

· 综述 ·

自噬与甲状腺癌的关系

李兴佳 曹萌 刘超

【摘要】 甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,尽管预后较好,但仍有部分甲状腺癌可能通过逃避细胞凋亡而抵抗放射和化学治疗。自噬作为细胞应对环境压力的一种机制,与多种疾病有着天然联系。基础水平的自噬能够维持细胞内稳态,因此自噬水平的改变能通过引起细胞稳态失调而导致一系列病理生理改变,直接或间接参与包括甲状腺癌在内的多种肿瘤的发生、发展。对于放射和化学治疗抵抗的甲状腺癌来说,自噬很有可能成为一个新的治疗靶点,因此研究自噬与甲状腺癌的关系,对于甲状腺癌的治疗有重要意义。

【关键词】 甲状腺癌;自噬;治疗

Relationship between autophagy and thyroid cancer Li Xingjia, Cao Meng, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

【Abstract】 Thyroid cancer is the most common malignancy in endocrine system, although it has a good prognosis, some thyroid cancer may become resistant to radiotherapy and chemotherapy via apoptosis escaping. Autophagy, as a mechanism for cell response to environmental stress, has a natural link with various diseases. Cell homeostasis which is maintained by foundational autophagy may be broken by changes of autophagy level, and this will directly or indirectly participate in the pathogenesis and progression of multiple cancers including thyroid cancer. For those radiotherapy and chemotherapy resistance cancers, autophagy may become a new therapeutic target. Therefore, studying the relationship between autophagy and thyroid cancer is important for the treatment of thyroid cancer.

【Key words】 Thyroid cancer; Autophagy; Therapy

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 56-58)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,占所有新增肿瘤的4%,居女性高发肿瘤的第五位,自20世纪90年代中期起其发病率逐年升高,严重危害患者的身心健康^[1]。甲状腺癌按照组织病理学和临床特征可分为4种:甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、甲状腺未分化癌和甲状腺髓样癌。目前对于甲状腺癌的治疗多采取手术联合放射性碘清扫或者化学治疗的方案,然而对于放射治疗抵抗的甲状腺乳头状癌、甲状腺未分化癌和甲状腺髓样癌来说,这些治疗方法并不能取得令人满意的效果^[2]。其原因可能是逃避细胞凋亡。因此,寻找其他诱导甲状腺癌细胞死亡的治疗方法迫在眉睫。

自噬是细胞对内、外界环境压力变化的一种反

应,广泛存在于真核细胞中,是生物在其发育、老化过程中都存在的净化自身多余或者受损细胞器的机制。自噬根据细胞内底物运送到溶酶体腔内方式的不同,可分为3种类型:分别是大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬,通常所说的自噬均指大自噬^[3]。自噬不仅是细胞的一种自我更新方式,过度活跃的自噬还可诱导细胞死亡,即自噬性细胞死亡,也称为Ⅱ型细胞程序性细胞死亡。当凋亡被抑制时,自噬扮演促进细胞死亡的角色。

自噬对于肿瘤的发生、发展有促进和抑制的双重作用,其具体机制尚不完全明确,至于自噬是否能够作为包括甲状腺癌在内的多种肿瘤治疗的新靶标还需要更多研究证实。本文就自噬与甲状腺癌关系的研究现状和进展综述如下。

1 自噬与肿瘤的关系

在生理状态下,基础水平的自噬能够维持细胞内稳态,在营养缺乏的条件下自噬水平上调,从而维

持细胞生存^[4-5]。自噬在肿瘤发生、发展中所发挥的作用,取决于自噬是如何被调节的^[6]。目前已公认,在肿瘤发生的起始阶段,自噬能够抑制肿瘤发生,但随着肿瘤的发展,自噬在肿瘤中起到的作用会逐渐由抑制转变为促进。

1.1 自噬对肿瘤的促进作用 自噬除了能够清除冗余蛋白和衰老损伤的细胞器来维持细胞内稳态外,还可在饥饿等不利于细胞生长的情况下通过自消化提供氨基酸等营养物质来维持细胞存活。而肿瘤细胞最常见的微环境就是血液灌注不良和代谢抑制。有研究证实,低氧条件下自噬必需基因的缺失能够诱导肿瘤细胞的死亡。不仅如此,肿瘤细胞中的基础自噬水平也明显高于正常细胞,特别是在营养匮乏的条件下。由此可以推测,肿瘤细胞的高自噬水平能够帮助其生存下来,即自噬能够促进肿瘤的生长^[7]。众所周知,自噬能够帮助细胞抵抗外界压力,这对于肿瘤细胞的生长非常有益^[8]。

