



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.001
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.001
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):623-626.

· 专家论坛 ·

甲状腺癌靶向研究的热点与展望

殷德涛, 雷梦园

(郑州大学第一附属医院 甲状腺外科, 河南 郑州 450052)

摘要 甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤。近年来, 甲状腺癌分子生物学研究取得显著的进展, 而靶向治疗方面的研究将为甲状腺癌治疗提供新思路。笔者将分别从甲状腺癌干细胞、miRNA、甲状腺肿瘤微环境等方面对甲状腺癌的靶向研究进行阐述。

关键词 甲状腺肿瘤; 靶向治疗; 干细胞; miRNA; 微环境
中图分类号: R736.1

Advances of targeted therapy in thyroid carcinomas

YIN Detao, LEI Mengyuan

(Department of Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract Thyroid cancer is a common endocrine tumor. In recent years, several advances have been made in the field of molecular biology and tumorigenic mechanisms of thyroid carcinomas, and targeted therapy research will provide new ideas for treating thyroid carcinoma. In this paper, the authors address the research progress of targeted therapy for thyroid carcinomas and includes the aspects of thyroid carcinoma stem cells, miRNA, and the microenvironment of thyroid cancer.

Key words Thyroid Neoplasms; Targeted Therapy; Stem Cells; miRNAs; Microenvironment
CLC number: R736.1

甲状腺癌占有恶性肿瘤的1%, 包括分化型甲状腺癌(DTC)、未分化甲状腺癌(ATC)和来源于滤泡旁C细胞的甲状腺髓样癌(MTC), 其中分化型甲状腺癌又包括乳头状甲状腺癌(PTC)、滤泡状甲状腺癌(FTC)组成^[1]。对于需要再次手术、放射性碘抵抗、促甲状腺素抑制治疗无效的甲状腺癌患者往往缺乏有效的治疗手段, 所以说急需找到新的治疗方法。近年来, 甲状腺癌分子生物学研究取得显著的进展, 大量甲状腺癌发生发展相关突变基因的发现, 急需把甲状腺癌相关

分子生物学的知识从理论转移到临床实践中去, 有助于提高临床诊断的准确性以开发、启用新化合物来治疗甲状腺癌患者。因此, 本文将从甲状腺癌靶向研究方面进行相关阐述, 以更好的了解并治疗甲状腺癌。

1 甲状腺癌干细胞的靶向研究

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一类来源于干细胞、具有无限自我更新潜能、并

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81372863); 郑州市科技领军人才资助项目(131PLJRC676)。

收稿日期: 2015-04-14。

作者简介: 殷德涛, 郑州大学第一附属医院主任医师, 主要从事乳腺、甲状腺外科方面的研究。

通信作者: 殷德涛, Email: detaoyin@zzu.edu.cn

能形成与原发灶相似的异性肿瘤细胞,在肿瘤中只占极少的部分,目前认为是肿瘤复发和转移的根源。1997年Bonnet等首次提出并证实了白血病CSCs的存在,2002年Ignatova等成功分离出人脑神经胶质瘤CSCs并能够稳定克隆^[2]。随着甲状腺癌干细胞(thyroid cancer stem cells, TCSCs)的提出,Mitsutake等^[3]首次从甲状腺肿瘤组织中分离出具有干细胞特性的侧群细胞(side population, SP),对TCSCs的研究具有重要意义,为治疗甲状腺癌提供新的方法^[4]。

CD133为5次跨膜区的糖蛋白,2008年Zito等^[5]通过荧光激活技术分离出表达CD133的TCSCs。2009年,Friedman等^[6]发现用1 000个CD133⁺的ABO细胞注入NOD/SCID鼠体内可以成瘤,而用相同数目的CD133⁻的ABO细胞注入NOD/SCID体内不成瘤。且研究发现在ATC细胞系中的肿瘤干细胞能够高表达CD133,我们如果可以遏制CD133的表达则可以为甲状腺的治疗提出新的有效的方法。

醛脱氢酶(ALDH)是肺癌、乳腺癌、甲状腺癌的肿瘤干细胞的特异性标记物。在PTC、FTC和ATC患者的甲状腺组织中有一小部分高活性ALDH细胞,这类细胞具有自我更新、能够培养成TCSCs的潜能。Todaro等^[7]通过研究ALDH在三种不同甲状腺癌细胞(PTC、FTC、ATC)的丰度发现,ATC最高,FTC其次,PTC最低。由此可见ALDH的相对丰度和甲状腺癌的恶性程度相关。实验发现ATC来源的ALDH阳性的TCSCs会发生远处转移,FTC来源的却很少出现远处转移的情况,而这类ALDH阳性的细胞具有远处侵袭迁移的能力主要与生长因子受体(MET)和丝氨酸蛋白激酶(AKT)的升高有关^[8]。

