

## • 甲状腺疾病专栏 •

## 甲状腺肿瘤干细胞的研究进展

郑仁东 刘超

【摘要】 肿瘤干细胞是指肿瘤组织中存在的少量的具有自我更新能力和分化潜能的细胞。研究表明,甲状腺肿瘤组织中存在一定量的肿瘤干细胞。目前,已经能够从甲状腺肿瘤组织中成功分离出这类干细胞。另外,甲状腺肿瘤干细胞与耐药和转移有关。深入探索甲状腺肿瘤干细胞的生物学特性,以及针对肿瘤干细胞采取有效的治疗手段对甲状腺癌的临床治疗有重要意义。

【关键词】 肿瘤;干细胞;甲状腺;分化;增殖

**Update on thyroid cancer 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@jsatcm.com

【Abstract】 Cancer stem cells are small amounts of cells with self-renewal capacity and differentiation potential in tumor tissue. Studies show that thyroid tumor tissue contains thyroid cancer stem cells which have been successfully isolated, cultured, and identified. Thyroid cancer stem cells are associated with the resistance to medical treatment and tumor metastasis. It is important to explore the biological characteristics of thyroid cancer stem cells and target stem cell for the treatment of thyroid carcinoma.

【Key words】 Carcinoma; Stem cells; Thyroid; Differentiation; Proliferation

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 261-263)

肿瘤干细胞是以自我更新、分化潜能、耐药等为特性的一类特殊细胞。目前,已经能够鉴定出不同类型的肿瘤干细胞。除胃肠道、胰腺、肺部肿瘤组织等存在肿瘤干细胞外,肾上腺、甲状腺、甲状旁腺等内分泌肿瘤组织中亦存在这类细胞<sup>[1]</sup>。迄今为止,尚不清楚肿瘤干细胞是正常来源的干细胞遗传和表型发生改变而来,还是成熟细胞去分化形成幼稚细胞,也许这两种机制都参与肿瘤干细胞的起源<sup>[2]</sup>。目前认为,干细胞的自我更新失调可能导致肿瘤的发生,而甲状腺肿瘤干细胞可能是由于甲状腺正常干细胞发生基因突变而形成<sup>[3]</sup>。因此,甲状腺肿瘤与甲状腺干细胞存在一定的联系<sup>[4]</sup>。早在 2005 年, Takano 和 Amino<sup>[5]</sup>就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,并存在于正常和肿瘤组织中,正常甲状腺干细胞不仅能够分化成甲状腺滤泡细胞、C 细胞,而且,在特殊基因作用下,尚能够演变成肿瘤干细胞,最终形成乳头状癌、滤泡状癌、甲状腺髓样癌以及未分化癌。因此,探索甲状腺

肿瘤干细胞的形成及其生物学特性,能够提高对甲状腺癌发病机制的认识,并为甲状腺癌的治疗提供新的思路。

### 1 甲状腺肿瘤干细胞的分子生物学特征

肿瘤干细胞特异性的分子标志物已经在白血病、脑肿瘤、乳腺癌和直肠癌等疾病中发现。肿瘤干细胞特殊的生物标志物包括八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、ATP 结合盒转运载体蛋白 2 (ABCG2)、CD133、Nanog、巢蛋白、醛脱氢酶的酶 (ALDH) 以及侧群细胞等。业已证实,在甲状腺癌的细胞中含有肿瘤干细胞,包括乳头状癌、滤泡状癌和未分化癌<sup>[6]</sup>。Zheng 等<sup>[7]</sup>研究发现,甲状腺未分化癌表达 ABCG2 和 OCT4,而在肿瘤干细胞中,ABCG2 和 OCT4 基因表达明显增强。Zito 等<sup>[8]</sup>对甲状腺未分化癌细胞 ARO、KAT-4、KAT-18 和 FRO 进行 CD133 表达的检测分析,结果 CD133<sup>+</sup> 细胞只存在于 ARO 和 KAT4 两类肿瘤细胞中,且表现出干细胞样特性以及高度的自我更新能力。

ALDH 是肿瘤干细胞的标志物之一,其活性与肿瘤细胞的致癌性和转移性密切相关。在未分化型甲状腺癌肿瘤干细胞中,ALDH 表达增加最为显著,其次为乳头状癌和滤泡状癌。另外,富含 ALDH 的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.04.013

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院区

通信作者:刘超, Email: liuchao@jsatcm.com

肿瘤细胞具有致癌特性和原始肿瘤的表型特征;具有显著的克隆能力;能够形成大量肿瘤 sphere 细胞,具有肿瘤增殖潜能,并且,肿瘤侵袭与转移性增强<sup>[9]</sup>。

