

组蛋白修饰与甲状腺癌

张蓉 俞立波 李连喜

【摘要】 组蛋白修饰是表观遗传学的重要组成部分,其在甲状腺癌的诊断、治疗等方面的研究越来越多。甲基化、乙酰化、磷酸化及泛素化组蛋白修饰均可参与甲状腺癌的发生。组蛋白修饰可参与调控甲状腺癌细胞的分化,影响肿瘤细胞的增殖。组蛋白去乙酰化酶抑制剂可用于甲状腺癌的治疗。

【关键词】 组蛋白修饰;甲状腺癌;表观遗传学

Histone modification and thyroid tumor Zhang Rong, Yu Libo, Li Lianxi. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Li Lianxi, Email: lilx@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Histone modification is one of the major forms of epigenetic modifications, there are more and more researches on the applications of histone modifications in the diagnosis and treatment of thyroid tumor. Methylation, acetylation, phosphorylation and ubiquitin of histone modification involve in thyroid cancer. Histone modification can regulate the differentiation of thyroid cancer, influence the proliferation of tumor cells. Histone deacetylases may be used in the treatment of thyroid tumors.

【Key words】 Histone modification; Thyroid tumor; Epigenetics

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 348-350)

表观遗传学是指表观遗传学改变(DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNAs)对表观基因组基因表达的调节,这种调节不依赖基因序列的改变且可遗传。其中,组蛋白修饰是表观遗传学的作用方式之一,近年大量研究发现组蛋白修饰在各种恶性肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌、肾癌等中发生改变,且这种变化具有重要的临床应用价值,可作为判断患者预后的指标、监测对某些化疗药物的治疗反应、肿瘤早期诊断的标记物等^[1]。甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤之一,研究发现,表观遗传学改变也强烈影响甲状腺癌细胞的分化和增殖。现以组蛋白修饰作为切入点,就甲状腺癌的表观遗传学研究进展作一综述。

1 组蛋白修饰概述

1.1 组蛋白修饰的分子基础 4 种组蛋白 H₂A、H₂B、H₃、H₄ 各两个分子形成的八聚体与 DNA 结合

组成核小体,再通过组蛋白 H₁ 将这些核小体彼此相连形成染色质。组蛋白修饰是指在组蛋白翻译完成后,其 N 端尾区发生的多种共价修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等,组蛋白修饰后可以影响染色质的结构从而导致基因的激活或失活。

1.2 组蛋白修饰的方式 组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、小泛素样修饰蛋白(SUMO)化和 ADP 核糖基化,这些修饰已在组蛋白 H₂A、H₂B、H₃ 和 H₄ 的 60 多个不同残基中被发现,这些修饰因素单独或共同作用来调节基因的表达、影响基因的功能^[2]。目前对乙酰化、甲基化的研究较多,其中又以组蛋白 H₃ 和 H₄ 赖氨酸残基乙酰化、甲基化最常见。

2 组蛋白修饰在甲状腺癌发病中的作用

2.1 组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化和去乙酰化分别激活和抑制基因转录,而催化这些变化的组蛋白乙酰化酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC),也可以针对非组蛋白类蛋白质,如转录因子,其表达失调可以对细胞增殖产生重要作用^[3]。HDAC 和(或)HAT 基因表达水平可能成为多种肿瘤预后的指标,而组蛋白乙酰化水平也可用来预测肿瘤的侵袭性^[4-5]。目前已经被鉴定出来的 HDAC 抑制剂

有:短链脂肪酸丁酸苯酯和丙戊酸(VA),四肽环类 trapoxin A,单肽环缩酚酸肽(FK228)和 apicidin,苯甲酰胺类 MS27-275 和 CI-994,羟脲酸类异羟脲酸(SAHA)、oxamflatin、曲古菌素 A(TSA)等。