在从PTC中提取CSCs发现,其高表达Oct-4、SOX-2、NANOG、CD133等干细胞标记物,这些信号分子主要来自于胰岛素样生长因子受体(IGF)信号通路,包括IGF-IRI、IGF-II、IGF-III和IR^[9]。而且发现通过阻断IGF信号通路可以使Oct-1和NANOG表达降低。因此可以通过这些指标对糖尿病或肥胖患者进行得甲状腺癌的风险评估。鉴于这些疾病与高胰岛素相关,而高胰岛素受IGF信号通路影响,因此II型糖尿病患者更容易得甲状腺癌。

在针对性的消灭CSCs的过程中必不可少的就是确定其来源,并判断他们是何种甲状腺癌的亚

型。在这过程中发现,多重抗药性的蛋白及转运蛋白的过度表达则可以对细胞毒性药物抵抗。基于这种观点,Zheng等^[10]证明了阿霉素在CSCs中不起作用,因为这类药物只能特意的杀死肿瘤细胞,同时为CSCs的增殖提供空间使其产生肿瘤来抵抗化学治疗,因此这导致了肿瘤的复发。

众所周知CSCs是肿瘤发生过程中的最原始细胞,如果能够根据其特有的分子标记从而较早的分离出,就能够对肿瘤进行早期的诊断^[11]。可以通过阻断信号传导通路来抑制CSCs的激活、抑制抗药性蛋白的表达,由于CSCs具有强耐药性,因此运用杀伤CSCs的靶向药物已经成为一种治疗恶性肿瘤的新趋势,为甲状腺癌的治疗提供新的手段。

2 以 miRNA 为靶点的基础研究

细针穿刺细胞学(FNA)是术前诊断甲状腺结节的金标准,但20%~30%的结节不能通过该方法鉴定,因此需要更准确的诊断方法以提高风险度的分层。miRNA生物学标记物是一种很有意义的工具,不仅可以用来辅助术前术后危险分层,而且可以提高细胞学的诊断率。

miRNA属于非编码RNA,大约有22个核苷酸序列,通过与靶mRNA完全或不完全的互补配对,引起mRNA降解或者抑制,从而调控基因转录后水平^[12]。近年研究表明,miRNA的表达与多种癌症相关,而且不同的肿瘤组织中,甚至是同一种肿瘤组织不同时期,其的表达水平也是不一样的,并通过多种途径调节细胞的增殖、分化、凋亡等。在PTC中有数十种miRNA表达异常,如表达上调、降低及缺失^[13]。Floor等^[14]发现miR-221、miR-222、miR146b在PTC中呈现11~19倍的高表达。而且还发现miRNA-221在非恶性相邻的甲状腺组织中呈低程度的表达上调。可以推测miRNA-221可以作为早期甲状腺癌的诊断。虽然越来越多的PTC病理亚型被报道,但是PTC的确诊仍然是通过FNA样本。其中, Kim等^[15]在PTC的FNA中发现miR-221、miR-222、miR-181b要比正常的FNA高表达。由于miRNA(miR-221、miR-222、miR146b)的高表达,同时也使之赋予了侵袭、转移、复发和BRAF基因突变等高风险的特点。

在2013年miRNA的模仿已经达到I期临床试验,通过MRX34来达到修复早期肝癌患者已失

去抑癌作用的miR-34。目前对于PTC的靶向治疗还是比较局限的, Lin等^[16]在体外实验中成功复制miR-101使得K1 PTC细胞增殖明显降低。通过FNA, 分析miRNA的表达, 然后以miRNA作为靶点来治疗甲状腺癌肿瘤患者, 而且单一的miRNA的靶向治疗要比多基因的治疗更具有优势, 然而把这一方法从实验用到临床, 在目前阶段来说还是具有很大挑战性的。

3 甲状腺肿瘤微环境的靶向研究

细胞微环境是一个能够维持细胞正常功能, 处于动态平衡的内环境, 肿瘤细胞的微环境同样也是维持肿瘤细胞异常功能以及对抗癌药物抵抗等特性所必需的, 因而, 新一代抗癌药物不仅需要具有抑制和杀伤肿瘤细胞的能力, 还需要注重逆转肿瘤细胞的微环境。

甲状腺癌是一种有丰富血管的恶性肿瘤, 其血管形成是肿瘤细胞与其微环境相互影响的结果, 同时, 血管增生程度与肿瘤侵袭性和预后密切相关, 血管形成参数可作为判断肿瘤预后的较好指标。多种生长因子促进肿瘤血管的形成, 如血管内皮生长因子(VEGF)家族、bFGF家族、PDGF家族和血管生成素, 其中VEGF在多种血管生长因子中起着中心调控作用^[17]。研究表明, VEGF在分化型甲状腺癌和正常甲状腺中均有基础水平的表达, 刺激甲状腺的激素作用甲状腺癌细胞后VEGF分泌量会显著增高。随后, 针对移植瘤模型的研究发现, 用小分子药物抑制VEGF信号通路能后有效的抑制移植瘤的生长。进一步研究发现, VEGF的受体一旦与配体结合, 便能够迅速激活RAF酶和MAPK通路。基于以上的基础, 因此针对VEGFR靶向药物研究进行了广泛临床试验, 如索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib), 它们在临床治疗上均取得一定疗效, 为甲状腺癌的治疗提供有效的临床治疗策略。