1.2 自噬对肿瘤的抑制作用 自噬能够清除细胞内衰老损伤的细胞器,从而减少活性氧簇的生成,而过多的活性氧簇是导致染色体不稳定,最终引起肿瘤的重要原因^[9]。不仅如此,有研究者还发现自噬在清除活性氧簇的同时能够与 DNA 修复系统合作,从而抵抗细胞的恶变^[10-11]。另外有些自噬相关基因,如杂合破坏自噬相关基因(heterozygous disruption of beclin1, beclin1)同时也是抑癌基因,beclin1 杂合缺失的小鼠肿瘤发病率显著升高^[12]。还有研究表明,在小鼠模型中,紫外辐射耐受相关基因、BAX 互作因子-1 等自噬相关蛋白及自噬相关基因(Atg)4C、Atg5 和 Atg7 等关键自噬蛋白均表现出抑制肿瘤的作用^[13]。此外,自噬还能够移除 p62,从而抑制其在促进肿瘤发生过程中所起到的信号转导功能,或者通过保护细胞避免其进入坏死途径而阻碍肿瘤的发生^[14-15]。因此,在肿瘤的起始阶段,自噬可能通过这些抑癌基因,发挥抑制肿瘤发生的作用。

2 自噬与甲状腺癌的关系

2.1 自噬对甲状腺癌的促进作用 Beclin1 是一种非常重要的自噬调节基因,在哺乳动物中被认为是 Atg6 的同源基因,同时也是一种抑癌基因。研究显示,beclin1 基因缺失的小鼠肿瘤发病率升高。但 2013 年 Li 等^[16]研究显示,与正常组织相比,beclin1 在甲状腺乳头状癌以及转移的淋巴结中明显高表达,提示 beclin1 的表达在甲状腺乳头状癌中与肿瘤发生和淋巴结转移有关。2014 年 Zhang 等^[17]研究

发现,在甲状腺未分化癌中,miR-30d 能够结合在 beclin1 的 3'UTR 区抑制其表达,从而降低 beclin1 介导的自噬水平,最终导致甲状腺未分化癌对化学治疗药物顺铂更加敏感。即在没有外界条件干预的情况下,beclin1 能够启动自噬从而帮助甲状腺未分化癌细胞逃避顺铂引起的凋亡,从而促进甲状腺癌的发展。

2.2 自噬对甲状腺癌的抑制作用 自噬主要由进化上高度保守的 Atg 家族调控,Plantinga 等^[18]在 139 例甲状腺癌患者中对 Atg2B、Atg5、Atg10 等进行单核苷酸多态性检测,结果发现当 Atg5 的 rs2245214 位点发生单核苷酸多态性时,甲状腺癌的发生率会升高,提示自噬的紊乱会增加甲状腺癌的易感性。甲状腺癌患者在甲状腺切除术后通常需要进行放射性碘清除或者化学治疗,而自噬能够增强甲状腺肿瘤细胞对放射及化学治疗的敏感性,提高甲状腺癌的治愈率,从某种程度上来说也是对甲状腺癌发生、发展的一种抑制作用^[19]。Lin 等^[20]研究发现,在甲状腺组织和甲状腺乳头状癌中,自噬仍然维持在基线水平,但是放射线和多柔比星能够诱导自噬的发生,同时这种自噬能够被 3-甲基腺嘌呤清除。而另有研究证实,使用强效自噬激活剂依维莫司,能够在甲状腺乳头状癌中诱导自噬从而提高其对多柔比星和放射治疗的敏感性^[21]。上述研究结果提示,自噬能够通过多种渠道抑制甲状腺癌的发生、发展。

2.3 自噬在甲状腺癌治疗中的应用前景 依维莫司能够增加甲状腺乳头状癌对多柔比星和放射治疗的敏感性。此外,多柔比星除能够直接损伤 DNA 导致细胞凋亡外,还能够诱导肿瘤细胞发生自噬,在甲状腺乳头状癌中,依维莫司和多柔比星能够协同诱导自噬发生和肿瘤细胞的死亡,因此对于常规疗法不敏感的甲状腺乳头状癌患者而言,化学治疗联合自噬诱导剂可能会成为值得期待的新疗法^[19]。另外,该种治疗方式还能够减轻化学治疗的不良反应^[22]。

众所周知,P53 基因突变与人甲状腺癌的发生密切相关,应用人工合成的嘌呤类似物 reversine 处理甲状腺滤泡状癌来源的 WRO 细胞,可杀死 P53 基因突变的肿瘤细胞,同时短时间内细胞内会产生大量的自噬小体,但这种 reversine 诱导自噬的上调与 WRO 细胞生长抑制的关系还需要更多深入的研究^[23]。

由于酪氨酸激酶受体基因 RET 突变发生在几乎所有的遗传性甲状腺髓样癌中,因此在甲状腺髓

样癌的治疗中多数会选择 RET 的抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂是其中常用的一类。Lin 等^[24]研究发现,索拉菲尼和舒尼替尼(酪氨酸激酶抑制剂类药物)在甲状腺髓样癌细胞中能够同时激活自噬和凋亡,并且自噬诱导的细胞死亡在这两种药物发挥抑制甲状腺髓样癌细胞生长功效的过程中均发挥重要作用。众多学者认为,以自噬为靶标的治疗方法对放射和化学治疗耐受的肿瘤患者非常有益^[25-26]。

