

DOT1L在头颈部鳞状细胞癌中的表达及生物学意义

杜欢乐 尤慧华 张琳

[摘要] 目的 探讨类端粒沉默干扰体1(DOT1L)在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中的表达及其生物学意义。方法 检测HNSCC组织芯片中DOT1L mRNA和蛋白水平;检测Tca-8113、FaDu和CNE-1中DOT1L mRNA和蛋白水平;将体外培养的Tca-8113细胞分为对照组(未转染)、Scrambled siRNA组(转染Scrambled siRNA)和DOT1L siRNA组(转染DOT1L siRNA),分析各组细胞增殖、细胞周期、凋亡、侵袭、迁移、细胞干性,检测各组细胞中DOT1L和干细胞标志物Nanog、CD44、SOX2 mRNA和蛋白水平。**结果** HNSCC组织中DOT1L mRNA水平明显高于正常组织($t=43.22, P<0.05$);HNSCC组织中DOT1L蛋白阳性表达率为55.56%,与DOT1L低表达的HNSCC患者比较, DOT1L高表达HNSCC患者的低分化、有淋巴结转移、高T分期和高病理分期比例更高(χ^2 分别=12.50、4.23, Z 分别=3.11、3.62, P 均 <0.05);且Tca-8113细胞中DOT1L mRNA、蛋白水平高于CNE-1和FaDu细胞(t 分别=27.49、29.27、9.69、11.31, P 均 <0.05)。与Scrambled siRNA组比较, DOT1L siRNA组细胞存活率、S期、G2/M期细胞百分比及细胞中DOT1L、Nanog、CD44、SOX2 mRNA和蛋白水平均明显降低,并且克隆、侵袭、迁移细胞数及克隆球数目明显减少(t 分别=32.33、26.00、34.88、45.46、34.90、24.77、23.06、25.85、25.84、32.53、29.48、24.83、22.37、39.09、17.55, P 均 <0.05),而G0/G1期细胞百分比和细胞凋亡率明显升高(t 分别=14.08、18.47, P 均 <0.05)。**结论** DOT1L在HNSCC中高表达,而抑制其表达可抑制Tca-8113细胞增殖、侵袭、迁移和肿瘤干细胞特性并诱导细胞周期阻滞与凋亡。

[关键词] 头颈部鳞状细胞癌; 类端粒沉默干扰体1; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡; 细胞干性

Expression and biological significance of DOT1L in head and neck squamous cell carcinoma DU Huanle, YOU Huihua, ZHANG Lin. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Jinhua Central Hospital, Zhejiang 321000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of disruptor of telomeric silencing 1-like (DOT1L) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and its biological significance. **Methods** The expression levels of DOT1L mRNA and protein in HNSCC tissue chip, Tca-8113, FaDu and CNE-1 were detected. Tca-8113 cells were divided into control group (non transfection), scrambled siRNA group (scrambled siRNA transfection) and DOT1L siRNA group (DOT1L siRNA transfection), the cell proliferation, cell cycle and apoptosis, cell invasion and migration, cell stemness, and detect the mRNA and protein expression levels of DOT1L and stem cell markers Nanog, CD44 and SOX2 were analyzed. **Results** The expression level of DOT1L mRNA in HNSCC were significantly higher than that in normal tissues ($t=43.22, P<0.05$). The positive expression rate of DOT1L protein in HNSCC was 55.56%, and number of poorly differentiation degree, lymph node metastasis, high T stage and high pathological stage in HNSCC patient with high DOT1L expression was higher than HNSCC patient with low DOT1L expression ($\chi^2=12.50, 4.23, Z=3.11, 3.62, P<0.05$). The expression levels of DOT1L mRNA and protein in Tca-8113 cells were higher than CNE-1 cells and FaDu cells ($t=27.49, 29.27, 9.69, 11.31, P<0.05$). Compared with those in scrambled siRNA group, the cell survival rate, the percentages of cells in S and G2/M phase, and the mRNA and protein expression levels of DOT1L, Nanog, CD44, SOX2 in DOT1L siRNA group were significantly lower, the numbers of clonal cells, invasive cells, migration cells and clonal spheres decreased significantly ($t=32.33, 26.00, 34.88, 45.46, 34.90, 24.77, 23.06, 25.85, 25.84, 32.53, 29.48, 24.83, 22.37, 39.09, 17.55, P<0.05$),

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.003

基金项目:金华市科技计划项目(2020-3-045)

作者单位:321000 浙江金华,浙江大学医学院附属金华医院耳鼻咽喉头颈外科

while the percentage of cells in G0/G1 phase and apoptosis rate increased significantly ($t=14.08, 18.47, P<0.05$). **Conclusion** DOT1L is highly expressed in HNSCC, and inhibition of DOT1L expression can

inhibit the proliferation, invasion, migration and stemness of Tca-8113 cells and induce cell cycle arrest and apoptosis.

