

牙源性角化囊肿分子机制研究进展

——从病理发生到复发风险的多层次解析

林虹杉, 胡艺馨, 申国庆, 于洪友*

大连大学口腔医学院, 辽宁 大连

收稿日期: 2025年8月15日; 录用日期: 2025年9月8日; 发布日期: 2025年9月18日

摘要

牙源性角化囊肿(odontogenic keratocyst, OKC)是一类源自牙板上皮残余或口腔黏膜上皮的颌骨囊性病变, 具有高复发率和局部侵袭性, 其分子机制研究已成为近年关注的热点。最新研究表明, OKC的发生发展可能与Hedgehog (SHH/PTCH)信号通路异常激活、DNA甲基化失衡、AP-1家族转录因子上调、PKM2介导的糖酵解、RANKL介导的骨破坏及角化相关蛋白异常定位等密切相关; 单细胞测序进一步揭示了具有高干性或高侵袭性的上皮细胞亚群, 以及成纤维细胞与免疫细胞的表型转变在病程中的潜在作用。多种分子机制协同作用, 赋予OKC显著的局部侵袭性与高复发风险。本文系统梳理了近年来OKC分子病理机制的研究进展, 旨在为深入阐明其发病机制和风险评估提供参考。

关键词

牙源性角化囊肿, Hedgehog信号通路, 代谢重编程, RANKL, 单细胞测序

Molecular Mechanism Research Progress of Odontogenic Keratocyst

—A Multilevel Analysis from Pathogenesis to Recurrence Risk

Hongshan Lin, Yixin Hu, Guoqing Shen, Hongyou Yu*

School of Stomatology, Dalian University, Dalian Liaoning

Received: Aug. 15th, 2025; accepted: Sep. 8th, 2025; published: Sep. 18th, 2025

Abstract

Odontogenic keratocyst (OKC) is a type of jaw cystic lesion originating from remnants of the dental

*通讯作者。

文章引用: 林虹杉, 胡艺馨, 申国庆, 于洪友. 牙源性角化囊肿分子机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1087-1094. DOI: 10.12677/acm.2025.1592596

lamina epithelium or oral mucosal epithelium. It is characterized by a high recurrence rate and local aggressiveness, making its molecular mechanisms a research focus in recent years. Latest studies have revealed that the occurrence and progression of OKC are closely associated with abnormal activation of the Hedgehog (SHH/PTCH) signaling pathway, imbalance in DNA methylation, upregulation of AP-1 family transcription factors, PKM2-driven glycolysis, RANKL-mediated bone resorption, and aberrant localization of keratin-associated proteins. Single-cell sequencing has further identified epithelial cell subpopulations with high stemness or invasiveness, as well as potential roles of phenotypic transformation in fibroblasts and immune cells during disease progression. Multiple molecular mechanisms act synergistically to confer significant local aggressiveness and a high recurrence risk to OKC. This paper systematically reviews recent advances in the study of OKC's molecular pathological mechanisms, aiming to provide a reference for deeper understanding of its pathogenesis and risk assessment.

Keywords

Odontogenic Keratocyst, Hedgehog Signaling Pathway, Metabolic Reprogramming, RANKL, Single-Cell Sequencing

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙源性角化囊肿(odontogenic keratocyst, OKC)是一种来源于牙板上皮残余或口腔粘膜上皮的发育性颌骨囊肿,由 Philipsen 于 1956 年首次报道[1]。该病变内衬不全角化复层鳞状上皮,具有生长缓慢但局部侵袭性强、术后复发率高的特点。临床上常表现为颌骨骨内扩张,病变多累及下颌骨,特别是磨牙及升支部,发生于上颌牙以第一磨牙后区多见。影像学呈单房或多房透射影像,边缘可呈扇形切迹,但病理切除时可见侵犯邻近骨质与牙胚组织。部分病例与基底细胞痣综合征(nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)相关,提示其可能涉及遗传背景。

OKC 的生物学性质长期存在争议。Ahlfors 等发现,其上皮细胞有丝分裂指数升高,接近成釉细胞瘤水平[2]。Stenman 等在体外培养中观察到其细胞可维持活跃代谢,与肿瘤细胞相似。这些结果被用于支持其肿瘤性倾向[3]。2005 年,世界卫生组织(WHO)基于其高复发率、侵袭性及分子异常,将其重新命名为“角化性牙源性瘤”,归入良性牙源性肿瘤范畴[4]。2017 年,WHO 在重新审阅相关证据后,认为现有资料不足以支持其肿瘤属性,恢复“牙源性角化囊肿”的命名与分类[5]。

