilihat pada gambar berikut ini (gambar 1).



Gambar 1. Interaksi protein-protein gen potensial pada ameloblastoma berdasarkan analisis database STRING-Cytoscape.

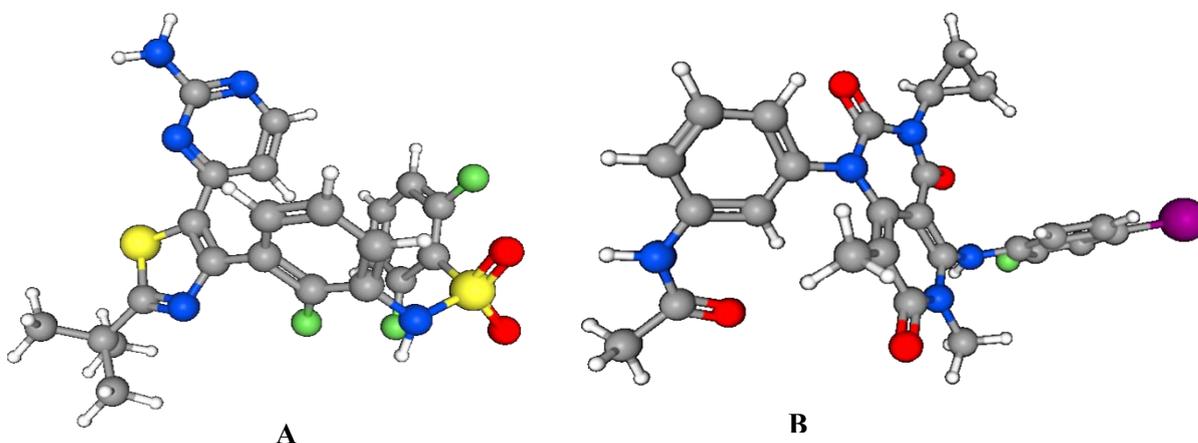
Gambar 1. menunjukkan interaksi protein-protein dan visualisasi gen hub dari gen potensial yang terekspresi pada kasus ameloblastoma. Berdasarkan analisis Gen Ontology dan KKEG melalui jalur persinyalan mitogen activated protein kinase (MAPK), ditemukan bahwa terdapat 3 gen utama yang mengalami mutasi dan memiliki interaksi yang signifikan yaitu BARF, KRAS dan FGFR2.

Setelah melakukan identifikasi interaksi protein-protein, maka dilanjutkan dengan analisis in silico terapi yang ditargetkan untuk ameloblastoma menggunakan MalaCards database. Berdasarkan analisis yang dilakukan, diperoleh hasil bahwa kandidat yang obat yang ditargetkan pada kasus Am antara lain Trametinib dan Dabrafenib. Hasil analisis in silico dapat dilihat pada gambar berikut ini (gambar 2).

Drugs & Therapeutics for Ameloblastoma							
Drugs for Ameloblastoma (from DrugBank, HMDB, Dgidb, PharmGKB, IUPHAR, NovoSeek, BitterDB):							
#	+	Name	Status	Phase	Clinical Trials	Cas Number	PubChem Id
1	+	Trametinib	Approved	Phase 2		871700-17-3	11707110
2	+	Dabrafenib	Approved, Investigational	Phase 2		1195765-45-7	44462760
3		Protein Kinase Inhibitors		Phase 2			
4		Enzyme Inhibitors		Phase 2			

Gambar 2. Identifikasi in silico terapi yang ditargetkan pada ameloblastoma

Berdasarkan identifikasi yang telah dilakukan, diketahui Trametinib dan Dabrafenib merupakan kandidat obat yang dapat digunakan untuk menurunkan regulasi dan menghambat perkembangan ameloblastoma. Trametinib dan Dabrafenib merupakan obat antineoplasma yang saat ini dikembangkan dalam terapi ameloblastoma. Kedua obat ini memiliki efek farmakologis yang dapat mencegah rekurensi atau transformasi ameloblastoma menjadi ganas. Berikut ini adalah struktur 3 Dimensi dari Trametinib dan Dabrafenib yang diperoleh dari PubChem database (gambar 3) dilengkapi dengan deskripsi farmakologisnya.



