

• 综述 •

甲状腺干细胞的研究进展

郑仁东 刘超

【摘要】 甲状腺干细胞是一类具有自我复制能力及具有向甲状腺细胞分化潜能的未分化细胞。近年来,关于甲状腺干细胞的研究日益成熟,已经成功地从胚胎干细胞、甲状腺成体干细胞和骨髓干细胞诱导分化出甲状腺滤泡细胞,这类细胞能够表达甲状腺特征性基因,并具有摄碘功能。甲状腺干细胞的研究为临床甲状腺疾病的治疗,特别是甲状腺干细胞移植奠定了基础。

【关键词】 甲状腺;干细胞;分化;甲状腺滤泡细胞

Update on thyroid stem cells Zheng Rendong, 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.com

【Abstract】 Thyroid stem cells are undifferentiated cells capable of self-replicating and differentiating into thyroid follicular cells. Researches on thyroid stem cells have become more sophisticated recently. Thyroid stem cells have been successfully cultured, identified and induced differentiation from embryonic stem cells, thyroid adult stem cells and bone marrow stem cells. It has iodine uptake function and express thyroid gene. Researches related to thyroid stem cell provide basis for clinical treatment of thyroid disease, such as thyroid stem cells transplantation.

【Key words】 Thyroid; Stem cells; Differentiation; Thyroid follicular cell

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 205-207)

正常的甲状腺功能对人体的发育、成长和代谢平衡至关重要,其先决条件是甲状腺发育良好,碘摄取和甲状腺激素合成功能没有异常。当甲状腺发育及甲状腺激素合成过程出现任何缺陷时,均可能导致甲状腺功能受损。晚近的研究发现,甲状腺内存在干细胞组分,后者具有多向分化潜能,并在适当的分化条件下(包括激活素 A、胰岛素和胰岛素样生长因子-1)能够诱导产生甲状腺滤泡细胞和 C 细胞^[1]。对甲状腺干细胞的研究不仅可以了解甲状腺细胞正常发育的过程,而且能够为临床治疗甲状腺疾病提供新的选择。

1 甲状腺干细胞的特征

甲状腺干细胞作为当前内分泌领域新兴的研究领域,主要关注点在于对甲状腺干细胞特征进行鉴定以及如何诱导甲状腺干细胞分化成甲状腺滤泡样细胞^[2]。Arufe 等^[3]通过体外实验,发现 CCE 野生型小鼠胚胎干细胞可被诱导分化为甲状腺滤泡

样细胞,而甲状腺滤泡样细胞表达促甲状腺激素受体(TSHR)及钠碘转运体(NIS),并显示出甲状腺滤泡细胞的特性,表明胚胎干细胞可以被诱导分化为甲状腺滤泡细胞。

成体甲状腺细胞培养的干细胞球主要由两部分细胞组成,即高表达干细胞标志物八聚体结合转录因子 4(OCT4)和 ATP 结合盒转运载体蛋白 2(ABCG2)的侧群细胞和表达内胚层前体细胞标志物转录因子 GATA 结合蛋白 4-(GATA-4)、肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)的非侧群细胞。侧群细胞是指根据某些细胞具有 ABCG2 排出 DNA 染料 Hoechst33342 使细胞荧光强度减弱的特性,采用流式细胞分选技术分离出的一群特殊细胞,其特点是高度富含干细胞的活性,因此,侧群细胞具有甲状腺干细胞的特征。Hoshi 等^[4]研究证实,侧群细胞存在于小鼠甲状腺组织,高表达 ABCG2 和干细胞标记物 OCT4。

甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(TG)、TSHR 及 NIS 是甲状腺特征性的分化标记物。在成体甲状腺干细胞也证实了侧群细胞具有高表达 ABCG2 和 OCT4 特征,而且,在促甲状腺激素(TSH)及血清等诱导条件下,分化的甲状腺滤泡细胞表达

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.018

作者单位: 210028 南京,中国中医科学院江苏分院,南京中医药大学附属中西医结合医院 内分泌代谢病区

通信作者:刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

TPO、TG、TSHR 以及 NIS 等特征性蛋白,并具有摄碘功能^[5]。

另外,从甲状腺细胞分化到器官的形成,从甲状腺发育开始到成人状态,在不同发育阶段都有甲状腺特异性转录因子进行调控^[6]。甲状腺转录因子(TTF)-1、TTF-2 和表型配对盒基因 8 抗原(PAX8)被确定为负责调控甲状腺细胞的特定基因,特别是 PAX8 能够激活内源基因编码的 TG、TPO 和 NIS 的表达,对甲状腺特异性基因的转录激活及甲状腺细胞分化过程起至关重要的作用^[7]。