[Key words] head and neck squamous cell carcinoma; disruptor of telomeric silencing 1-like; proliferation; migration; invasion; apoptosis; stemness

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是发生于头颅、颈部的恶性肿瘤,手术和放疗是其治疗手段,但肿瘤复发、转移影响其总体生存率^[1,2]。肿瘤干细胞是具有自我更新、分化潜能的肿瘤细胞亚群,是肿瘤进展的重要动力和肿瘤复发、转移的根源^[3]。HNSCC肿瘤干细胞特性、肿瘤细胞侵袭和化疗抵抗与类端粒沉默干扰体1(disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L)表达上调有关。DOT1L在基因转录过程中发挥作用^[4],其异常表达与多种肿瘤进展密切相关^[5-7],但其在HNSCC中的表达及作用并不完全清楚。本次研究观察DOT1L在HNSCC组织、细胞中的表达,并初步探讨其对HNSCC Tca-8113细胞生物学行为的影响,以期对HNSCC的发病机制及治疗提供新线索。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择金华市中心医院的HNSCC组织芯片(由上海芯超生物科技有限公司生产),组织芯片微阵列编号为GSE33205,共有90例HNSCC组织,剔除临床数据缺失者,共纳入81例HNSCC组织进行分析,其中男性60例、女性21例;年龄46~83岁,平均年龄(64.00±7.90)岁;并选择30例来自于正常口腔、喉等部位的黏膜上皮组织为对照组,其中男性21例、女性9例;年龄54~75岁,平均(62.00±5.00)岁。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测DOT1L蛋白表达 将芯片组织标本经石蜡包埋、切片、脱蜡、复水、修复后,予以H₂O₂处理,10%山羊血清封闭后,加入DOT1L抗体4℃过夜;经二抗和链酶卵白素各孵育30 min,行二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)染色,苏木精复染;脱水、封片,显微镜下观察拍照。结果判定:根据阳性细胞比例与染色强度积分乘积法,评分结果<3分为阴性(低表达),≥3分为阳性(高表达)^[8]。

1.2.2 细胞培养、分组和转染 Tca-8113细胞(由南京科佰生物科技有限公司生产)、CNE-1细胞(由上海钰博生物科技有限公司生产)分别用含20%、10%胎牛血清的RPMI1640培养基(由北京索莱宝

生物科技有限公司生产)培养,FaDu细胞(由武汉普诺赛生命科技有限公司生产)用相应专用培养基培养。实验共设三组,分别为对照组(未转染)、Scrambled siRNA组(HNSCC组织转染Scrambled siRNA)和DOT1L siRNA组(HNSCC组织转染DOT1L siRNA),每组设置3个重复,取平均值。将Tca-8113细胞铺至6孔板,培养至融合70%~80%,根据实验分组参照脂质体3000(由北京索莱宝生物科技有限公司生产)说明书步骤转染,6 h后换液再培养48 h。DOT1L siRNA及其阴性对照Scrambled siRNA由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2.3 MTT法和克隆形成实验分析细胞增殖 细胞接种于96孔板(5×10⁴/ml,每孔200 μl),贴壁后,按照1.2.2中的分组转染,另设调零组(仅加培养液),48 h后加MTT溶液(由北京索莱宝生物科技有限公司生产)培养4 h;去除培养液,加二甲亚砜,酶标仪测定各孔吸光度(absorbance, A)值,并按(实验组A值-调零组A值)/(对照组A值-调零组A值)×100%计算细胞存活率。将处理完成的细胞以5×10³/孔接种于6孔板,培养14 d;弃上清液,甲醇固定15 min,适量吉姆萨染液染色15 min,统计克隆数。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞周期与凋亡 将处理完成的细胞于70%乙醇固定过夜,PI标记,室温避光孵育30 min;流式细胞仪分析细胞周期分布。实验重复3次,取平均值。将处理结束完成由北京索莱宝生物科技有限公司生产)说明书进行标记,室温避光孵育15 min;流式细胞仪分析细胞凋亡率。