OKC 虽已被重新归类为囊肿,复发倾向、增殖活性及与遗传背景的特点仍使其成为研究热点。近年基因组学、转录组学和单细胞测序揭示其分子发病机制,本研究从遗传突变、表观遗传调控、细胞功能失衡、代谢重编程、基质降解、上皮分化异常及免疫微环境等多角度梳理近年来 OKC 分子机制的研究进展,为理解其生物学行为提供新的理论依据。

2. 遗传变异与表观遗传调控

2.1. PTCH1 基因突变与 Hedgehog (SHH/PTCH)通路异常激活

OKC 的发病机制与 PTCH1 基因突变密切相关,该突变可能促进 SHH 信号通路异常激活[6]。PTCH1 编码的受体蛋白在正常情况下可抑制 Smoothened (SMO)活性,阻断信号下传;然而当 PTCH1 发生功能

性突变时, SMO 在无 SHH 配体条件下仍持续活化, 促使 GLI 家族转录因子上调并调控细胞增殖相关靶基因表达, 进而调控多种参与细胞增殖和生存的靶基因表达。这一机制被认为是 OKC 上皮细胞持续增殖与病灶扩张的重要分子基础[7] [8]。蒋永琪等在 36 例散发性 OKC 样本中发现 7 种体细胞 PTCH1 突变, 主要分布于蛋白胞外环区及固醇感受结构域, 这些突变不仅可破坏 SHH 配体结合位点, 还可能促进 PTCH1 功能丧失并引发信号通路持续激活; 同时, 突变组囊肿间质细胞表现出更高的迁移能力, 可能与病灶局部侵袭行为相关。作为 PTCH1 下游的重要信号转导蛋白, SMO 的异常活化可直接介导 GLI 转录因子的上调。翟洁梅等对 30 例 OKC 病变组织进行 Sanger 测序, 发现 3 种 SMO 基因突变(p.L303F, p.G416E, p.P694R), 其中两种为散发型病例中新发现的错义突变, 未合并 PTCH1 突变, 表明 SMO 突变作为独立体细胞事件可能与 SHH 通路激活密切相关。此外, SMO 具备七次跨膜结构, 其突变的识别不仅拓展了 OKC 的分子病因谱, 也为 GDC-0449 等药物的耐药性提供了解决方案[9]。

2.2. 表观遗传调控——DNA 甲基化

近年来, 表观遗传机制, 尤其是 DNA 甲基化, 在 OKC 的发病机制中逐渐受到关注。Gomes 等通过甲基化特异性 PCR (MSP) 技术对 OKC 样本进行检测, 发现与正常牙囊组织相比, OKC 中 P21 基因启动子区域存在异常甲基化, 提示其表观遗传沉默可能导致细胞周期抑制功能下降, 从而促进病变上皮的持续增殖[10]。

3. 细胞功能失衡与表型特征

3.1. 增殖与凋亡失衡

研究发现, AP-1 家族核心成员 c-Jun、Fra-1、c-Fos 在 OKC 上皮细胞中显著上调, 并与增殖标志物 Ki-67、PCNA 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 呈正相关, 提示这些转录因子可能通过调控细胞周期与凋亡相关基因(如 Cyclin D1、Bcl-2)赋予 OKC 较高的增殖和生存能力[11]。在 OKC 中, Ki-67 阳性细胞多集中分布于上皮基底层, 反映出该病变具有结构化的持续性增殖模式; Bcl-2 的高表达则通过抑制细胞凋亡延长上皮细胞生存时间, 从而有助于病灶的持续存在。部分病例还显示 p53 表达水平升高, 虽不一定由基因突变引起[12], 但其聚集性表达形态提示细胞可能处于 DNA 损伤应激状态, 反映细胞周期调控异常。这些变化共同揭示 OKC 上皮细胞处于低凋亡、高增殖的失衡状态, 是其生长潜能增强与复发倾向的重要分子基础。然而, 目前相关证据主要来源于体外组织样本及相关性分析, 尚缺乏对 AP-1 激活上游信号来源的深入探究与验证[13]。