Gambar 3. Struktur 3 Dimensi (A) Dabrafenib; (B) Trametinib

Trametinib adalah piridopirimidin yang digunakan (sebagai senyawa tambahan dimetil sulfoksida) untuk pengobatan pasien yang belum pernah menerima pengobatan inhibitor BRAF sebelumnya. Senyawa ini memiliki peran sebagai penghambat EC 2.7.11.24 (mitogen-activated protein kinase), agen antineoplastik, agen anticoronaviral dan geroprotektor. Piridopirimidin adalah senyawa organofluorin, senyawa organiodin, golongan asetamida, dan juga termasuk dalam golongan siklopropana dan amina aromatik.

Dabrafenib adalah inhibitor kinase, terdiri dari senyawa organofluorin dan agen antineoplastik, digunakan sebagai garam mesilat dalam pengobatan melanoma metastatik. Senyawa ini memiliki peran sebagai agen antineoplastik, penghambat B-RAF dan agen anticoronaviral. Senyawa ini adalah sulfonamida, senyawa organofluorin,



golongan 1,3-tiazol dan aminopirimidin. Dabrafenib mesylate adalah ATP-kompetitif kinase inhibitor reversibel dan menargetkan jalur MAPK.

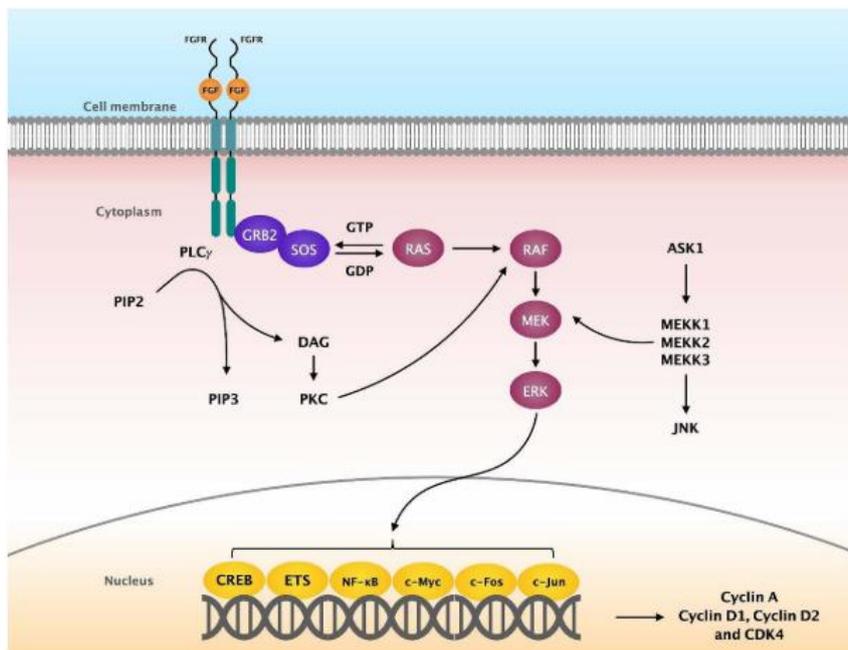
PEMBAHASAN

Ameloblastoma adalah tumor langka, dengan evolusi metastasis yang jarang terjadi.⁴ Terapi standar untuk ameloblastoma masih berupa reseksi bedah radikal dengan batas keamanan yang cukup antara 1,5 dan 2 cm dan rekonstruksi simultan. Meskipun data yang tersedia terbatas hingga saat ini, mutasi somatik dari jalur sinyal mitogen-activated protein kinase (MAPK) telah terdeteksi. Secara khusus, mutasi BRAF V600E, yang merupakan mutasi nukleotida tunggal dengan substitusi asam glutamat dengan valin dan terlihat pada sekitar 2/3 kasus, menyebabkan aktivasi jalur MEK/ERK, pencegahan penuaan sel dan apoptosis, invasi jaringan dan metastasis, serta penghindaran respon imun.⁵ Gen yang mengalami mutasi pada jalur pensinyalan FGF-MAPK memiliki peran penting dalam patogenesis ameloblastoma. Berdasarkan pengetahuan ini, suatu terapi dirancang untuk menargetkan gen yang bermutasi pada kasus ameloblastoma.⁶

