

## Mechanism of All-trans Retinoic Acid Regulating DLL4-NOTCH1 Signaling on Cisplatin Sensitivity of Cervical Cancer

Hengfen HU<sup>1\*</sup>, Yufei SANG<sup>2</sup>, Na JIANG<sup>1</sup>, Lan JIANG<sup>1</sup>, Ting ZHU<sup>1</sup> & Jonghyk YOON<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Affiliated Hospital, Hunan Vocational and Technical College of Environmental Biology, Hengyang, China, 421005

<sup>2</sup> Medical Team, The Unit 95246 of Chinese People's Liberation Army, Nanning, China, 530007;

<sup>3</sup> Sehan University, Mokpo, South Korea

**SUMMARY.** This study was designed to investigate the mechanism of all-trans retinoic acid (ATRA) in regulating DLL4-NOTCH1 signaling for cisplatin sensitivity in cervical cancer. A total of 98 patients with complete case data (including survival rates) were enrolled. By categorizing them into high and low expression groups based on the median levels of Dll4 and Notch1 expression and transcript abundance, a comparison was made regarding the mean survival duration for each group. This facilitated an examination of the correlation between the levels of Dll4 and Notch1 levels and patient prognosis. The average survival duration of the Dll4 and Notch1 high expression group was shorter than that of the Dll4 and Notch1 low expression group ( $p < 0.05$ ), and a negative correlation was observed between the expression levels of Dll4 and Notch1 and the survival time of patients ( $r = -0.652, -0.598, p < 0.05$ ). After treatment with ARTA, there was a notable reduction in the counts of migrated cells, invasive cells, and clonal cells of human cervical cancer ( $p < 0.05$ ). The resistance index to cisplatin also experienced a decrease, accompanied by increased rates of apoptosis and necrosis. Additionally, the expression levels of cell epithelial marker proteins (E-cadherin and  $\beta$ -) demonstrated a decrease, along with a reduction in the levels of catenin and interstitial marker proteins (N-cadherin and vimentin). The levels of Dll4 and Notch1 was observed to decrease significantly. ATRA can stimulate apoptosis and necrosis in human cervical cancer cells. The dll4-notch1 signaling pathway can promote cisplatin sensitivity and improve cisplatin resistance in cervical cancer.

**RESUMEN.** Este estudio fue diseñado para investigar el mecanismo del ácido transretinoico (ATRA) en la regulación de la señalización DLL4-NOTCH1 para la sensibilidad al cisplatino en el cáncer de cuello uterino. Se inscribieron un total de 98 pacientes con datos de casos completos (incluidas las tasas de supervivencia). Al categorizarlos en grupos de alta y baja expresión según los niveles medios de expresión de Dll4 y Notch1 y la abundancia de transcripción, se realizó una comparación con respecto a la duración media de supervivencia de cada grupo. Esto facilitó un examen de la correlación entre los niveles de Dll4 y Notch1 y el pronóstico del paciente. La duración promedio de la supervivencia del grupo de alta expresión de Dll4 y Notch1 fue más corta que la del grupo de baja expresión de Dll4 y Notch1 ( $p < 0,05$ ), y se observó una correlación negativa entre los niveles de expresión de Dll4 y Notch1 y el tiempo de supervivencia de los pacientes. ( $r = -0,652, -0,598, p < 0,05$ ). Después del tratamiento con ARTA, hubo una reducción notable en los recuentos de células migradas, células invasivas y células clonales de cáncer de cuello uterino humano ( $p < 0,05$ ). El índice de resistencia al cisplatino también experimentó una disminución, acompañada de mayores tasas de apoptosis y necrosis. Además, los niveles de expresión de las proteínas marcadoras epiteliales celulares (E-cadherina y  $\beta$ -) demostraron una disminución, junto con una reducción en los niveles de catenina y proteínas marcadoras intersticiales (N-cadherina y vimentina). Se observó que los niveles de Dll4 y Notch1 disminuyeron significativamente. ATRA puede estimular la apoptosis y la necrosis en células de cáncer de cuello uterino humano. La vía de señalización dll4-notch1 puede promover la sensibilidad al cisplatino y mejorar la resistencia al cisplatino en el cáncer de cuello uterino.

**KEY WORDS:** all trans retinoic acid, cervical cancer, cisplatin, Dll4-notch1 signaling, sensitivity.

\* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: huhengfenfen@126.com