1.2.5 Transwell实验分析细胞侵袭与迁移 ①侵袭实验:按1:8稀释基质胶MatriGel,包被小室底部膜上室,室温风干;收集转染48 h的细胞,调整为1×10⁵/ml,加入上室200 μl,含血清RPMI1640培养基加下室;培养48 h,取出小室,多聚甲醛固定,结晶紫溶液染色,显微镜下随机观察,计数穿膜细胞,分析细胞的侵袭浸润能力。②迁移实验:Transwell小室不进行基质胶MatriGel包被,其余实验步骤同上,分析细胞的迁移运动能力。

1.2.6 克隆球形成实验分析细胞干性 收集转染48 h后细胞,以4×10³/孔接种于6孔板,加入含

20 $\mu\text{g/L}$ 表皮细胞生长因子、10 $\mu\text{g/L}$ 碱性成纤维细胞生长因子、2% B27 的 DMEM/F12 无血清培养基(由武汉普诺赛生命科技有限公司生产),培养 14 d,采用 Image-J 图像软件拍照观察直径大于 50 μm 的克隆球数。

1.2.7 实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测 DOT1L、Nanog、CD44、SOX2 mRNA 表达 Trizol 法提取总 RNA,检测 RNA 浓度与完整性;合成 cDNA,进行 PCR 扩增(试剂盒由大连宝生物工程有限公司生产)。反应条件如下:预变性 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,40 个循环。三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参, $2^{-\Delta\Delta\text{ct}}$ 法计算 DOT1L、Nanog、CD44、SOX2 mRNA 表达水平。

1.2.8 免疫印迹法检测 DOT1L、Nanog、CD44、SOX2 蛋白表达 按照总蛋白提取试剂盒(由北京索莱宝生物科技有限公司生产)说明书提取总蛋白,二奎啉甲酸法检测总蛋白浓度;蛋白样品水浴加热变性,行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离,转至聚偏氟乙烯膜;脱脂奶粉封闭 2 h,加入 DOT1L(1:1000)、Nanog(1:1000)、CD44(1:800)、SOX2(1:800)和 GAPDH(1:1000)抗体(由英国 Abcam 公司生产)4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜;加入二抗(1:3000)室温下孵育 1.5 h;暗室显色后,以 GAPDH 为内参,采用 Image-J 图像软件分析 DOT1L、Nanog、CD44、SOX2 蛋白水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DOT1L 在 HNSCC 组织中的表达 HNSCC 组织中 DOT1L mRNA 相对表达水平为 2.82 ± 0.23 ,高于癌旁组织中 DOT1L mRNA 相对表达水平(1.00 ± 0.00),差异有统计学意义($t=43.22, P<0.05$)。81 例 HNSCC 组织中 45 例(55.56%) HNSCC 组织的 DOT1L 呈高表达,36 例(44.44%) HNSCC 组织的 DOT1L 呈低表达。DOT1L 在 HNSCC 组织中的表达与临床特征的关系见表 1。

由表 1 可见,与 DOT1L 低表达的 HNSCC 患者比较, DOT1L 高表达的 HNSCC 患者的低分化、有

淋巴结转移、高 T 分期和高病理分期比例更高,差异均有统计学意义(χ^2 分别=12.50、4.23, Z 分别=3.11、3.62, P 均 <0.05)。两组在年龄、性别、发生部位比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.23、0.46、0.08, P 均 >0.05)。

表 1 DOT1L 在 HNSCC 组织中的表达与临床特征的关系/例(%)

临床病理特征	n	DOT1L	
		高表达(n=45)	低表达(n=36)
年龄			
<60 岁	27	14(51.85)	13(48.15)
≥ 60 岁	54	31(57.41)	23(42.59)
性别			
男性	60	32(53.33)	28(46.67)
女性	21	13(61.90)	8(38.10)
分化程度			
中-高分化	43	16(35.56)	27(64.44)
低分化	38	29(75.00)	9(25.00)
淋巴结转移			
有	35	24(71.43)	11(28.57)
无	46	21(45.65)	25(54.35)
部位			
口腔与咽喉部	26	15(57.69)	11(42.31)
鼻咽部	40	22(56.44)	18(43.56)
鼻腔与鼻窦部	15	8(53.33)	7(46.67)
T 分期			
T1	12	9(75.00)	3(25.00)
T2	44	28(63.64)	16(36.36)
T3	18	6(33.33)	12(66.67)
T4	7	2(28.57)	5(71.43)
病理分期			
I 期	35	29(82.86)	6(17.14)
II 期	11	5(45.45)	6(54.55)
III 期	35	11(31.43)	24(68.57)
IV 期	0	0	0