组蛋白乙酰化状态的失衡与肿瘤的发生密切相关。HDAC 抑制剂可使细胞周期停滞、抑制细胞增殖、诱导细胞分化和促进细胞凋亡,从而达到治疗肿瘤的目的^[6]。有研究指出,甲状腺恶性肿瘤和腺瘤中 H₃ 的 Lys9-14(H3K9-K14)、18(H3K18)位点的乙酰化水平明显高于正常组织。腺瘤组织 H₄ 的 Lys-12(H4K12)位点的乙酰化水平高于正常组织,而在恶性肿瘤组织和正常组织之间没有明显差异。表明组蛋白乙酰化是甲状腺肿瘤形成中的早期事件,而 H3K18 的乙酰化阻断了未分化和分化型甲状腺癌之间的转换^[7]。目前,关于甲状腺癌中组蛋白乙酰化位点的研究仍比较少,但是,HDAC 抑制剂在甲状腺癌治疗中的作用不可忽视。

2.2 组蛋白甲基化 组蛋白甲基化是在组蛋白甲基化转移酶作用下将一个或多个甲基添加于组蛋白的氨基酸残基,甲基化位点多位于 H₃ 和 H₄ 的精氨酸和赖氨酸残基,其中精氨酸残基可发生单甲基化和双甲基化,而赖氨酸残基可发生单甲基化、双甲基化和三甲基化。组蛋白甲基转移酶(HMT)和组蛋白去甲基化酶,如 KDM1/LSD1,分别催化和逆转组蛋白的甲基化。组蛋白甲基化在肿瘤的发展过程中同样也起重要作用^[8]。

检测肿瘤细胞中组蛋白的甲基化状态有助于肿瘤的诊断、预后判断及治疗。有研究指出,在无甲状腺转录因子-1(TTF-1)表达的一种甲状腺癌细胞中,组蛋白 H3K9 的双甲基化增强通常与 TTF-1 启动子区 CpG 岛的超甲基化同时存在,二者表达呈正相关,可以把 TTF-1 作为诱导分化的一个靶点^[9]。应用 PARP(DNA 损伤修复基因)抑制剂 PJ34 处理甲状腺癌细胞 TPC-1 后,其钠碘同向转运体(NIS)启动子区 H3K4 和 H3K27 的三甲基化表达增加^[10]。H3K9 甲基化部位可被异染色质蛋白 1(HPI)识别并与之结合,Moss 和 Wallrath^[11]研究发现晚期甲状腺癌中 HPI α 表达水平下调,HPI β 蛋白表达的增加可降低肿瘤细胞的浸润和转移能力。

2.3 组蛋白磷酸化 组蛋白磷酸化是在组蛋白尾区加入带有负电荷的 P04 基团,这一可逆性修饰常发生于真核蛋白的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基。组蛋白磷酸化后破坏组蛋白与 DNA 间的相互作用,使染色质结构不稳定而影响转录水平,且不同磷酸

化形式与不同的细胞过程相关,如有丝分裂、转录的激活、细胞凋亡以及 DNA 损伤的修复等^[12]。目前,对组蛋白 H₃ 磷酸化的研究较多,其与有丝分裂染色体凝集紧密联系,目前已知组蛋白 H₃ 的磷酸化主要在其第 10、28 位丝氨酸(S10、S28)和第 3、11 位苏氨酸(T3、T11)上。组蛋白 H₂ 的磷酸化也和 DNA 的损伤修复机制有关。如人体中 H₂A 的突变体 H₂AX 在 DNA 诱变剂的作用下迅速发生磷酸化。但组蛋白磷酸化在甲状腺癌中的作用研究很少,有待进一步研究。

2.4 组蛋白泛素化 组蛋白泛素化是将激活的含 76 个氨基酸的泛素蛋白的羧基末端与组蛋白亚基多肽链 N 端处的赖氨酸残基相互结合的过程^[13]。组蛋白既可以被单泛素化修饰,也可以被多泛素化修饰。目前报道,组蛋白泛素化修饰以 H₂A、H₂B 较多见,H₁、H₃、H₄ 也可发生泛素化修饰,但极为少见。

组蛋白泛素化是一种可逆的共价修饰过程,与肿瘤的发生、发展有密切关系。研究发现,组蛋白的泛素化修饰与甲基化修饰之间存在着复杂的联系。其中,H₂B 的泛素化水平降低使 H₃ 出现低甲基化^[14]。H₂A 泛素化可抑制 H₃K₄ 二甲基化和三甲基化,这种作用是通过泛素化的 H₂A 抑制甲基转移酶的作用而达到的^[15]。类泛素蛋白 SUMO 化修饰与多种肿瘤相关。在肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌中均发现 SUMO 相关酶升高,但甲状腺嗜酸细胞瘤中却发现去 SUMO 化酶升高^[16-18]。这些研究表明 SUMO 化修饰参与肿瘤复杂的调控过程。