Boonsong dkk. telah mengungkapkan bahwa mutasi gen pada jalur pensinyalan FGF-MAPK termasuk BRAFV600E, FGFR2, dan RAS memainkan peran penting dalam patogenesis ameloblastoma. Pengobatan ameloblastoma saat ini masih berupa reseksi bedah agresif untuk mencegah rekurensi. Hasil dari terapi ini sangat berdampak pada kualitas hidup pasien. Terapi bertarget yang bertujuan untuk menghambat perubahan protein spesifik dalam jalur pensinyalan FGF-MAPK dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan bersama dengan pendekatan bedah yang dapat membantu meminimalkan komplikasi setelah pengobatan dan memberikan kualitas hidup pasien yang lebih baik. Oleh karena itu, terapi bertarget pada ameloblastoma dianggap sebagai modalitas pengobatan baru.⁶

Jalur pensinyalan MAPK terdiri dari jalur pensinyalan yang beroperasi melalui peristiwa fosforilasi berurutan. Jalur ini memiliki peran penting dalam merespons berbagai faktor ekstraseluler seperti mitogen, hormon, dan stres serta mengatur banyak proses seluler seperti proliferasi dan diferensiasi sel. Dalam jalur pensinyalan MAPK, transmisi sinyal dimulai dengan aktivasi protein G kecil yaitu RAS. Selanjutnya, sinyal

ditransmisikan oleh tiga hingga lima tingkatan protein kinase sitosol spesifik, termasuk RAF, MEK, dan ERK. Kinase di setiap tingkatan mengalami fosforilasi dan kemudian mengaktifkan kinase pada protein pemberi sinyal.⁶ Mutasi gen pada protein pemberi sinyal FGF-MAPK, termasuk FGFR, RAS, RAF, MEK, dan ERK menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan karenanya menginduksi tumorigenesis ameloblastoma. BRAFV600E, khususnya, adalah mutasi gen yang paling sering terjadi pada ameloblastoma (Gambar 4).⁶

