



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.021
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):723-727.

· 文献综述 ·

甲状腺癌肿瘤干细胞的研究进展

裴波, 尚艺泰 综述 寸英丽 审校

(昆明医科大学第三附属医院 普通外科, 云南 昆明 650118)

摘要

肿瘤干细胞(CSC)学说得到了越来越多的关注,已有研究证实在甲状腺癌中存在CSC。甲状腺癌CSC可能是甲状腺癌发生、转移、复发及耐药的根源,因此,甲状腺癌CSC的研究对甲状腺癌的诊断、治疗及预防具有重要意义。笔者对甲状腺癌CSC的最新研究进展进行综述。

关键词

甲状腺肿瘤; 肿瘤干细胞; 综述文献
中图分类号: R736.1

Cancer stem cells in thyroid cancer: recent progress

PEI Bo, SHANG Yitai, CUN Yingli

(Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract

Cancer stem cell (CSC) theory has drawn increasing attention in recent years. The presence of CSCs in thyroid cancer has been demonstrated by previous studies. Thyroid cancer CSCs are considered to be the potential culprit of occurrence, metastasis, recurrence and drug-resistance of thyroid cancer, thus, investigation in thyroid cancer CSCs may offer great significance for diagnosis, treatment and prevention of thyroid cancer. Here, the authors address the current knowledge about the thyroid cancer CSCs.

Key words

Thyroid Neoplasms; Neoplastic Stem Cells; Review
CLC number: R736.1

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,在女性肿瘤患者中排在所有恶性肿瘤的第5位^[1];在我国,其发病率的增长速度呈迅速上升趋势^[2]。虽然绝大多数甲状腺癌患者预后良好,其5、10、30年生存率分别达到97%、93%、76%^[3-4],但多数患者会面临接受甲状腺切除术、终身服用甲状腺素和放射性碘消融术等治疗带来的多种并发症风险,同时甲状腺癌复发率较高,约有20%的甲状腺癌患者需接受二次手术或多次手术^[5]。因此,寻

找更为安全有效的治疗手段一直是学者们的重要研究方向。随着肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)学说的提出,为甲状腺癌的治疗带来了全新的思路。本文将围绕甲状腺癌CSC的最新研究进展展开论述。

1 CSC

2006年,美国癌症协会将CSC定义为“肿瘤中具有自我更新能力并且能够产生异质性肿瘤的细胞亚群”^[6]。该细胞重要的生物学特征包括:(1)自我更新的能力;(2)多分化潜能;(3)高增殖能力;(4)耐药性。虽然它仅占肿瘤细胞极小的一部分,但却是肿瘤发生、演进、复发和转移的根

收稿日期: 2015-03-02; 修订日期: 2015-04-24。

作者简介: 裴波, 昆明医科大学第三附属医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 寸英丽, Email: kunmingcunyingli@163.com

源。自1994年Lapidot等^[7]在白血病的细胞研究中首次证实了CSC的存在以来,到目前为止,CSC已经在乳腺癌^[8]、脑肿瘤^[9]、前列腺癌^[10]、结肠直肠癌^[11]、肺癌^[12]、胰腺癌^[13]、肝癌^[14]等实体肿瘤中得到了证实。

2 CSC与甲状腺癌的发生

甲状腺癌的细胞起源目前仍不清楚。几十年来,肿瘤的发生和发展已被认识到是一种多步骤的过程,通过渐进式的表观遗传改变驱动正常细胞转化为高度恶性的新生物。CSC理论与这种认识规律是一致的。Barker等^[15]的研究观察到了CSC来源于正常干细胞,Zhu等^[16]随后得到了相似的结论。虽然甲状腺组织具有自我更新能力被证实已经有很长一段时间了,但直到最近才被认识到是由于存在成体干细胞才使它具有了这种自我更新能力。Lan等^[17]从原代培养的甲状腺细胞中分离出了甲状腺干细胞,并且在体外试验中证实了此种细胞有分化成甲状腺细胞的能力。目前已经有几种类型的甲状腺干细胞被报道,如C细胞的祖细胞起源于神经脊,滤泡细胞的祖细胞起源于内胚层,还有一种是C细胞和滤泡细胞的共同祖细胞。这些不同类型的甲状腺干细胞都可以通过基因突变从而引发甲状腺癌^[18-19]。甲状腺癌生物学的最新进展以及已有的证据^[20-22]表明,甲状腺癌的异质性和对放化疗的抵抗均与甲状腺癌CSC有关,此外,临床观察和分析发现,甲状腺癌组织中CSC标志物自我更新频率与甲状腺癌不良预后相关^[23]。这些发现均表明CSC在甲状腺癌的恶性进展和治疗中起着至关重要的作用。