甲状腺未分化癌细胞株中存在具有干细胞特性的侧群细胞,该群细胞高表达干细胞标志 OCT4 及肿瘤耐药基因 ABCG2 和 MDR1。同时,在体外培养中,此侧群细胞又可产生侧群细胞和非侧群细胞;而侧群细胞比非侧群细胞具有更强的体外克隆能力和侵袭转移能力。鉴于甲状腺肿瘤细胞中存在具有干细胞特性的侧群细胞,而此类细胞可生成肿瘤细胞,提示该群细胞可能是肿瘤增殖、转移、复发和耐药的根源<sup>[10]</sup>。另外, Mitsutake 等<sup>[11]</sup>也发现,侧群细胞存在于几种人甲状腺癌的细胞中,其中,在未分化癌细胞株 ARO、FRO 和 WRO 中的比例分别为 0.25%、0.10% 和 0.02%。并且,与非侧群细胞相比,侧群细胞的克隆及侵袭转移能力显著增加。

## 2 甲状腺肿瘤干细胞的致病性研究

甲状腺干细胞/祖细胞可能是甲状腺组织再生和肿瘤形成的起源细胞<sup>[12]</sup>。除了对甲状腺干细胞如何向肿瘤干细胞演变的研究外,甲状腺肿瘤干细胞的致病性成为研究热点。大多数肿瘤干细胞表达高水平 CD44 和低水平 CD24。研究发现,CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>细胞存在于甲状腺乳头状癌中,而且,CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>乳头状癌细胞高度表达 OCT4 及转录因子 POU5F1<sup>[13]</sup>。脂肪组织衍生的基质干细胞(ASCs)能够促进甲状腺癌的发生、发展。研究者将 ASCs 与甲状腺乳头状癌 K1 细胞、K1 细胞、ASCs 细胞分别注入 3 组免疫缺陷小鼠体内。结果发现,与其他两组相比,第 1 组小鼠出现了较大的肿瘤,并且,小鼠的肺部出现了肿瘤转移<sup>[14]</sup>。

上皮-间充质转变(EMT)是肿瘤进展中一个重要标志,对提示细胞的转移和侵袭具有重要作用。而发生 EMT 的肿瘤细胞具有干细胞特征。因此,明确 EMT 与肿瘤干细胞之间的关系具有重要意义。Lan 等<sup>[15]</sup>研究发现,转染低氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$  能够成功诱导人甲状腺滤泡状癌 FTC133 细胞发生 EMT,包括 E-钙黏蛋白上调,波形蛋白下调, $\beta$ -连环蛋白核易位以及增加细胞侵袭和增殖能力。另外,EMT 促进了甲状腺滤泡状癌 FTC133 侧群细胞的比例,肿瘤干细胞的分选效率也明显升高,并且,分选的肿瘤干细胞出现了典型的自我更新及体外致瘤能力。因此认为,HIF-1 $\alpha$  能够诱导人甲状腺癌细胞完成 EMT,进而促使甲状腺肿瘤干细胞的发生。研究者认为,进一步理解 EMT 和肿瘤干细胞在肿瘤进展中的作用有助于寻找甲状腺癌预防和治疗的

新靶点。

甲状腺未分化癌占有甲状腺癌的 2%~5%。其组织学类型包括巨细胞、梭形细胞和鳞状细胞,这些亚型经常共存,并不能预测患者的预后<sup>[16]</sup>。研究发现,甲状腺未分化癌细胞系(THJ-11T, THJ-16T, THJ-21T 和 THJ-29T)中,约 3%~9% 能够形成肿瘤球(spheres),表达干细胞标志物 Nanog 和 OCT4。并且,将这些 spheres 细胞注射到 NOD/SCID/IL2RG 基因敲除小鼠体内,能够产生甲状腺未分化癌转移性肿瘤的临床特征,其致病性及侵袭能力更强<sup>[17]</sup>。