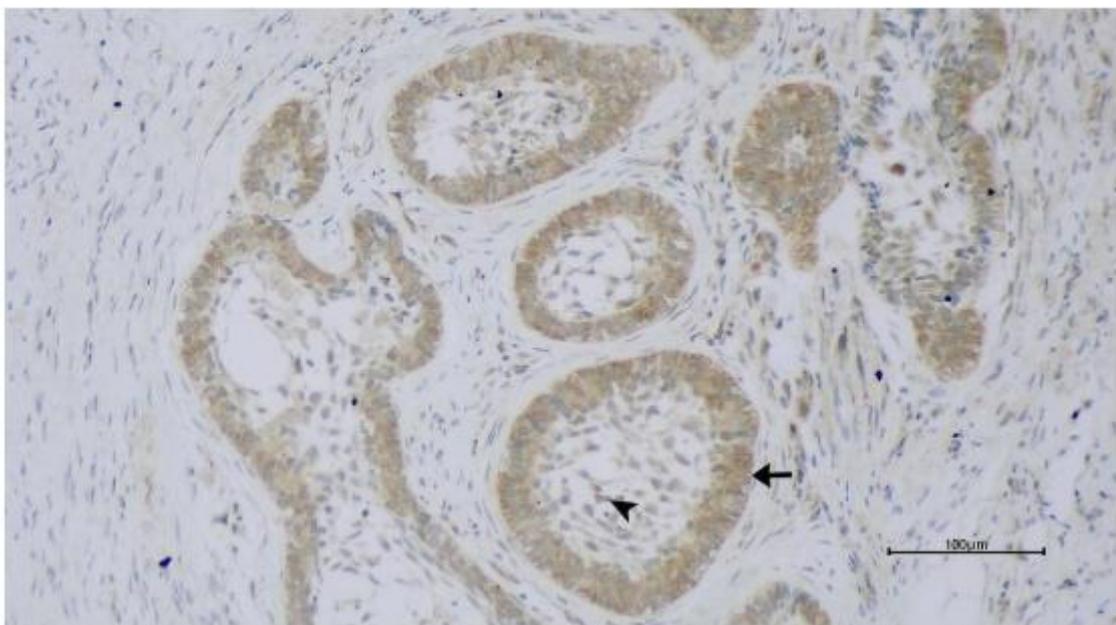


Gambar 4. jalur persinyalan FGF-MAPK pada ameloblastoma⁶

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mutasi BRAF sering terjadi pada ameloblastoma. Selain itu, mutasi BRAF V600E dilaporkan terjadi pada 62% ameloblastoma dan fibroma/fibrodentoma ameloblastik tetapi tidak terjadi pada tumor odontogenik lainnya.⁷ Soltani dkk. menemukan mutasi BRAF pada pasien ameloblastoma di Iran, juga melaporkan beberapa varian yang beberapa di antaranya mungkin memiliki efek patogen. Penelitian ini mengkonfirmasi peran penting mutasi gen BRAF di antara pasien ameloblastoma.⁸ Mutasi ameloblastoma BRAF V600E dikaitkan dengan usia yang lebih muda, tumor terletak di mandibula, dan rekurensi.⁴ Kaye dkk. juga melaporkan kasus ameloblastoma stadium IV yang memberikan respons baik terhadap biterapi oral

dengan BRAF inhibitor (dabrafenib) dan mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitor (trametinib).⁷

Mutasi FGFR2 juga ditemukan pada ameloblastoma, berkisar antara 6% hingga 18%. Ekspresi FGFR2 yang berlebihan memiliki peran penting dalam invasi tumor dan rekurensi ameloblastoma. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi berlebihan dari FGFR2 pada ameloblastoma, menunjukkan pewarnaan sitoplasma yang intens pada periphal ameloblast-like cells dan pewarnaan sitoplasma ringan pada beberapa central stellate reticulum-like cells (gambar 5).⁶



Gambar 5. Immunostaining FGFR2 dalam folikel ameloblastoma menunjukkan pewarnaan sitoplasma yang intens pada ameloblast-like cells perifer (panah) dan pewarnaan yang lebih lemah pada central stellate reticulum-like cells (panah) (Pembesaran asli 100x).⁶

Mutasi gen pada jalur pensinyalan FGF-MAPK menunjukkan ekspresi gen RAS yang teridentifikasi pada sekitar 20% pasien ameloblastoma, terdiri dari 8%-15% mutasi KRAS, 6% mutasi NRAS dan HRAS.⁶ Seluruh mutasi RAS terjadi pada lokasi yang umumnya bermutasi pada neoplasma lain (kodon 12 dan 61) dan diketahui menyebabkan aktivasi konstitutif dari sinyal RAS. Aktivasi RAS dan jalur MAPK biasanya dipicu oleh aktivasi reseptor faktor pertumbuhan. Reseptor Fibroblast Growth Factor-2 (FGFR2) adalah salah satu dari beberapa reseptor yang mengaktifkan sinyal MAPK. Bersama-sama, mutasi FGFR2, RAS, dan BRAF terdapat pada 78% –88% ameloblastoma.⁹