3 甲状腺癌CSC标志物

特异性标志物的鉴定、分离得到CSC,是CSC研究的基础和前提。同时,CSC标志物也可以为肿瘤的诊断和预后判断提供重要信息,故甲状腺癌肿瘤标志物的研究已成为甲状腺癌的靶向治疗的重点研究方向。近年来,研究者们从甲状腺癌组织及细胞系中发现了多种甲状腺癌CSC标志物,以下将介绍几种研究较广泛的甲状腺癌CSC标志物。

3.1 CD133

CD133是一种定位于顶端质膜上的跨膜糖蛋白,又名prominin-1,属细胞膜蛋白超家族成员。

它通常在造血干细胞、内皮祖细胞和各种正常组织干细胞中表达,最先被认为是CSC标志物是在白血病和恶性胶质瘤中^[24]。近年来,有研究表明CD133亦是甲状腺癌干细胞的标志物。Zito等^[25]采用流式细胞技术检测4种甲状腺未分化癌ARO和KAT-4中CD133⁺亚群细胞分别占64%和57%,而在KAT-18和FRO细胞系中则未检测出CD133⁺。进一步对ARO细胞系进行研究,发现CD133⁺细胞亚群培养后具有了增殖加速、多向分化以及对顺铂、阿霉素、依托泊苷等药物诱导的凋亡具有明显的抗性等于干细胞特性。但由于在KAT-18和FRO细胞系中未检测到CD133的表达,说明CD133作为甲状腺癌特征性的标记物还不充分,还需更深入的研究。

为了进一步明确CD133⁺是否是甲状腺癌CSC的标志物,研究者们进行了更深入的探索。Friedman等^[26]在两种ATC细胞系中检测到CD133⁺细胞,即ARO占7.02%,FRO占6.32%,但在分化较好的PTC细胞系NPA和WRO中却未见表达,这与Zito等^[25]的试验结果相似。最近研究^[27]表明,CD133⁺细胞不仅在ATC细胞系ARO中表达(61.3%),而且在PTC细胞系CG3(5%)以及FTC细胞系WRO(1.5%)中亦有表达,并且这些CD133⁺细胞亚群对未分化型甲状腺癌具有较高的放疗抵抗性。以上表明CD133可能是甲状腺癌CSC标记物,它为甲状腺癌的诊断和治疗提供了新的思路,遏制CD133的表达可能是甲状腺癌治疗的关键。

3.2 醛脱氢酶(ALDH)

ALDH是一种NAD(P)⁺依赖的酶,它通过氧化细胞内的醛参与细胞的分化、解毒和耐药性。它在干细胞生物学中起着至关重要的作用,已被证实是几种肿瘤的CSC标志物^[28-30]。Todaro等^[31]通过ALDEFLUOR试验观察到不同组织学来源的甲状腺癌含有的高表达ALDH细胞比例不同,其中未分化甲状腺癌最高,乳头状甲状腺癌最低,这说明ALDH的表达可能和甲状腺癌的恶性程度有关。将来源不同的甲状腺癌CSC注射入小鼠体内,结果未分化来源的ALDH阳性的甲状腺癌CSC能成功将肿瘤移植到小鼠体内,并观测到了邻近组织的浸润和远处转移。

Shimamura等^[32]通过ALDEFLUOR试验检测甲状腺癌细胞系FRO、KTC3、ACT1和8505C中ALDH的活性,结果在FRO、KTC3、ACT13株细

胞中, ALDH的活性较高, 这表明ALDH是一种非常具有前景的甲状腺癌肿瘤标志物。但是, 在8505C细胞系中, 却未得到相似的结果, 因此, ALDH还不能作为甲状腺癌特异性的CSC标志物, 它联合其他标志物提高特异性的研究仍在进行中。