研究^[18]表明, 肿瘤的发生发展强烈受微环境的影响, 导致大量的编码基因异常表达, 比如DNA发生甲基化或者其他原因使得一些抑癌基因的失活或者低表达, 以至特异性蛋白和受体的产生, 从而影响了肿瘤基质细胞(成纤维细胞、巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞、单核细胞)和基质外细胞^[19]。数据表明BRAF基因突

变(V600E)可以影响甲状腺癌的微环境。其中45%的PTC和25%的ATC存在该基因的突变, 同时FTC与MTC中缺少该基因突变。BRAF(V600E)位点与Ras蛋白结合后发生谷氨酸至缬氨酸的点突变, 因而引起了MAPK通路中REK和MEK肿瘤基因的级联激活反应, 而促进细胞的生长和血管的生成^[20]。BRAF基因的突变导致MAPK信号通路异常激活, 这种现象在70%的甲状腺癌中存在, 因此MAPK信号通路成为治疗甲状腺的理想分子靶点, 随着深入的研究, 索拉非尼不但可以抑制VEGFR阻断肿瘤新生血管的形成, 而且可以通过抑制RAF/MEK而间接抑制肿瘤生长, 该药物已经在临床II期试验中取得不错的疗效^[21], 但是对于它的预后还需要进一步的研究。

4 总结与展望

甲状腺癌作为高发性肿瘤, 越来越引起人们的关注, 由于甲状腺肿瘤本身的异质性, 这就使得甲状腺癌的研究具有复杂性。甲状腺干细胞是甲状腺肿瘤发生、发展的核心细胞, 甲状腺肿瘤的生长过程又受到miRNA以及微环境的影响。随着对甲状腺分子靶向方面的研究, 给甲状腺的治疗带来更多的新希望, 而且分子的靶向药物具有特异性强、疗效可靠、损伤较小等诸多优点, 这提示在将来的甲状腺癌的治疗中, 分子靶向治疗将占有重要地位。然而, 甲状腺癌的发生与发展往往是多因素、多步骤的发展过程, 有时在肿瘤的发生过程中可能存在未知且占有主导作用的靶点信息, 从而降低疗效; 也有时即使能够准确的找到靶点进行治疗, 但也可能同时激活其他的补偿途径, 反而促进了肿瘤生长。因此, 关于甲状腺癌的个体化靶向治疗, 降低治疗的成本以及患者的痛苦, 将是以后临床治疗密切关注的问题。

参考文献

- [1] 殷德涛, 许建辉. 甲状腺癌基础研究的几个热点问题[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12):885-887.
- [2] Cook AM, Li L, Ho Y, et al. Role of altered growth factor receptor-mediated JAK2 signaling in growth and maintenance of human acute myeloid leukemia stem cells[J]. Blood, 2014, 123(18):2826-2837.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Zito G, Richiusa P, Bommarito A, et al. In vitro identification and characterization of CD133(pos) cancer stem-like cells in anaplastic thyroid carcinoma cell lines[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10):e3544. doi: 10.1371/journal.pone.0003544.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence[J]. *Endocr J*, 2014, 61(4):311-320.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Yin D, Wang Q, Chen L, et al. Germline Stem Cell Gene PIWIL2 Mediates DNA Repair through Relaxation of Chromatin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27154. doi: 10.1371/journal.pone.0027154.
- [12] Lee JC, Gundara JS, Glover A, et al. MicroRNA expression profiles in the management of papillary thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(11):1141-1147.
- [13] Nana-Sinkam SP, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: opportunities for the development of microRNA-based drugs[J]. *IDrugs*, 2010, 13(12):843-846.
- [14] Floor SL, Hebrant A, Pita JM, et al. MiRNA expression may account for chronic but not for acute regulation of mRNA expression in human thyroid tumor models[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111581. doi: 10.1371/journal.pone.0111581.
- [15] Kim WG, Choi HJ, Kim WB, et al. Basal STAT3 activities are negatively correlated with tumor size in papillary thyroid carcinomas[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(4):413-418.
- [16] Lin X, Guan H, Li H et al. miR-101 inhibits cell proliferation by targeting Rac1 in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(1):122-126.
- [17] Peng XG, Chen ZF, Zhang KJ, et al. VEGF Trapon inhibits tumor growth in papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(2):235-240.
- [18] 殷德涛, 许建辉, 王勇飞, 等. CCDC67基因mRNA在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(30):2382-2385.
- [19] Yin DT, Wu W, Li M, et al. DKK3 is a potential tumor suppressor gene in papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(4):507-514.
- [20] Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(5):274-286.
- [21] Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7):2056-2065.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 殷德涛, 雷梦园. 甲状腺癌靶向研究的热点与展望[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):623-626. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.001

Cite this article as: YIN DT, LEI MY. Advances of targeted therapy in thyroid carcinomas[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):623-626. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.001