## 3 甲状腺肿瘤干细胞的药物干预研究

标准的化学治疗可杀死大多数肿瘤细胞,但肿瘤干细胞仍保持活力。尽管干细胞数量有限,但它们是肿瘤复发、转移与耐药的根源。因此,寻找有效的治疗方法,以肿瘤干细胞作为靶点,应该是遏制恶性肿瘤发生、发展的关键<sup>[18]</sup>。研究显示,化学治疗药物阿霉素不能完全消除甲状腺未分化癌细胞,以及阻止肿瘤的进展,可能与药物不能有效根除甲状腺肿瘤干细胞有关。耐药的肿瘤细胞具有高度自我复制能力和耐药特性。有学者发现,甲状腺未分化癌包含了 0.4%~0.8% 的侧群细胞,能够表达 ABCG2 与耐药基因 MDR1<sup>[17]</sup>。阿霉素虽然能够杀灭非侧群肿瘤细胞,但对富含 OCT4 阳性的 70% 侧群细胞的耐药细胞株无明显效果。肿瘤干细胞对阿霉素的抗药性可能主要是由于 ABCG2 和(或)MDR1 的表达上调所致。因此,有效治疗甲状腺未分化癌,不仅要消除肿瘤细胞,更要杀灭肿瘤干细胞。研究发现,二甲双胍通过 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)激活和胰岛素信号通路介导抗肿瘤作用,同时亦能够抑制细胞周期进程并诱导细胞凋亡的抗有丝分裂效果<sup>[19]</sup>。另外,其对肿瘤干细胞的研究亦逐渐引起重视。Chen 等<sup>[20]</sup>发现,10 mmol/L 的二甲双胍使甲状腺未分化癌细胞 HTh74 和 HTh74R 的 sphere 形成率分别抑制 66% 和 76%。另外,二甲双胍能够减少 HTh74 侧群细胞与非侧群细胞的数量,但不能改变侧群细胞与非侧群细胞的比例。因此,二甲双胍抗甲状腺未分化癌的机制可能与抑制甲状腺癌细胞增殖有关。针对肿瘤干细胞的研究为恶性肿瘤的临床治疗提供了全新的视角,对甲状腺癌的临床治疗具有重要意义。

## 4 问题与展望

目前,甲状腺肿瘤干细胞的研究仅处于起始阶段,许多问题尚待澄清。首先,肿瘤干细胞的体内、外研究并不能完全反映人体内的真实情况。其次,Notch、Wnt、SHH 以及 Hedgehog 等细胞信号通路与

甲状腺肿瘤干细胞有何关系, 阻断甲状腺肿瘤干细胞增殖相关的细胞信号通路, 对肿瘤的治疗作用如何, 尚不明确。另外, 如何既能彻底有效地根除肿瘤干细胞, 又避免伤害正常的干细胞, 亦是未来研究的重点内容之一。对肿瘤干细胞研究资料的积淀, 将为肿瘤的治疗提供新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Hardin H, Montemayor-Garcia C, et al. Stem cells and cancer stem-like cells in endocrine tissues[J]. *Endocr Pathol*, 2013, 24(1): 1-10.
- [2] Soltysova A, Altanerova V, Altaner C. Cancer stem cells[J]. *Neoplasma*, 2005, 52(6): 435-440.
- [3] Zhang P, Zuo H, Ozaki T, et al. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer[J]. *Pathol Int*, 2006, 56(9): 485-489.
- [4] Derwahl M. Linking stem cells to thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): 610-613.
- [5] Takano T, Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2005, 15(5): 432-438.
- [6] Hardin H, Montemayor-Garcia C, Lloyd RV. Thyroid cancer stem-like cells and epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancers[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(9): 1707-1713.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 张菡姣, 兰玲, 郑旭琴, 等. 甲状腺癌中类干细胞的侧群细胞的分离及鉴定[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(5): 585-591.
- [11] 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.
- [12] Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(12): 1303-1315.
- [13] 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.
- [14] Kandil E, Hauch A, Friedlander P, et al. A novel mouse model of metastatic thyroid carcinoma using human adipose tissue-derived stromal/stem cells[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4213-4217.
- [15] Lan L, Luo Y, Cui D, et al. Epithelial-mesenchymal transition triggers cancer stem cell generation in human thyroid cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 113-120.
- [16] Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, et al. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment[J]. *Minerva Endocrinol*, 2008, 33(4): 341-357.
- [17] Li W, Reeb AN, Sewell WA, et al. Phenotypic characterization of metastatic anaplastic thyroid cancer stem cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65095.
- [18] Malaguarnera R, Morcavallo A, Giuliano S, et al. Thyroid cancer development and progression: emerging role of cancer stem cells[J]. *Minerva Endocrinol*, 2012, 37(2): 103-115.
- [19] Romero IL, McCormick A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1): 61-67.
- [20] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E510-E520.  
(收稿日期: 2015-01-06)
- [20] Ittermann T, Markus MR, Schipf S, et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(1): 9-15.
- [21] Andrade BM, Araujo RL, Perry RL, et al. A novel role for AMP-kinase in the regulation of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and iodide uptake in the rat thyroid gland[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(6): C1291-C1297.
- [22] Duran AO, Anil C, Gursay A, et al. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(4): 585-589.
- [23] Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, et al. Insulin-like growth factor-I and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(6): 976-985.
- [24] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1766-1777.
- [25] Ioacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93132.
- [26] Cho SW, Yi KH, Han SK, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1-2): 24-29.
- [27] Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 447-456.
- [28] Klubo-Gwiedzinska J, Costello J Jr, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3269-3279.
- [29] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E510-E520.
- [30] Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, et al. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF- $\alpha$  in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E427-E432.  
(收稿日期: 2015-01-22)

(上接第 257 页)