

低氧/厌氧产品案例——涎腺肿瘤

文章题目: Dll4/Notch1 signalling pathway is required in collective invasion of salivary adenoid cystic carcinoma

Dll4/Notch1 信号通路在涎腺腺样囊性癌的侵袭中是必需的

文章出处: ONCOLOGY REPORTS 45: 1011-1022, 2021. 中国四川大学华西口腔医院口腔疾病研究中心

工作站使用情况: BAKER RUSKINN InvivO₂ 400

使用气体 浓度: 低氧 (1 % O₂)

主要内容: 据报道, δ -like ligand 4 (Dll4) 的高表达与多种恶性肿瘤的侵袭、转移和临床预后有关。我们之前的研究表明, 集体细胞浸润是涎腺腺样囊性癌(SACC)的常见模式。然而, Dll4/Notch1 信号通路在集体入侵 SACC 中的作用尚不清楚。本研究发现 Dll4 在 SACC 侵袭前部表达较高, 这种表达的上调与实体瘤 TNM 分级及转移复发率高密切相关。此外, Notch1 和 Dll4 在侵袭前部的表达水平呈正相关, 三维(3D)培养模型显示, 侵袭前部先导细胞 (leader 细胞) 高表达 Dll4, 而细胞球体内的 follower 细胞高表达 Notch1; 使用小干扰 RNA 沉默 Dll4 的表达可以减少 SACC 细胞的迁移、侵袭和集体侵袭, 而 Notch1 的过表达挽救了这些能力; 最后, 在实验中, 通过 Dll4/Notch1 信号通路, SACC 的集体侵袭增加, 该实验涉及到 3D 凝胶、缺氧和与人内皮细胞共培养。提示 Dll4/Notch1 信号通路可能参与 SACC 的集体侵袭, 这可能有助于提供 SACC 治疗的潜在靶点。

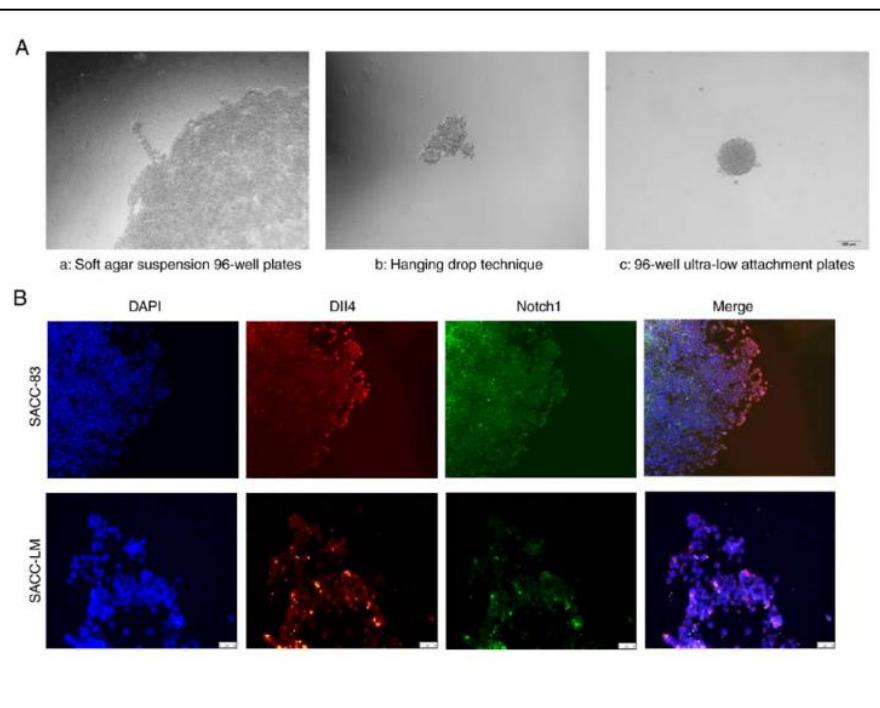


Figure 2. Dll4 and Notch1 expression can be used as markers of leader and follower SACC cells as determined using a 3D culture. (A) SACC cells were subjected to three methods of 3D culture: (Aa) Soft agar suspension in 96-well plates (magnification, x200), (Ab) the hanging drop technique (magnification, x40) and (Ac) using 96-well ultra-low attachment plates (magnification, x40). (B) Immunofluorescence results are shown for Dll4 expression (red) and Notch1 expression (green) in the 3D cultures (magnification, x200). SACC, salivary adenoid cystic carcinoma; Dll4, δ -like ligand 4; 3D, three-dimensional.