3.2. 干性细胞亚群与侵袭性细胞群

Guile Zhao [14]等通过单细胞 RNA 测序技术, 对 OKC 及其癌变形式癌性牙源性角化囊肿(COKC)的细胞组成和转录组特征进行了高分辨率分析, 揭示了这些病变具有显著的细胞异质性。研究识别出多个关键的上皮细胞亚群, 其中包括: 1) 干性增强的细胞亚群(如 Basal-C3-HIST1H3B): 这些细胞表现出高干性特征, 特征性高表达与细胞周期相关的基因(如 HIST1H3B), 并且富集 E2F 信号通路[15], 提示其在维持肿瘤细胞的干细胞特性和增殖潜能中发挥关键作用。2) 侵袭潜能增强的细胞亚群(如 Basal-C0-EXT1): 这些细胞表现出较强的侵袭能力, 但干性特征相对较低, 主要与细胞外基质的相互作用和黏附相关基因的表达有关。此外, 研究还发现成纤维细胞在 OKC 癌变过程中发生了表型转变[16], 从炎症相关成纤维细胞(IFBs)转变为肌成纤维细胞(MFBs), 这种转变可能促进了肿瘤的进展。同时, 巨噬细胞的表型转变也可能在 OKC 癌变中起到重要作用。

4. 代谢重编程与微环境重塑

4.1. PKM2 介导的糖酵解与侵袭的潜在关联

PKM2 是糖酵解关键酶, 在 OKC 中通过多种途径促进病理发展。王皓珺等指出[17], PKM2 在 OKC 中高表达, 通过进入细胞核上调如癌基因 c-Myc 和细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1)等的表达, 进而增强葡萄糖转运 1 (glucosetransporter-1, GLUT-1)介导的葡萄糖摄取和细胞增殖, 并与 HIF-1 α 形成正反馈环路[18], 促进 VEGF 分泌以增强血管生成和微环境适应性[19]。PKM2 还能诱导基质金属蛋白酶 2/9 分解IV型胶原破坏基底膜[20] [21], 并在 OKC 成纤维细胞中通过上调 RANKL 促进破骨细胞分化增强 OKC 侵袭性和破骨形成[22]。同时, PKM2 通过调节 c-Myc、Cyclin D1 维持上皮低分化和高增殖潜能。然而, 现有研究多停留在表达相关性层面, 缺乏机制因果验证, 且尚未系统评估 PKM2 靶向干预在 OKC 中的疗效, 未来应结合单细胞组学及功能实验深入探讨其具体作用机制及靶向治疗效果。

4.2. 血清代谢组学发现

近年来, 血清代谢组学已成为研究牙源性角化囊肿(OKC)病理机制的重要技术手段。Wang 等(2024)利用气相色谱-质谱技术, 对确诊 OKC 患者与健康人群的空腹血清进行系统代谢谱比较, 最终锁定 24 种与疾病显著相关的代谢物。这些代谢物主要涉及核苷酸生物合成、戊糖磷酸代谢和氧化应激调控等过程[23], 从而诱发促突变微环境, 推动病灶的侵袭性演进。现有研究虽然初步建立了 OKC 的代谢特征谱, 但其在样本量、外部验证及组织-血清代谢关联性方面仍有不足[24]。

5. 基质降解与骨破坏

5.1. ADAMTS-1 与 ECM 降解

Souza Neto 等通过免疫组化与聚合酶链反应发现 ADAMTS-1 及其底物 aggrecan、brevican、versican 在 OKC 上皮细胞中表达均有升高, 其中 aggrecan 和 versican 在 OKC 的免疫组化水平升高明显, 其对 ECM 的降解作用可削弱基质屏障功能, 为上皮细胞的侵袭与迁移提供结构条件[25] [26]。此外, aggrecan 在 OKC 中的表达模式与软骨源肿瘤相似[27], 提示其参与 ECM 重构与病变扩展; brevican 尽管传统观点认为主要存在于中枢神经系统[28], 但在 OKC 上皮中的高表达说明其在囊肿生长中的作用值得关注。该研究在基因表达水平上未发现显著差异, 提示可能存在蛋白质翻译后调控机制, 且受样本量限制, 仍需更大规模研究验证相关分子通路。因此, 未来研究应不仅关注免疫组化差异, 还需结合蛋白功能阻断与信号通路分析, 以揭示其潜在治疗靶点价值。