Inhibitor BRAF adalah dabrafenib yang telah disetujui oleh FDA sejak 2013 sebagai senyawa antineoplasma. Selain itu, dabrafenib telah disetujui sebagai terapi kombinasi dengan trametinib yang merupakan senyawa penghambat MEK. Selain penghambat MAPK, terapi bertarget khusus untuk FGFR, termasuk tirosin kinase inhibitor (TKI) dan antibodi penetral monoklonal (mAbs) FGFR juga telah digunakan pada berbagai jenis kanker pada manusia. TKI adalah molekul kompetitif ATP yang diaktifkan dengan mengikat domain tirosin kinase, menghasilkan penghambatan autofosforilasi reseptor. TKI non-selektif adalah generasi pertama dari terapi bertarget yang dirancang untuk memblokir sinyal FGF. Meskipun terdapat beberapa penelitian mengenai inhibitor MAPK dan FGFR yang digunakan untuk mengobati ameloblastoma, uji coba terkontrol secara acak terhadap inhibitor ini pada pasien dengan ameloblastoma belum pernah diteliti. Hanya beberapa laporan kasus yang telah dilakukan dengan hasil yang menjanjikan. Misalnya, inhibitor BRAF dan MEK termasuk dabrafenib, dan trametinib pada kasus ameloblastoma dengan mutasi BRAFV600E telah menunjukkan penurunan ukuran tumor yang signifikan. Oleh karena itu, penggunaan inhibitor BRAF, MEK, dan FGFR dalam pengobatan ameloblastoma direkomendasikan.⁶

KESIMPULAN

Patogenesis Ameloblastoma dapat dihentikan dengan menurunkan regulasi gen yang bermutasi dan juga memblokir enzim yang diperlukan untuk pertumbuhan sel tumor. FGFR2, BRAF, dan KRAS berperan penting dalam patogenesis Ameloblastoma melalui jalur pensinyalan MAPK, sehingga ekspresi gen dan jalur pensinyalan tersebut dapat dijadikan target terapi ameloblastoma. Trametinib dan Dabrafenib dapat digunakan sebagai kandidat obat. Trametinib merupakan penghambat MAPK dan Dabrafenib penghambat gen B-RAF serta menargetkan jalur MAPK. Senyawa tersebut merupakan agen antineoplastik dan penghambat protein kinase yang menyebabkan apoptosis, menghambat proliferasi sel atau mencegah proliferasi neoplasma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jacinto-Alemán LF, Portilla-Robertson J, Leyva-Huerta ER, Ramírez-Jarquín JO,



- Villanueva-Sánchez FG. Microarray and bioinformatic analysis of conventional ameloblastoma: an observational analysis. *J Appl Oral Sci.* 2022;30. doi:10.1590/1678-7757-2022-0308
2. Santos EMS, Santos H, dos Santos Dias I, et al. Bioinformatics analysis reveals genes involved in the pathogenesis of ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Int J Mol Cell Med.* 2016;5(4):199-219. doi:10.22088/acadpub.BUMS.5.4.199
 3. Storz MA. Journal of Population Therapeutics. *ResearchgateNet.* 2020;27(October):19-22. doi:10.47750/jptcp.2023.30.10.030
 4. Broudic-Guibert M, Blay JY, Vazquez L, et al. Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):245. doi:10.1186/s13256-019-2140-6
 5. Ebeling M, Scheurer M, Sakkas A, Pietzka S, Schramm A, Wilde F. BRAF inhibitors in BRAF V600E-mutated ameloblastoma: systematic review of rare cases in the literature. *Med Oncol.* 2023;40(6):1-11. doi:10.1007/s12032-023-01993-z
 6. Boonsong N, Laosuwan K, Kitkumthorn N, Lapthanasupkul P, Thosaporn W, Iamaroon A. Gene Mutations in the FGF-MAPK Signaling Pathway and Targeted Therapy in Ameloblastoma. *Chiang Mai Univ J Nat Sci.* 2022;21(4). doi:10.12982/CMUJNS.2022.054
 7. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(1):2014-2016. doi:10.1093/jnci/dju378
 8. Soltani M, Tabatabaiefar MA, Mohsenifar Z, et al. Genetic study of the BRAF gene reveals new variants and high frequency of the V600E mutation among Iranian ameloblastoma patients. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1). doi:10.1111/jop.12610
 9. Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: A Review of Recent Molecular Pathogenetic Discoveries. *Biomark Cancer.* 2015;7s2. doi:10.4137/bic.s29329