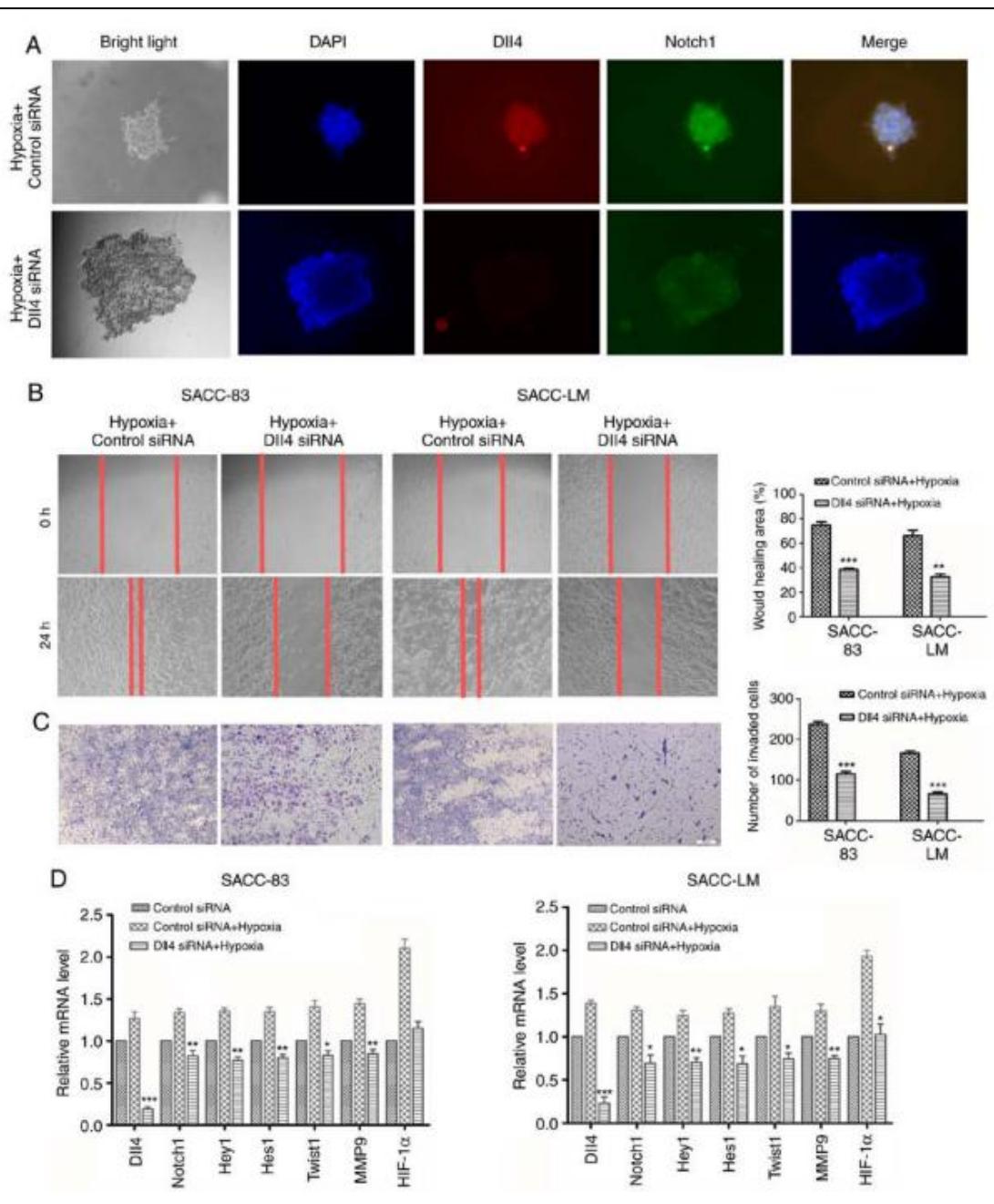


Figure 5. Hypoxia regulates SACC collective invasion via the Dll4/Notch1 signalling pathway.

(A) Immunofluorescence results for Dll4 and Notch1 expression in SACC cells with or without Dll4 knockdown under hypoxia (magnification, x40). (B) The migration of SACC cells transfected with Dll4 siRNA-3 or control siRNA under hypoxia (magnification, x100). (C) The invasion of SACC cells transfected with Dll4 siRNA-3 or control siRNA under hypoxia (magnification, x100). (D) The relative mRNA expression levels of Dll4, Notch1, Hey1, Hes1, Twist1, MMP9 and HIF1- α in SACC cells transfected with Dll4 siRNA-3 or control siRNA under hypoxia. The data are presented as the mean \pm standard deviation ($n=3$). P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs. control siRNA + Hypoxia. SACC, salivary adenoid cystic carcinoma; Dll4, δ -like ligand 4; siRNA, small interfering RNA; Hey1, hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 1; Hes1, transcription factor HES-1; Twist1, Twist-related protein 1; HIF1- α , hypoxia-inducible factor 1- α .

侵袭前部先导细胞 (leader 细胞) 高表达 Dll4，而细胞球体内的 follower 细胞高表达 Notch1 (图 2)，表明 Dll4 和 Notch1 的表达可以作为 leader 和 follower SACC 细胞的标记；

IFC 染色提示 Dll4 和 Notch1 在侵袭细胞中高度表达 (图 5A)，低氧条件下 SACC 细胞迁移和侵袭能力增强，Dll4 沉默可部分抑制这种能力(图 5B 和 C)；在低氧条件下，Dll4/Notch1 及其下游分子(Hey1, Hes1, HIF-1 α , MMP9 和 Twist1)表达水平升高，但在转染 Dll4 siRNA 的 SACC 细胞中观察到较低的表达水平(图 5D)；揭示低氧通过调节 Dll4/Notch1 信号通路促进 SACC 集体侵袭。



北京隆福佳生物科技有限公司

联系电话：010-88693537