5.2. RANKL 介导的骨破坏

RANKL 通过多途径参与牙源性角化囊肿(OKC)的骨破坏, 包括微囊泡传递、炎症因子刺激及代谢调控等环节。现有研究发现, 细胞源性及淋巴细胞源性微囊泡可直接或间接上调 RANKL, 诱导破骨细胞分化并引发骨质吸收; PKM2 等代谢因子也参与其中, 但体内多因素协同作用的证据仍待进一步验证。满其文等[11]通过对 OKC 囊液来源的细胞源性微囊泡(CFMVs)和淋巴细胞源性微囊泡(LMVs)进行系统分析发现, OKC 囊液中 CFMVs 水平显著升高, 且可继承性携带囊肿组织的表面抗原 RANKL, 被骨髓单核巨噬细胞摄取后诱导其向成熟破骨细胞分化, 从而引发局部骨质吸收与破坏。进一步的研究显示, 在伴发感染的 OKC 中, LMVs 含量明显升高, 其中的 IL-15 可被成纤维细胞摄取并显著上调 RANKL 表达, 增强破骨细胞形成能力[29]。此外, 王皓珺等的研究指出, 糖酵解关键酶 PKM2 在 OKC 成纤维细胞中可通过上调 RANKL 表达促进破骨细胞分化, 提示代谢调控在 OKC 的侵袭性及破骨形成中亦具有重要作

用。现有证据共同强调了 RANKL 在 OKC 破骨过程中的核心枢纽地位。然而, 目前研究多基于体外模型或囊液样本, 缺乏体内微环境下多细胞类型、炎症及代谢状态交互作用的系统验证

6. 角化调控与上皮分化异常

Roy 等的研究显示[30], 在对 20 例 OKC 与 10 例 DC 进行免疫组化和实时定量 PCR 检测后发现, OKC 囊壁上皮中多种角化包膜相关蛋白(包括 TG1、TG3、IVL 及 SPRR1b、SPRR3)在棘层及角化层的细胞质内呈显著上调表达, 而膜定位的情况极为少见。这种分布模式与正常角化口腔上皮明显不同, 却与非角化口腔上皮更为接近。Shimada 等进一步指出[31], 当 TG1 与 IVL 缺乏膜定位时, 可能会使角化包膜交联过程受阻, 这在一定程度上反映了 OKC 上皮细胞分化程度较低、增殖活性较高的特征。此外, 虽然 OKC 中 TG3 与 SPRRs 可在胞质中共表达, 但在缺乏膜定位 TG1 的情况下, 其交联产物是否能够稳定嵌入角化包膜仍存在不确定性。这一特征与既往角蛋白谱研究的结果相吻合, 即 OKC 缺乏典型的角化上皮标志物 CK1/10, 却保留非角化表型标志物 CK13 [32] [33]。值得注意的是, 该研究仍有一定局限, 例如尚未揭示与角化上皮标志物、非角化表型标志物相关的关键调控环节, 仍需更多针对机制的研究予以验证和深化。

7. 复发机制

OKC 的复发是多因素协同作用的结果。Dioguardi 等认为[34], OKC 的复发主要与术中囊壁残留、卫星囊肿以及新发病灶有关, 这一观点与 Brannon 早期提出的三机制理论基本一致[35]。Guile Zhao 等基于单细胞转录组的研究发现, 干性样细胞群在术后残留的微环境中具有再次启动增殖的潜能, 可能是复发细胞学根源。此外, 多项近年研究指出, 复发风险还与患者年轻化趋势、病灶多房性、病变体积较大及前后径较长等因素关系密切[36], 提示复发机制并非单一因素作用, 而是外科处理不足与生物学特性共同作用的结果。然而, 现有研究多为回顾性分析或病例系列, 缺乏统一的细胞标志物追踪与干预实验, 后续仍需进一步探索。

8. 免疫微环境与炎症调控

多项研究表明, OKC 的侵袭性特征与炎症微环境存在密切的相互作用。满其文等指出, 在伴炎症的 OKC 中, IL-1 β 、IL-3、IL-12 等炎症因子可激活基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-9), 促进细胞外基质重塑及基底膜降解, 为病变细胞浸润提供通路。尽管如此, 目前炎症细胞亚群调控 MMP 表达的分子机制, 仍缺乏系统性验证。未来研究可深入解析不同细胞群在炎症-基质重塑网络中的特异作用机制, 从而为阻断 OKC 侵袭提供更具靶向性的分子干预策略[11]。