2 甲状腺干细胞的实验研究

2.1 胚胎干细胞向甲状腺细胞的诱导分化 Lin 和 Davies^[8]体外建立了胚胎干细胞培养体系,鉴定了胚胎干细胞在体外诱导成甲状腺滤泡样细胞的表型特征,并且阐述了关于甲状腺干细胞的分化和增殖的分子机制。认为 TSH 是甲状腺细胞的主要诱导分化因子,其不仅促进 PAX8 和 TSHR 基因在胚胎干细胞分化过程中表达,而且,能够促进 cAMP 的生成^[9]。Arufe 等^[10]在初始阶段使用激活素 A 和 TSH 能够诱导甲状腺干细胞的分化,予以胰岛素和胰岛素样生长因子-1,能够进一步诱导分化为表达 TG 的甲状腺细胞。

Jiang 等^[11]通过实验将小鼠胚胎干细胞诱导分化,产生的细胞能够表达甲状腺细胞特异性蛋白及 TTF-1 和 PAX8,并且发现,分化的细胞具有与成人甲状腺相似的超微结构特征。进一步的证据表明,表达 PAX8 和 NK2 相关的同源转录因子-1 的小鼠胚胎干细胞,可被诱导分化成具有甲状腺特异性基因 NIS、TSHR、TG 和 TPO 的甲状腺细胞,并能形成三维滤泡细胞样结构^[12]。国内亦有学者将 E14 小鼠胚胎干细胞添加 TSH、胰岛素、碘化钾等共同培养,在诱导培养第 6 天后,分化细胞中存在甲状腺细胞特有基因 PAX8、NIS、TPO、TG、TSHR 的表达,从而证实胚胎干细胞在特定条件下可定向分化为甲状腺细胞^[13]。

2.2 甲状腺成体干细胞向甲状腺细胞的诱导分化

在小鼠和人的甲状腺内存在成体干细胞,并且,这些干细胞具有自我更新和损伤后再生的特性^[14]。其实,早在 1992 年, Dumont 等^[15]就提出假设,认为在人成体甲状腺组织内存在甲状腺干细胞。2006 年, Thomas 等^[16]分析发现,甲状腺肿的组织切片和培养的甲状腺细胞,以及 HTh74、HTC、C643、XTC133 等甲状腺癌细胞株,可表达干细胞标志物 OCT4 和早期的内胚层标志物 GATA-4、HNF4 α 和 PAX8。随后, Lan 等^[5]成功地对人甲状腺成体干细胞进行分离、

培养及诱导分化,证明了在甲状腺细胞中存在一定量的干细胞,在体外能够分化成具有一定生物学功能的甲状腺细胞。同样,亦有证据表明,使用表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子进行甲状腺细胞培养,获得的甲状腺干细胞具有 CD34⁺ 细胞的特征,且有自我复制能力^[17]。在分化条件下,尚可生成甲状腺滤泡细胞和产生甲状腺激素。

最近,国内的研究也取得积极进展。研究显示,侧群细胞显示出典型的干细胞基因表达及细胞形态特征;同时,在干细胞生长因子的刺激下,甲状腺干细胞可以悬浮细胞球的方式迅速增殖,亦表达干细胞表面分子 ABCG2 及 OCT4^[18]。在 TSH 的作用下,甲状腺干细胞逐渐分化为表达甲状腺分化标志物的甲状腺滤泡样细胞,并形成具有较强摄碘能力的滤泡样结构。

2.3 成人骨髓间充质干细胞向甲状腺细胞的诱导分化 目前,使用成人骨髓间充质干细胞向各种类型细胞的诱导分化成为干细胞研究的热点之一。研究人员通过分离培养骨髓间充质干细胞,应用促甲状腺素、胰岛素等试剂进行诱导。结果发现,诱导培养第 7 天,可见分化细胞中有甲状腺细胞的特有基因如 TSHR 的表达;第 9 天检测到 TTF-1 的表达^[19]。提示骨髓间充质干细胞可以在体外诱导分化为甲状腺细胞。但是,仍需要更多的研究阐明骨髓间充质干细胞的分化过程以及诱导条件。

3 甲状腺干细胞与甲状腺疾病

甲状腺移植是甲状腺恶性肿瘤术后和甲状腺功能减退症患者有效的治疗方法之一,亦是未来甲状腺疾病治疗的方向。而甲状腺干细胞作为甲状腺细胞来源,对于甲状腺移植治疗具有重要作用^[20]。Takano 和 Amino^[21]对甲状腺肿瘤的形成提出假设,认为干细胞具有自我更新能力,且存在于正常组织和肿瘤组织中,正常甲状腺干细胞不仅能够分化成甲状腺滤泡细胞和 C 细胞,而且,在特殊基因作用下,能够演变成肿瘤干细胞,最终形成乳头状癌、滤泡细胞癌、甲状腺髓样癌以及未分化癌。

有观点认为,甲状腺结节是一种干细胞疾病,笔者研究组从甲状腺甲状腺结节组织中提取甲状腺干细胞,使用雌二醇进行诱导分化,并观察其对 sphere 细胞形成率和甲状腺分化标志物(TSHR、TPO、TG 和 NIS)的影响。发现雌二醇能够促进甲状腺干细胞增殖,同时,显著抑制 TSH 诱导分化的甲状腺干细胞 NIS 的表达^[22]。这可能与女性患者甲状腺结节患病率较高有关。