2.2 HNSCC 细胞中 DOT1L 表达水平见表 2

由表 2 可见,在 3 种不同 HNSCC 细胞系中 DOT1L mRNA 和蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=194.37、217.92, P 均 <0.05),其中 Tca-8113 细胞中 DOT1L mRNA 和蛋白表达水平最

高,明显高于CNE-1细胞、FaDu细胞,差异均有统计学意义(t 分别=27.49、29.27、9.69、11.31, P 均 <0.05)。

表2 3种HNSCC细胞系中DOT1L mRNA和蛋白表达水平的比较

细胞系	DOT1L mRNA	DOT1L蛋白
CNE-1	1.00 ± 0.00	0.40 ± 0.03
FaDu	1.68 ± 0.13	0.67 ± 0.04
Tca-8113	2.05 ± 0.15	0.84 ± 0.06

2.3 DOT1L对HNSCC Tca-8113细胞增殖的影响见表3

由表3可见,转染至Tca-8113细胞48 h后,各

表3 各组细胞中DOT1L mRNA、DOT1L蛋白表达水平和细胞存活率、克隆细胞数的比较

组别	DOT1L mRNA	DOT1L蛋白	细胞存活率/%	克隆细胞数
DOT1L siRNA组	0.19 ± 0.03*	0.26 ± 0.04*	49.72 ± 4.22*	81.02 ± 6.13*
Scrambled siRNA组	1.02 ± 0.09	0.89 ± 0.06	97.68 ± 6.45	264.05 ± 25.23
对照组	1.00 ± 0.00	0.87 ± 0.06	100.00 ± 0.00	255.28 ± 28.16

注:*,与Scrambled siRNA组比较, $P<0.05$ 。

2.4 DOT1L对HNSCC Tca-8113细胞周期、凋亡和侵袭、迁移细胞数的影响见表4

表4 各组细胞周期、凋亡和侵袭、迁移细胞数比较

组别	细胞周期/%			细胞凋亡率/%	侵袭细胞数	迁移细胞数
	G0/G1	S	G2/M			
DOT1L siRNA组	69.78 ± 4.28*	18.66 ± 0.76*	11.56 ± 0.41*	17.28 ± 3.23*	31.12 ± 3.50*	87.45 ± 6.12*
Scrambled siRNA组	52.25 ± 3.50	28.86 ± 1.42	18.89 ± 0.80	4.77 ± 0.86	70.05 ± 6.48	268.57 ± 15.86
对照组	52.85 ± 3.36	28.12 ± 1.25	19.03 ± 0.62	5.07 ± 1.10	72.36 ± 5.25	252.65 ± 17.05

注:*,与Scrambled siRNA组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,各组细胞周期分布、细胞凋亡率、侵袭细胞数和迁移细胞数比较,差异均有统计学意义(F 分别=63.89、210.12、413.39、111.09、177.22、466.17, P 均 <0.05)。Scrambled siRNA组细胞在G0/G1、S和G2/M期所占百分比与对照组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.48、1.89、0.67, P 均 >0.05);与Scrambled siRNA组比较, DOT1L siRNA组细胞在G0/G1期所占百分比明显升高,而细胞在S和G2/M期所占百分比明显降低(t 分别=14.08、26.00、34.88, P 均 <0.05)。流式细胞仪检测结果显示, Scrambled siRNA组与对照组细胞凋亡率比较,差异无统计学意义($t=0.44$, $P>0.05$);但 DOT1L siRNA组细胞凋亡率较Scrambled siRNA组明显升高($t=18.47$, $P<0.05$)。Transwell小室检测结果显

示, Scrambled siRNA组与对照组中侵袭细胞数和迁移细胞数比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.33、3.44, P 均 >0.05);与Scrambled siRNA组比较, DOT1L siRNA组中侵袭细胞数和迁移细胞数均明显减少(t 分别=22.37、39.09, P 均 <0.05)。

2.5 DOT1L对HNSCC Tca-8113细胞干性的影响见表5

由表5可见,各组中克隆球数和干细胞标志物Nanog、CD44、SOX2的mRNA和蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=114.98、214.91、248.03、202.15、370.40、214.05、306.29, P 均 <0.05)。Scrambled siRNA组与对照组中克隆球数目比较,差异无统计学意义($t=1.91$, $P>0.05$), DOT1L siRNA组中克隆球数目较Scrambled siRNA组明显减少($t=$