9. 争议与展望

由于其 20%~80%的高复发率和局部侵袭性行为[37], OKC 背后的疾病实体仍然存在争议。2005 年 WHO 第 3 版将 OKC 归类为一种肿瘤(角化囊性牙源性肿瘤, KCOT), 并将其定义为“牙源性良性骨肉内肿瘤, 具有角化不全分层鳞状上皮的特征性内衬, 具备侵袭性、浸润性的潜力”。然而, 最新版 WHO 又将 OKC 重新分类为牙源性囊肿, 原因是其肿瘤性本质仍有争议。OKC 从外观上常表现为囊性病损(单囊或多囊), 临床影像学和组织学上易被误认为是普通颌骨囊肿; 但其本质更接近“瘤”, 不仅能浸润和破坏颌骨, 术后复发率也很高, 因此有“披着羊皮的狼”之说。在分子水平上, Hedgehog 通路突变、DNA 甲基化异常、代谢重编程和干性细胞亚群的存在, 均显示出其更接近肿瘤的生物学特征。现有研究发现, PTCH1 与 SMO 的突变可驱动 Hedgehog 信号通路异常激活, 但不同突变类型、位置及其与下游 GLI 转录因子的作用模式尚未完全阐明。单细胞转录组学提示, 干性样细胞群在术后残留微环境中具备再次启

动增殖的潜能，可能是复发的细胞学根源，但其分子调控机制和复发潜能仍未得到直接验证。此外，免疫微环境在 OKC 发展及复发中也发挥重要作用，但不同免疫细胞亚群在病程中的分工与交互机制仍然未知。未来的研究应关注如何通过分子标志物预测复发风险，进一步探讨代谢重编程与侵袭性的关系，以及免疫微环境在 OKC 中的作用。

10. 讨论与结论

OKC 的发生与发展是多种分子机制协同作用的结果，包括信号通路异常、表观遗传失衡、代谢重编程、基质降解、分化障碍及免疫微环境重塑等，这些机制不仅可能促进其局部侵袭性，还引起其高复发风险。未来应针对这些关键环节开展更深入的研究和治疗探索，以降低其复发风险。