3.3 侧群细胞 (SP)

SP是利用Hoechst染料和流式细胞技术进行造血干分离时发现的一群特殊细胞, 它不仅具有干细胞的自我更新和多向分化潜能, 还具有独特的表型标记和生物学特征。Mitsutake等^[33]报道: 分化较好的乳头状癌细胞系NPA、滤泡性癌细胞系WRO与未分化癌细胞系ARO和FRO所包检测到的SP细胞占总体活细胞的比例从0.02%至0.25%不等。Hoshi等^[34]也在小鼠甲状腺SP细胞中得到了类似的结论, 分化程度越低的SP细胞具有更显著的CSC特性。因此, SP可作为一种潜在的甲状腺癌CSC标志物。

3.4 CD44

CD44是一种分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白, 主要参与异质性黏附, 而异质性黏附在肿瘤细胞侵袭转移中起促进作用。CD44已被认为是造血和内皮起源的几种恶性肿瘤的CSC标志物^[35]。近年来, 有关CD44作为甲状腺癌CSC标志物的研究也越来越多。Ahn等^[36]通过RT-PCR在甲状腺乳头状癌中检测到了大多数肿瘤的CSC都会表达的CD44⁺CD24⁻。Li等^[37]的研究通过激活TLR3, 增加了甲状腺癌CSC标志物CD44的表达, 并且CD44的表达的增强促进甲状腺乳头状癌的转移。因此, CD44作为甲状腺癌CSC标志物具有广阔的研究前景。

3.5 其它

胰岛素和胰岛素因子样受体 (IGF) 在细胞上的表达广泛存在, 它在细胞增殖、分化、生长和维持正常的代谢方面有重要的作用。Malaguarnera等^[38]从甲状腺乳头状癌患者的肿瘤组织细胞中培养出了甲状腺癌干细胞, 这类细胞具有IR、IGF-IR、IGF-1和IGF-2高强度表达等特征, 而正在分化细胞的这些特征却不明显。将额外的胰岛素或IGF加入培养皿中能够促使甲状腺癌CSC大量生长, 并且表现出更强的干细胞特性。此外, 还有多种CSC标志物可能是甲状腺癌CSC的标志物, 如Yun等^[39]的研究发现CSC标志物ABCG2、MRP1、LRP 和CXCR4在甲状腺未分化癌中高表达, 并且

这些CSC标志物的高表达与甲状腺未分化癌的总生存期短有相关性。尽管甲状腺癌CSC标志物较多, 但缺少特异性和敏感性较高的标志物, 期待能尽早攻克这一难关, 使甲状腺癌肿瘤标志物能够尽快应用于甲状腺癌的临床诊断与治疗。

4 甲状腺癌 CSC 的研究价值和治疗策略

相对于传统的治疗方式治疗甲状腺癌, CSC具有更强的生存优势, 由于常规的放化疗无法彻底清除CSC, 因此成为肿瘤转移和复发的根源。如果能同时联合使用传统治疗方式和有效的杀灭CSC的治疗策略, 则可最终达到真正治愈甲状腺癌的目的。针对CSC的相关理论及生物学特性, 研究者们进行了一系列的治疗探索和尝试。

4.1 阻断 CSC 的信号通路

阻断CSC的关键信号通路是预防和治疗肿瘤的重要策略。STAT3信号通路已被证实是多种肿瘤的重要调节信号, 如胶质母细胞瘤和肝癌^[40-41]。微阵列生物信息学分析发现STAT3信号通路在分离出的ATC-CD133⁺细胞中维持自我更新方面起着至关重要的作用。Tseng等^[27]应用葫芦素I阻断STAT3信号通路活性, 可以抑制CSC特性的基因标志物, 并诱导其分化成CD133⁻细胞, 从而减少了CSCATC-CD133⁺细胞自我更新的能力。

4.2 增强 CSC 的放化疗敏感性

SOX-2是成体组织维持稳态和再生的重要调节因子。有研究^[42]结果显示SOX-2在甲状腺癌CSC中异常表达, 因此, 它可作为一个潜在的治疗靶点。Carina等^[43]的研究发现沉默SOX-2能够降低关键基因 (Nanog和Oct4) 的表达水平, 增加化疗药物顺铂、阿霉素的敏感性, 诱导ATC SW1736细胞的凋亡。Tseng等^[27]的研究得出了相似的结论, 他们用葫芦素I处理后的甲状腺癌CD133⁺细胞对放疗和化疗药物的敏感性增加。