17.55, $P < 0.05$); Scrambled siRNA 组与对照组细胞中干细胞标志物 Nanog、CD44、SOX2 的 mRNA 和蛋白表达水平比较, 差异均无统计学意义 (t 分别 = 1.21、2.88、1.06、2.67、1.55、1.61, P 均 > 0.05), 但

DOT1L siRNA 组中 Nanog、CD44、SOX2 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显低于 Scrambled siRNA 组 (t 分别 = 24.77、23.06、25.85、25.84、32.53、29.48, P 均 < 0.05)。

表5 各组中克隆球数和干细胞标志物 Nanog、CD44、SOX2 表达水平

组别	克隆球数	Nanog mRNA	Nanog 蛋白	SOX2 mRNA	SOX2 蛋白	CD44 mRNA	CD44 蛋白
DOT1L siRNA 组	3.64 ± 1.51*	0.57 ± 0.05*	0.18 ± 0.03*	0.64 ± 0.04*	0.23 ± 0.02*	0.53 ± 0.04*	0.38 ± 0.03*
Scrambled siRNA 组	17.36 ± 2.26	0.98 ± 0.07	0.47 ± 0.03	0.96 ± 0.06	0.65 ± 0.04	1.02 ± 0.09	0.93 ± 0.06
对照组	18.85 ± 3.02	1.00 ± 0.00	0.50 ± 0.04	1.00 ± 0.00	0.67 ± 0.05	1.00 ± 0.00	0.96 ± 0.07

注: * 与 Scrambled siRNA 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明, 催化组蛋白赖氨酸甲基化的转移酶在包括 HNSCC 在内的多种肿瘤中存在着异常表达, 而组蛋白甲基化修饰的异常与肿瘤的发生发展密切相关^[9]。EZH2 作为组蛋白赖氨酸甲基转移酶可催化 H3K27me3, 在 HNSCC 中高表达, 且其表达水平与患者肿瘤分级和预后不良有关。有研究认为, EZH2 是 HNSCC 潜在的抗肿瘤靶点, 抑制 EZH2 可引起细胞凋亡、细胞周期阻滞和细胞生长减慢。组蛋白甲基转移酶 G9a 可通过 H3K9 甲基化与 Snail 相互作用, 在对上皮间质转化介导的 HNSCC 的转移和癌干细胞样特征的维持方面发挥重要作用^[10]。迄今为止, 发现的组蛋白甲基转移酶大约有 60 余种, 大都与肿瘤的发生密切相关。因此, 寻找、发现靶向组蛋白甲基转移酶的小分子抑制剂应用于抗肿瘤治疗不失为一条可行的途径。

DOT1L 是组蛋白 H3 的第 79 位赖氨酸的特异性的甲基转移酶, 其异常表达与肿瘤发生发展密切相关^[11,12]。例如: 胃癌中 DOT1L 高表达与患者分化程度、淋巴结转移、TNM 分期和不良预后有关; 同时, DOT1L 可通过 H3K79me2 改变 G1 期细胞周期, 进而影响胃癌细胞增殖^[13]。DOT1L 在浸润性乳腺癌中表达上调与患者的总生存率降低相关, 同时可促进乳腺癌细胞侵袭和转移^[14]。另外, 抑制 DOT1L 表达可降低干细胞标记物 SOX2 表达, 减缓肿瘤生长, 提高整体生存率^[15]。尽管已有学者指出, 基质透明质酸诱导的 HNSCC 肿瘤干细胞特性、肿瘤细胞侵袭和化疗抵抗与 DOT1L 表达上调有关。但 DOT1L 在 HNSCC 中的表达意义及生物学作用并不完全清楚。

本次研究检测发现 81 例 HNSCC 组织中 DOT1L mRNA 表达水平明显高于正常组织, 其中 55.56% 的 HNSCC 组织中 DOT1L 呈高表达, 且高表