3 组蛋白修饰在甲状腺癌治疗中的应用

3.1 组蛋白修饰对甲状腺癌分化的调控 目前研究的热点是 HDAC 在甲状腺未分化癌及失分化癌的诱导分化治疗中的应用。HDAC 抑制剂可以促进甲状腺癌 NIS、甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白的表达^[19]。其中,低浓度 TSA 联合低浓度全反式维甲酸既可以抑制人乳头状甲状腺癌细胞株 K1 和人滤泡状甲状腺癌细胞株 FTC-133 增殖,降低药物毒性作用,又可以增强对肿瘤细胞的诱导分化。其可能的机制是,TSA 作用于转录步骤的 DNA 前调节,维甲酸作用于转录步骤的信号后续调节,两种作用可能协同。通过转录后的信号转导,发挥抑制肿瘤细胞增殖和增强诱导分化的作用,使甲状腺癌细胞恢复对放射性碘的摄取能力,为甲状腺失分化癌及未分化癌患者接受¹³¹I 治疗提供条件^[20]。细胞试验中,TSA 明显诱导滤泡状甲状腺癌细胞的 NIS

mRNA 的表达并增加摄碘^[21]。应用 HDAC 抑制剂 LBH589 处理的未分化癌细胞, NIS mRNA 及蛋白表达均增多, 另外应用 LBH589 处理的裸鼠 NIS 的表达也显著增加, 其有助于恢复甲状腺细胞对放射性碘的敏感性^[22]。LBH589 还可以调节钙黏素的表达, 降低未分化型甲状腺癌细胞迁移及侵袭能力^[23]。

3.2 组蛋白修饰对甲状腺癌细胞增殖的影响

HDAC 抑制剂 TSA 和 VA 可降低基质金属蛋白酶 (MMP)-2、-9 的蛋白活性及甲状腺癌细胞的侵袭性, 且这种作用呈剂量依赖性^[24]。苯丁酸钠可通过下调 MMP-9 和组织金属蛋白酶抑制剂-1 蛋白及 mRNA 的表达进而降低甲状腺滤泡癌 CGTHW-1 细胞的侵袭能力^[25]。TSA 和 5-氮-脱氧胞苷共同培养甲状腺癌细胞可重新表达 Rap1 的 GTP 酶激活蛋白 RAP1GAP, 抑制甲状腺癌细胞的增殖^[26]。MS-275 可诱导肿瘤细胞生长停滞、分化和凋亡等^[27]。甲状腺未分化癌细胞中, VA 和 SAHA 通过激活 Notch1 信号通路, 诱导功能性 Notch1 表达, 减少细胞周期蛋白 D1 和提高 P21 蛋白, 抑制细胞增长^[28-29]。目前, HDAC 抑制剂有良好的耐受性和产生较小的毒性作用。

3.3 其他 组蛋白甲基化的临床运用比较少, 比如药物 3-deazaneplanocin 阻断 HMT 的活性可能成为新兴的抗癌药物^[30]。而其他组蛋白修饰如磷酸化及泛素化在甲状腺癌中的研究相对较少, 需要进一步研究发现。

表观遗传学机制已成为恶性肿瘤发生、发展及其转归研究的一个新方向, 也将是人类深入认识和破解肿瘤的希望之一。而在甲状腺癌的表现遗传学方面, 国内、外的研究还较少, 对此深入的研究将为甲状腺癌的预防、诊断、治疗及预后判断提供更多有效的方法。

参 考 文 献

- [1] Kurdastani SK. Histone modifications in cancer biology and prognosis[M]. Epigenetics and Disease. Springer Basel, 2011: 91-106.
- [2] Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy[J]. Cell, 2012, 150(1): 12-27.
- [3] Russo D, Damante G, Puxeddu E, et al. Epigenetics of thyroid Cancer and novel therapeutic targets[J]. J Mol Endocrinol, 2011, 46(3): R73-R81.
- [4] Weichert W, Roske A, Niesporek S, et al. Class I histone deacetylase expression has independent prognostic impact in human colorectal cancer: specific role of class I histone deacetylase