4.3 CSC 与 I¹³¹ 治疗

I¹³¹治疗甲状腺癌是甲状腺癌术后管理很重要的一部分。Feng等^[44]发现接受I¹³¹治疗后, 甲状腺未分化CSC富集, 这表明甲状腺癌CSC可能与I¹³¹疗法的抵抗有关。摄碘失败和抗电离辐射可能是CSC对I¹³¹治疗不敏感的有两个主要原因。因此, 抑制甲状腺癌CSC的能力, 可能是提高I¹³¹疗法疗效的关键, 有学者从这一角度展开了研究。Tseng等^[27]用葫芦素I处理甲状腺癌CD133⁺细胞, 上调了甲状

腺特异性基因 (NIS、TPO、Tg) 的表达, 显著性增强了放射性碘的摄取能力。

5 问题与展望

综上所述, 甲状腺癌CSC的研究为甲状腺癌的发生、发展、转移、复发和耐药提供了新的机制并为其治疗和研究提供了全新的视野, 并且已经取得了一定的进展。但是, 由于受限于当前的实验方法技术, 大多数甲状腺癌CSC标志物都存有争议, 各种特异性的CSC标志物的鉴定、分离与提纯, CSC更全面的特征以及CSC与成体干细胞的确切关系, 迫切需要通过一些严谨而富有想象力的研究进行探索。相信随着这些问题的逐步解决, CSC必将为甲状腺癌的临床诊断、治疗带来深远的影响, 为彻底治愈甲状腺癌提供可能。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [2] 罗胜兰, 俞敏, 龚巍巍. 甲状腺癌的流行现况及其危险因素[J]. *中国预防医学杂志*, 2013, 14(4):317-322.
- [3] Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(3):784-791.
- [4] Pasquali D, Santoro A, Bufo P, et al. Upregulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor in papillary thyroid cancers displaying infiltrative patterns, lymph node metastases, and BRAF mutation[J]. *Thymid*, 2011, 21(4):391-399.
- [5] Edafe O, Wadsley J, Harrison BJ, et al. Treatment related morbidity in differentiated thyroid cancer-a survey of clinicians[J]. *Thyroid Res*, 2014, 7(1):3.
- [6] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells-perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9339-9344.
- [7] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice[J]. *Nature*, 1994, 367(6464):645-648.
- [8] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7):3983-3988.
- [9] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432(7015):396-401.
- [10] Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, et al. Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells[J]. *Oncogene*, 2006, 25(12):1696-1708.
- [11] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice[J]. *Nature*, 2006, 445(7123):106-110.
- [12] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(3):504-514.
- [13] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10946-10951.
- [14] Yang ZF, Ho DW, Ng MN, et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(2):153-166.
- [15] Barker N, Ridgway RA, van Es JH, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer[J]. *Nature*, 2009, 457(7229):608-611.
- [16] Zhu L, Gibson P, Currie DS, et al. Prolaminin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation[J]. *Nature*, 2009, 457(7229):603-607.
- [17] Lan L, Cui D, Nowka K, et al. Stem cells derived from goiters in adults form spheres in response to intense growth stimulation and require thyrotropin for differentiation into thyrocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3681-3688.
- [18] Zhang P, Zuo H, Ozaki T, et al. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer[J]. *Pathol Int*, 2006, 56(9):485-489.
- [19] Gibelli B, El-Fattah A, Giugliano G, et al. Thyroid stem cells--danger or resource?[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2009, 29(6):290-295.
- [20] Rosen JM, Jordan CT. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm[J]. *Science*, 2009, 324(5935):1670-1673.
- [21] Ke CC, Liu RS, Yang AH, et al. CD133-expressing thyroid cancer cells are undifferentiated, radioresistant and survive radioiodine therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1):61-71.
- [22] Hombach-Klonisch S, Natarajan S, Thanasupawat T, et al. Mechanisms of therapeutic resistance in cancer (stem) cells with emphasis on thyroid cancer cells[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5:37. doi: 10.3389/fendo.2014.00037.
- [23] Zheng X, Cui D, Xu S, et al. Doxorubicin fails to eradicate cancer stem cells derived from anaplastic thyroid carcinoma cells: characterization of resistant cells[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(2):307-315.
- [24] Zhou L, Wei X, Cheng L, et al. CD133, one of the markers of cancer stem cells in Hep-2 cell line[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(3):455-460.
- [25] Zito G, Richiusa P, Bommarito A, et al. In vitro identification and characterization of CD133(+) cancer stem-like cells in anaplastic