值得关注的是甲状腺干细胞移植问题。Antonica

等^[23]在体外将小鼠胚胎干细胞诱导分化为甲状腺滤泡细胞,形成三维的滤泡结构。移植到甲状腺功能减退症模型小鼠体内,这些滤泡细胞具有明显的碘摄取功能,并且,可以合成和释放甲状腺激素,显著地改善小鼠的症状。此项研究不仅证实了在体外小鼠胚胎干细胞可以被诱导分化为甲状腺滤泡细胞,而且,通过动物实验验证了诱导分化的甲状腺细胞具有摄碘和合成甲状腺激素的功能,为临床甲状腺干细胞移植奠定了基础。

综上所述,目前已经能够在体外进行甲状腺干细胞的鉴定、诱导分化。在胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞及成体干细胞研究方面已取得一定进展,特别是在动物移植试验上取得了成功,为甲状腺干细胞移植治疗带来新的曙光。

参 考 文 献

- [1] Davies TF, Latif R, Minsky NC, et al. Clinical review: The emerging cell biology of thyroid stem cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9): 2692-2702.
- [2] Lin RY. New insights into thyroid stem cells [J]. Thyroid, 2007, 17(10): 1019-1023.
- [3] Arufe MC, Lu M, Kubo A, et al. Directed differentiation of mouse embryonic stem cells into thyroid follicular cells [J]. Endocrinology, 2006, 147(6): 3007-3015.
- [4] Hoshi N, Kusakabe T, Taylor BJ, et al. Side population cells in the mouse thyroid exhibit stem/progenitor cell-like characteristics [J]. Endocrinology, 2007, 148(9): 4251-4258.
- [5] 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.
- [6] Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells [J]. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 2001, 66: 307-356.
- [7] Pasca di Magliano M, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(24): 13144-13149.
- [8] Lin RY, Davies TF. Derivation and characterization of thyrocyte-like cells from embryonic stem cells *in vitro* [J]. Methods Mol Biol, 2006, 330: 249-261.
- [9] Lin RY, Kubo A, Keller GM, et al. Committing embryonic stem cells to differentiate into thyrocyte-like cells *in vitro* [J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2644-2649.
- [10] Arufe MC, Lu M, Lin RY. Differentiation of murine embryonic stem cells to thyrocytes requires insulin and insulin-like growth factor-I [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 381(2): 264-270.
- [11] Jiang N, Hu Y, Liu X, et al. Differentiation of E14 mouse embryonic stem cells into thyrocytes *in vitro* [J]. Thyroid, 2010, 20(1): 77-84.
- [12] Ma R, Latif R, Davies TF. Thyroid follicle formation and thyroglobulin expression in multipotent endodermal stem cells [J]. Thyroid, 2013, 23(4): 385-391.
- [13] 刘雄英, 蒋宁一, 张绪超, 等. 超体外诱导胚胎干细胞分化为甲状腺细胞的实验研究 [J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(1): 50-53.
- [14] Fierabracci A. Identifying thyroid stem/progenitor cells: advances and limitations [J]. J Endocrinol, 2012, 213(1): 1-13.
- [15] Dumont JE, Lamy F, Roger P, et al. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors [J]. Physiol Rev, 1992, 72(3): 667-697.
- [16] Thomas T, Nowka K, Lan L, et al. Expression of endoderm stem cell markers: evidence for the presence of adult stem cells in human thyroid glands [J]. Thyroid, 2006, 16(6): 537-544.
- [17] Fierabracci A, Puglisi MA, Giuliani L, et al. Identification of an adult stem/progenitor cell-like population in the human thyroid [J]. J Endocrinol, 2008, 198(3): 471-487.
- [18] 兰玲, 崔岱, 施秉银, 等. 人甲状腺成体干细胞的分离、培养及诱导分化 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(12): 806-810.
- [19] 张勤, 刘东源. 成人骨髓间充质干细胞向甲状腺细胞的诱导分化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(6): 951-954.
- [20] Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer [J]. Thyroid, 2009, 19(12): 1303-1315.
- [21] Takano T, Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2005, 15(5): 432-438.
- [22] Xu S, Chen G, Peng W, et al. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? [J]. J Endocrinol, 2013, 218(1): 125-133.
- [23] Antonica F, Kasprzyk DF, Opitz R, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells [J]. Nature, 2012, 491(7422): 66-71.

(收稿日期: 2014-09-18)

• 消息 •

《国际内分泌代谢杂志》编辑部网络采编办公系统开通运行通知

各位作者好! 为提高稿件处理和办公效率,《国际内分泌代谢杂志》编辑部将从 2015 年 2 月开始使用网络采编办公系统。作者投稿采用新的网络平台(<http://endocrine.paperopen.com>), 不再使用纸质投稿, 特此公告, 望作者予以支持和配合。在使用网络投稿系统中如您有任何疑问、意见和建议, 请您致电 022-83336730, 022-83336731 或者发邮件到 nfmfc@126.com。

注意: 投稿作者请详细阅读网站首页——左侧“作者中心”——“作者指南”的相关说明, 进行注册, 登陆及投稿。谢谢!

本刊编辑部