达 DOT1L 与 HNSCC 患者分化程度、淋巴结转移、T 分期和病理分期有关 (P 均 < 0.05), 与 Song 等^[13]在胃癌中的研究一致, 表明 DOT1L 可能在 HNSCC 发生发展过程中发挥着重要作用。为进一步探索其作用机理, 本次研究通过细胞实验探索 DOT1L 对 HNSCC 癌细胞生物学行为的影响。在 3 种 HNSCC 细胞系中检测发现, Tca-8113 细胞中 DOT1L mRNA 和蛋白表达水平最高, 故选择 Tca-8113 细胞进行后续研究。通过转染 DOT1L siRNA 成功下调 DOT1L 表达后发现, Tca-8113 细胞存活率、细胞在 S 和 G2/M 期所占百分比以及细胞中干细胞标记物 Nanog、CD44、SOX2 的 mRNA 和蛋白表达均明显降低, 同时克隆细胞数、侵袭细胞数、迁移细胞数、克隆球数目明显减少, 而细胞在 G0/G1 期所占百分比和细胞凋亡率明显升高, 表明下调 DOT1L 表达可抑制 Tca-8113 细胞增殖、侵袭、迁移和干性并诱导细胞周期阻滞和凋亡, 这与 Duan 等^[14]、Bozek 等^[15]关于 DOT1L 在乳腺癌细胞侵袭、转移、胶质母细胞瘤干性方面的研究一致。以上结果提示在 HNSCC 发生发展过程中, 异常高表达的 DOT1L 在肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡和肿瘤细胞干性调节等过程中发挥着重要作用。

综上所述, DOT1L 在 HNSCC 中高表达, 而抑制其表达可抑制 Tca-8113 细胞增殖、侵袭、迁移和肿瘤干细胞特性并诱导细胞周期阻滞与凋亡。本次研究关于 DOT1L 在 HNSCC 生物学意义方面的研究局限于单一细胞系和细胞水平, 还需从动物实验及其他细胞系进行验证, 同时 DOT1L 是通过何种途径发挥作用也有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 胡勤刚, 王玉凤, 韩伟. 肿瘤干细胞在头颈部鳞状细胞癌

- 中的研究进展[J].口腔医学研究,2018,34(2):107-111.
- 2 胡未鸣,任定远,赵勇.头颈肿瘤来源的ALDH1阳性肿瘤干细胞的T细胞免疫调节特性研究[J].全科医学临床与教育,2019,17(1):12-97.
 - 3 潘有礼,赵成建,赵玉伟.肿瘤干细胞研究进展[J].中国医药生物技术,2018,13(4):344-348.
 - 4 周仕海,孙朋举,赵勇强,等.DOT1L抑制剂在肿瘤中的研究进展[J].药学学报,2018,53(4):500-508.
 - 5 Oktyabri D, Ishimura A, Tange S, et al. DOT1L histone methyltransferase regulates the expression of BCAT1 and is involved in sphere formation and cell migration of breast cancer cell lines[J].Biochimie,2016,123(1):20-31.
 - 6 Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia[J].Blood,2018,131(24):2661-2669.
 - 7 王庆康,宋早智,刘雪,等.干扰DOT1L基因抑制胃癌MGC-803细胞增殖、侵袭和迁移[J].安徽医科大学学报,2019,54(12):1848-1854.
 - 8 Friedrich K, Gluba S, Eidtmann H, et al. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer[J].Cancer,1993,72(12):3641-3647.
 - 9 Saloura V, Vougiouklakis T, Sievers C, et al. The role of protein methyltransferases as potential novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck[J].Oral Oncol,2018,81(1):100-108.
 - 10 Liu S, Ye D, Guo W, et al. G9a is essential for EMT-mediated metastasis and maintenance of cancer stem cell-like characters in head and neck squamous cell carcinoma[J].Oncotarget,2015,6(9):6887-6901.
 - 11 Secker KA, Keppeler H, Duerr-Stoerzer S, et al. Inhibition of DOT1L and PRMT5 promote synergistic anti-tumor activity in a human MLL leukemia model induced by CRISPR/Cas9[J].Oncogene,2019,38(9):1-15.
 - 12 Loeser H, Waldschmidt D, Kuetting F, et al. Copy-number variation and protein expression of DOT1L in pancreatic adenocarcinoma as a potential drug target[J].Mol Clin Oncol,2017,6(5):639-642.
 - 13 Song Z, Wei Z, Wang Q, et al. The role of DOT1L in the proliferation and prognosis of gastric cancer[J].Biosic Rep,2020,40(1):BSR20193515.
 - 14 Duan Y, Zhang X, Yang L, et al. DOT1L is involved in breast cancer metastasis via transcriptional regulation of MALAT1 and ZEB2[J].J Genet Genomics,2019,46(12):591-594.
 - 15 Bozek D, Hao X, Luchman HA, et al. DOT1L epigenetically regulates cancer stem cell properties and tumor progression in glioblastoma brain tumor stem cells[J].Cancer Res,2018,78(13):1118.

(收稿日期 2021-07-22)

(本文编辑 高金莲)



欢迎投稿

欢迎征订