基金项目

大连大学大学生创新创业计划训练项目——创新训练项目，项目编号：X202511258041。

参考文献

- [1] Menon, S. (2014) Keratocystic Odontogenic Tumours: Etiology, Pathogenesis and Treatment Revisited. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, **14**, 541-547. <https://doi.org/10.1007/s12663-014-0734-5>
- [2] Ahlfors, E., Larsson, Å. and Sjögren, S. (1984) The Odontogenic Keratocyst: A Benign Cystic Tumor? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **42**, 10-19. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(84\)90390-2](https://doi.org/10.1016/0278-2391(84)90390-2)
- [3] Stenman, G., Magnusson, B., Lennartsson, B. and Jüberg-Ode, M. (1986) In Vitro Growth Characteristics of Human Odontogenic Keratocysts and Dentigerous Cysts. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **15**, 143-145. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1986.tb00595.x>
- [4] Thompson, L.D.R. (2006) World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *Ear, Nose & Throat Journal*, **85**, 74-74. <https://doi.org/10.1177/014556130608500201>
- [5] Wright, J.M. and Vered, M. (2017) Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head and Neck Pathology*, **11**, 68-77. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0794-1>
- [6] Sun, L., Li, X. and Li, T. (2008) PTCH1 and SMO Gene Alterations in Keratocystic Odontogenic Tumors. *Journal of Dental Research*, **87**, 575-579. <https://doi.org/10.1177/154405910808700616>
- [7] 蒋永琪, 陈喜文, 申静, 等. 牙源性角化囊肿 PTCH1 基因突变的检测及对成纤维细胞迁移的影响[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2025, 58(1): 61-66.
- [8] 翟洁梅, 张荷钰, 张建运, 等. GDC-0449 对牙源性角化囊肿 PTCH1 突变体外上皮细胞模型干预研究[C]//中华口腔医学会口腔病理专业委员会(Chinese Society of Oral Pathology). 第十四届全国口腔病理学术会议论文汇编. 2020: 49-50.
- [9] Zhao, G., Li, Y., Li, H., Bao, M., Lubamba, G.P., Wang, G., et al. (2025) Integrating Single-Cell Sequencing and Clinical Insights to Explore Malignant Transformation in Odontogenic Keratocyst. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **27**, 1158-1172. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.03.027>
- [10] Gomes, C.C., Diniz, M.G. and Gomez, R.S. (2009) Review of the Molecular Pathogenesis of the Odontogenic Keratocyst. *Oral Oncology*, **45**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.003>
- [11] 满其文. 牙源性角化囊肿上皮细胞增殖活性及囊液微囊泡的研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [12] Kadashetti, V., Patil, N., Datkhile, K., Kanetakar, S. and Shivakumar, K. (2020) Analysis of Expression of P53, P63 and Proliferating Cell Nuclear Antigen Proteins in Odontogenic Keratocyst: An Immunohistochemical Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **24**, 273-278. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_203_19
- [13] D'Amario, M., Pizzolante, T., Magnacca, C., Mariani, I., Capogreco, M. and Lupi, E. (2025) Ki67 as a Proliferation Marker: A Study on Odontogenic Keratocysts and Radicular Cysts. *Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery*, **126**, Article ID: 102313. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2025.102313>
- [14] Gomes, C.C., Guimarães, L.M., Diniz, M.G. and Gomez, R.S. (2017) Molecular Alterations in Odontogenic Keratocysts as Potential Therapeutic Targets. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **46**, 877-882. <https://doi.org/10.1111/jop.12591>
- [15] Xie, D., Pei, Q., Li, J., Wan, X. and Ye, T. (2021) Emerging Role of E2F Family in Cancer Stem Cells. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 723137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723137>