- thyroid carcinoma cell lines[J]. PLoS One, 2008, 3(10):e3544. doi: 10.1371/journal.pone.0003544.
- [26] Friedman S, Lu M, Schultz A, et al. CD133+ anaplastic thyroid cancer cells initiate tumors in immunodeficient mice and are regulated by thyrotropin[J]. PLoS One, 2009, 4(4):e5395. doi: 10.1371/journal.pone.0005395.
- [27] Tseng LM, Huang PI, Chen YR, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 pathway by cucurbitacin I diminishes self-renewing and radiochemoresistant abilities in thyroid cancer-derived CD133+ cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 341(2):410-423.
- [28] 韩明利, 吴诚义. ALDH1作为干细胞标记物的研究进展[J]. 生物工程医学杂志, 2010, 27(5):1183-1186.
- [29] Shenoy A, Butterworth E, Huang EH. ALDH as a marker for enriching tumorigenic human colonic stem cells[J]. Methods Mol Biol, 2012, 916:373-385.
- [30] Feng JQ, Xu ZY, Shi LJ, et al. Expression of cancer stem cell markers ALDH1 and Bmi1 in oral erythroplakia and the risk of oral cancer[J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(2):148-153.
- [31] Todaro M, Iovino F, Eterno V, et al. Tumorigenic and metastatic activity of human thyroid cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2010, 70(21):8874-8885.
- [32] Shimamura M, Nagayama Y, Matsuse M, et al. Analysis of multiple markers for cancer stem-like cells in human thyroid carcinoma cell lines[J]. Endocr J, 2014, 61(5):481-490.
- [33] Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, et al. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively[J]. Endocrinology, 2007, 148(4):1797-1803.
- [34] Hoshi N, Kusakabe T, Taylor BJ, et al. Side population cells in the mouse thyroid exhibit stem/progenitor cell-like characteristics[J]. Endocrinology, 148(9):4251-4258.
- [35] Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule?[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(4):254-267.
- [36] Ahn SH, Henderson YC, Williams MD, et al. Detection of thyroid cancer stem cells in papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2):536-544.
- [37] Li D, Gu R, Yang X, et al. TLR3 correlated with cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5111-5117.
- [38] Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3):766-774.
- [39] Yun JY, Kim YA, Choe JY, et al. Expression of cancer stem cell markers is more frequent in anaplastic thyroid carcinoma compared to papillary thyroid carcinoma and is related to adverse clinical outcome[J]. J Chin Pathol, 2014, 67(2):125-133.
- [40] Kim E, Kim M, Woo DH, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells[J]. Cancer Cell, 2013, 23(6):839-852.
- [41] Lee TK, Castilho A, Cheung VC, et al. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation[J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(1):50-63.
- [42] Gauchotte G, Philippe C, Lacomme S, et al. BRAF, p53 and SOX2 in anaplastic thyroid carcinoma: evidence for multistep carcinogenesis[J]. Pathology, 2011, 43(5):447-452.
- [43] Carina V, Zito G, Pizzolanti G, et al. Multiple pluripotent stem cell markers in human anaplastic thyroid cancer: the putative upstream role of SOX2[J]. Thyroid, 2013, 23(7):829-837.
- [44] Feng F, Wang H, Fu H, et al. Dedifferentiation of differentiated thyroid carcinoma cell line FTC-133 is enhanced by 131I pretreatment[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(7): 1053-1058.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 裴波, 尚艺泰, 寸英丽. 甲状腺癌肿瘤干细胞的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):723-727. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.021

Cite this article as: PEI B, SHANG YT, CUN YL. Cancer stem cells in thyroid cancer: recent progress[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(5):723-727. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.021