- in *vitro* and *in vivo* [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(6): 1669-1677.
- [5] Seligson DB, Horvath S, McBrien MA, et al. Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers[J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1619-1628.
- [6] Mosashvili D, Kahl P, Mertens C, et al. Global histone acetylation levels: prognostic relevance in patients with renal cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2010, 101(12): 2664-2669.
- [7] Puppini C, Passon N, Lavarone E, et al. Levels of histone acetylation in thyroid tumors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 411(4): 679-683.
- [8] Poke FS, Qadi A, Holloway AF. Reversing aberrant methylation patterns in Cancer[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(13): 1246-1254.
- [9] Kondo T, Nakazawa T, Ma D, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas[J]. Lab Invest, 2009, 89(7): 791-799.
- [10] Lavarone E, Puppini C, Passon N, et al. The PARP inhibitor PJ34 modifies proliferation, NIS expression and epigenetic marks in thyroid Cancer cell lines[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 365(1): 1-10.
- [11] Moss TJ, Wallrath LL. Connections between epigenetic gene silencing and human disease[J]. Mutat Res, 2007, 618(1-2): 163-174.
- [12] Pérez-Cadahía B, Drobiec B, Khan P, et al. Current understanding and importance of histone phosphorylation in regulating chromatin biology[J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2010, 13(5): 613-622.
- [13] Du HN. Transcription, DNA damage and beyond: the roles of histone ubiquitination and deubiquitination[J]. Curr Protein Pept Sci, 2012, 13(5): 447-466.
- [14] McGinty RK, Kim J, Chatterjee C, et al. Chemically ubiquitylated histone H2B stimulates hDot1L-mediated intranucleosomal methylation[J]. Nature, 2008, 453(7196): 812-816.
- [15] Nakagawa T, Kajitani T, Togo S, et al. Deubiquitylation of histone H2A activates transcriptional initiation via trans-histone cross-talk with H3K4 di- and trimethylation[J]. Genes Dev, 2008, 22(1): 37-49.
- [16] Lee JS, Thorgeirsson SS. Genome-scale profiling of gene expression in hepatocellular carcinoma: classification, survival prediction, and identification of therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5 Suppl 1): S51-S55.
- [17] Agboola A, Musa AA, Ayoade BA, et al. Clinicopathological and molecular significance of Sumoylation marker (ubiquitin conjugating enzyme 9 (UBC9)) expression in breast Cancer of black women[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(1): 10-17.
- [18] Wang L, Banerjee S. Differential PIAS3 expression in human malignancy[J]. Oncol Rep, 2004, 11(6): 1319-1324.
- [19] Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid Cancer cells by targeting major signaling pathways[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 820-828.
- [20] 袁耿彪, 匡安仁, 范群, 等. 维甲酸联合曲古抑素对甲状腺癌细胞的诱导分化作用[J]. 癌症, 2010, 29(4): 415-421.

Ersoz 等^[11]通过动物实验发现,高压氧可以抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集。Boykin 和 Baylis^[12]报道高压氧促进血管内皮细胞、成纤维细胞的活动和分裂,以及胶原纤维的合成。本研究发现,高压氧治疗可降低全血高切黏度、全血低切黏度、血浆高切黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数等血液流变学指标,与对照组比较差异有统计学意义;同时高压氧组下肢动脉血流速度改善较对照组明显。其机制可能是高压氧治疗可降低超敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原,减少血小板聚集,降低红细胞比容及减少红细胞生成,利于改善全血黏度,加快血流速度,有助于改善微循环,防止微血栓形成,促进病变血管的修复。另外,高压氧促进 ATP 生成,抑制钙离子内流,减轻内皮损伤,利于蛋白质合成,促进细胞功能的恢复与再生。高压氧促进低氧诱导因子-1 的表达,调节内皮细胞中一氧化氮及精氨酸酶的分泌,增加机体对低氧的耐受性,降低自由基引起的脂质过氧化反应对机体的氧化应激损害,并抑制白细胞黏附,从而保护内皮细胞,有效抑制细胞凋亡。

因此,高压氧治疗可改善下肢血供及血液高凝状态并加强抗感染效果,从而促进糖尿病足溃疡的愈合,降低致残率。高压氧作为糖尿病足的治疗手段,可广泛应用于临床,如果无禁忌,应尽早应用,以使患者肢体功能得到最大程度恢复,提高生存质量。

参 考 文 献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001:

798-824.