3 结语

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,总体来说预后良好,但是对于放射抵抗的甲状腺乳头状癌、未分化癌和髓样癌来说,传统抗肿瘤治疗并不能取得令人满意的疗效。近年来随着自噬在甲状腺癌发生、发展中的研究越来越深入,研究者们逐渐将目光集中在以自噬为靶标治疗对常规疗法不敏感的甲状腺癌上。虽然对于自噬和甲状腺癌关系的研究越来越多,但如何将自噬应用到甲状腺癌的临床治疗中还需要更多、更深入的基础和临床研究,以明确自噬与甲状腺癌发生、发展的内在机制,为进一步将自噬作为治疗甲状腺癌的新靶标提供充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Rajhbeharrysingh U, Taylor M, Milas M. Medical therapy for advanced forms of thyroid cancer[J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(3): 541-571.
- [2] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U. S., 1985-1995[J]. Cancer, 1998, 83(12): 2638-2648.
- [3] Mizushima N. Autophagy: process and function[J]. Genes Dev, 2007, 21(22): 2861-2873.
- [4] Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. Mol Cell, 2010, 40(2): 280-293.
- [5] Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev, 2010, 90(4): 1383-1435.
- [6] White E, DiPaola RS. The double-edged sword of autophagy modulation in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17): 5308-5316.
- [7] Li LC, Liu GD, Zhang XJ, et al. Autophagy, a novel target for chemotherapeutic intervention of thyroid cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3): 439-449.
- [8] Kenific CM, Thorburn A, Debnath J. Autophagy and metastasis: another double-edged sword[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 241-245.
- [9] Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability[J]. Genes Dev, 2007, 21(11): 1367-1381.
- [10] Robert T, Vanoli F, Chiolo I, et al. HDACs link the DNA damage response, processing of double-strand breaks and autophagy[J]. Nature, 2011, 471(7336): 74-79.
- [11] Rodriguez-Rocha H, Garcia-Garcia A, Panayiotidis MI, et al. DNA damage and autophagy[J]. Mutat Res, 2011, 711(1-2): 158-166.
- [12] Yue Z, Jin S, Yang C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25): 15077-15082.
- [13] Takamura A, Komatsu M, Hara T, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors[J]. Genes Dev, 2011, 25(8): 795-800.
- [14] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62[J]. Cell, 2009, 137(6): 1062-1075.
- [15] Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2006, 10(1): 51-64.
- [16] Li X, Xu H, Ma H. Beclin 1 is highly expressed in papillary thyroid carcinoma and correlates with lymph node metastasis[J]. Acta Chir Belg, 2013, 113(3): 175-181.
- [17] Zhang Y, Yang WQ, Zhu H, et al. Regulation of autophagy by miR-30d impacts sensitivity of anaplastic thyroid carcinoma to cisplatin[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 87(4): 562-570.
- [18] Plantinga TS, van de Vosse E, Huijbers A, et al. Role of genetic variants of autophagy genes in susceptibility for non-medullary thyroid cancer and patients outcome[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94086.
- [19] Lambert LA, Qiao N, Hunt KK, et al. Autophagy: a novel mechanism of synergistic cytotoxicity between doxorubicin and roscovitine in a sarcoma model[J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 7966-7974.
- [20] Lin CI, Whang EE, Abramson MA, et al. Autophagy: a new target for advanced papillary thyroid cancer therapy[J]. Surgery, 2009, 146(6): 1208-1214.
- [21] Johnson BE, Jackman D, Janne PA. Rationale for a phase I trial of erlotinib and the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) for patients with relapsed non small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 2): s4628-s4631.
- [22] Buytaert E, Callewaert G, Vandenheede JR, et al. Deficiency in apoptotic effectors Bax and Bak reveals an autophagic cell death pathway initiated by photodamage to the endoplasmic reticulum[J]. Autophagy, 2006, 2(3): 238-240.
- [23] Lu CH, Liu YW, Hua SC, et al. Autophagy induction of reversine on human follicular thyroid cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(8): 642-647.
- [24] Lin CI, Whang EE, Lorch JH, et al. Autophagic activation potentiates the antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors in medullary thyroid cancer[J]. Surgery, 2012, 152(6): 1142-1149.
- [25] Chen N, Karantza V. Autophagy as a therapeutic target in cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(2): 157-168.
- [26] Yang ZJ, Chee CE, Huang S, et al. The role of autophagy in cancer: therapeutic implications[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(9): 1533-1541.

(收稿日期:2014-07-14)