- [16] Zhou, R.W., Harpaz, N., Itzkowitz, S.H. and Parsons, R.E. (2023) Molecular Mechanisms in Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Oncogenesis*, **12**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1038/s41389-023-00492-0>
- [17] 王皓珺, 查光玉. PKM2 在牙源性角化囊肿中的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2024, 40(11): 956-959.
- [18] Zheng, F., Chen, J., Zhang, X., Wang, Z., Chen, J., Lin, X., *et al.* (2021) The HIF-1 α Antisense Long Non-Coding RNA Drives a Positive Feedback Loop of Hif-1 α Mediated Transactivation and Glycolysis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1341. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21535-3>
- [19] Farhadi, S., Sadri, D. and Nourmohamadi, P. (2019) Angiogenesis in Odontogenic Keratocyst and Dentigerous Cyst: Evaluation of Junb and VEGF Expression. *Dental Research Journal*, **16**, 327-332. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.266092>
- [20] Tao, T., Su, Q., Xu, S., Deng, J., Zhou, S., Zhuang, Y., *et al.* (2018) Down-regulation of PKM2 Decreases FASN Expression in Bladder Cancer Cells through AKT/mTOR/SREBP-1c Axis. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 3088-3104. <https://doi.org/10.1002/jcp.27129>
- [21] Ortiz-García, J.Z., Munguía-Robledo, S., Estrada-Orozco, J.J., Licéaga-Escalera, C. and Rodríguez, M.A. (2022) Expression Level and Proteolytic Activity of MMP-2 and MMP-9 in Dental Follicles, Dentigerous Cysts, Odontogenic Keratocysts and Unicystic Ameloblastomas. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, **12**, 339-342. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.03.014>
- [22] Zhu, T., Wang, R., Jiang, H., Shi, A., Chai, M., Huang, C., *et al.* (2023) Fibroblast Programmed Cell Death Ligand 1 Promotes Osteoclastogenesis in Odontogenic Keratocysts. *The American Journal of Pathology*, **193**, 286-295. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.11.009>
- [23] Wishart, D.S., Guo, A., Oler, E., Wang, F., Anjum, A., Peters, H., *et al.* (2021) HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Research*, **50**, D622-D631. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>
- [24] Wang, S., Yu, L., Chen, L., Zeng, T., Xing, X. and Wei, Z. (2024) Discovery of Metabolite Biomarkers for Odontogenic Keratocysts. *Metabolomics*, **20**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02101-6>
- [25] de Souza Neto, O.R., de Moraes, A.T.L., Fuzii, H.T., Maneschy Faria, A.G., Freitas, V.M., da Silva Kataoka, M.S., *et al.* (2025) Gene Expression and Immunohistochemistry Analysis of ADAMTS-1 and Its Substrates in Odontogenic Keratocyst. *Diagnostic Pathology*, **20**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01576-0>
- [26] Schuch, L.F., de Arruda, J.A.A., Mosconi, C., Kirschnick, L.B., Pinho, R.F.d.C., Viveiros, S.K., *et al.* (2020) A Brazilian Multicentre Study of 2,497 Isolated Cases of Odontogenic Keratocysts. *Oral Diseases*, **26**, 711-715. <https://doi.org/10.1111/odi.13278>
- [27] Lima, M.A., dos Santos, L., Turri, J.A., Nonogaki, S., Buim, M., Lima, J.F., *et al.* (2016) Prognostic Value of ADAMTS Proteases and Their Substrates in Epithelial Ovarian Cancer. *Pathobiology*, **83**, 316-326. <https://doi.org/10.1159/000446244>
- [28] Lu, R., Wu, C., Guo, L., Liu, Y., Mo, W., Wang, H., *et al.* (2012) The Role of Brevican in Glioma: Promoting Tumor Cell Motility *in Vitro* and *in Vivo*. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 607. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-607>
- [29] Wisitrasameewong, W., Kajiya, M., Movila, A., Rittling, S., Ishii, T., Suzuki, M., *et al.* (2017) DC-STAMP Is an Osteoclast Fusogen Engaged in Periodontal Bone Resorption. *Journal of Dental Research*, **96**, 685-693. <https://doi.org/10.1177/0022034517690490>
- [30] Roy, R.R., Ochiai, T., Shimada, K. and Hasegawa, H. (2023) Comprehensive Cornified Envelope Protein Profile of Odontogenic Keratocysts Clarifies the Characteristics of Non-Keratinized Oral Epithelium. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **52**, 758-765. <https://doi.org/10.1111/jop.13464>
- [31] Roy, R.R., Shimada, K., Murakami, S. and Hasegawa, H. (2021) Contribution of Transglutaminases and Their Substrate Proteins to the Formation of Cornified Cell Envelope in Oral Mucosal Epithelium. *European Journal of Oral Sciences*, **129**, e12760. <https://doi.org/10.1111/eos.12760>
- [32] Aragaki, T., Michi, Y., Katsube, K., Uzawa, N., Okada, N., Akashi, T., *et al.* (2010) Comprehensive Keratin Profiling Reveals Different Histopathogenesis of Keratocystic Odontogenic Tumor and Orthokeratinized Odontogenic Cyst. *Human Pathology*, **41**, 1718-1725. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.05.007>
- [33] Tsuji, K., Wato, M., Hayashi, T., Yasuda, N., Matsushita, T., Ito, T., *et al.* (2013) The Expression of Cytokeratin in Keratocystic Odontogenic Tumor, Orthokeratinized Odontogenic Cyst, Dentigerous Cyst, Radicular Cyst and Dermoid Cyst. *Medical Molecular Morphology*, **47**, 156-161. <https://doi.org/10.1007/s00795-013-0058-4>
- [34] Dioguardi, M., Quarta, C., Sovereto, D., Caloro, G.A., Ballini, A., Aiuto, R., *et al.* (2024) Factors and Management Techniques in Odontogenic Keratocysts: A Systematic Review. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01854-z>
- [35] Brannon, R.B. (1976) The Odontogenic Keratocyst. A Clinicopathologic Study of 312 Cases. Part I. Clinical Features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, **42**, 54-72. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(76\)90031-1](https://doi.org/10.1016/0030-4220(76)90031-1)

- [36] Leung, Y.Y., Lau, S.L., Tsoi, K.Y.Y., Ma, H.L. and Ng, C.L. (2016) Results of the Treatment of Keratocystic Odontogenic Tumours Using Enucleation and Treatment of the Residual Bony Defect with Carnoy's Solution. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **45**, 1154-1158. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.02.002>
- [37] Madras, J. and Lapointe, H. (2008) Keratocystic Odontogenic Tumour: Reclassification of the Odontogenic Keratocyst from Cyst to Tumour. *Journal of the Canadian Dental Association*, **74**, 165.