- [2] Wu SC, Armstong DG. Clinical outcome of diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy and the transition from acute care [J]. J Int Wound, 2008, 5 (Suppl 2): 10-16.
- [3] Aplqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot [J]. Diabetes Metab Rev, 2000, 16 (Suppl 1): S84-S92.
- [4] Kalani M, Jorreskog G, Naderi N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. Long term follow up [J]. J Diabetes Complication, 2002, 16 (2): 153-158.
- [5] Albuquerque E, Sousa J. Long-term evaluation of chronic diabetic foot ulcers, non-healed after hyperbaric oxygen therapy [J]. Rev Port Cir Cardiotrac Vasc, 2005, 12 (4): 227-236.
- [6] Gary M, Ratliff CR. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds [J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2006, 33 (1): 21-25.
- [7] Duzgum AP, Sstic HZ, Ozozan O, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers [J]. J Foot Ankle Surg, 2008, 47 (6): 515-519.
- [8] Tabit CE, Chung WB, Hambueg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications [J]. Rev Metab Disord, 2010, 11 (1): 61-74.
- [9] Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot [J]. Pol J Endocrinol, 2010, 61: 275-279.
- [10] 吴汉妮, 孙晖. 高压氧治疗糖尿病足的临床疗效 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25 (6): 371-373.
- [11] Ersoz G, Ocakcioglu B, Bastug M, et al. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation [J]. Undersea Hyperb Med, 1998, 25 (4): 229-232.
- [12] Boykin JV, Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study [J]. Adv Skin Wound Care, 2007, 20 (7): 382-388.

(收稿日期: 2014-07-15)

(上接第 350 页)

- [21] 包建东, 林秀峰, 俞惠新, 等. 曲古菌素 A 对甲状腺癌细胞 NIS 基因表达和摄碘功能的影响 [J]. 中华核医学杂志, 2010 (2): 116-119.
- [22] Pugliese M, Fortunati N, Germano A, et al. Histone deacetylase inhibition affects Sodium iodide symporter expression and induces 131I cytotoxicity in anaplastic thyroid Cancer cells [J]. Thyroid, 2013, 23 (7): 838-846.
- [23] Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, et al. Histone deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid Cancer cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (7): E1150-E1159.
- [24] Mitmaker EJ, Griff NJ, Grogan RH, et al. Modulation of matrix metalloproteinase activity in human thyroid Cancer cell lines using demethylating agents and histone deacetylase inhibitors [J]. Surgery, 2011, 149 (4): 504-511.
- [25] 孙珂, 刘纯. 苯丁酸钠对甲状腺滤泡癌细胞侵袭能力及 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16 (1): 67-70.
- [26] Zuo H, Gandhi M, Edreira MM, et al. Downregulation of rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors [J]. Cancer Res, 2010, 70 (4): 1389-1397.
- [27] Altmann A, Eisenhut M, Bauder-Wüst U, et al. Therapy of thyroid carcinoma with the histone deacetylase inhibitor MS-275 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37 (12): 2286-2297.
- [28] Xiao X, Ning L, Chen H. Notch1 mediates growth suppression of papillary and follicular thyroid Cancer cells by histone deacetylase inhibitors [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8 (2): 350-356.
- [29] Adler JT, Hottinger DG, Kunnimalaiyaan M, et al. Inhibition of growth in medullary thyroid Cancer cells with histone deacetylase inhibitors and Lithium chloride [J]. J Surg Res, 2010, 159 (2): 640-644.
- [30] Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in Cancer: targeting chromatin modifications [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8 (6): 1409-1420.

(收稿日期: 2014-03-06)