

雌激素受体在甲状腺癌中的作用

贺小威 赵 越*

(中国医科大学基础医学院, 教育部医学细胞生物学重点实验室, 染色质生物研究室, 沈阳 110122)

摘要 雌激素受体(estrogen receptor, ER)属于核受体超家族成员, 主要通过结合雌激素的方式诱导下游靶基因转录, 从而发挥其重要的生物学功能。在此过程中, ER招募一系列辅调节因子参与其介导的基因转录调控。ER不仅在促进性器官成熟、副性征发育及维持性功能中起重要作用, 在多种性激素受体相关癌症的发生发展中也扮演着重要角色。其中, 甲状腺癌的发生女性比男性更普遍, 是一种有性别倾向的肿瘤, 并与性激素受体功能有相关性。研究证实, ER辅调节因子通过参与ER下游靶基因的转录调控, 在雌激素受体相关肿瘤中发挥不可或缺的作用, 另外, 各种环境刺激和细胞活动也参与了ER对肿瘤的调控。该文主要对近年来雌激素受体在甲状腺癌中的作用及机制进行综述, 试图为甲状腺癌的治疗和预防提供新思路和新靶点。

关键词 雌激素受体; 甲状腺癌; 基因转录; 辅调节因子

The Roles of Estrogen Receptor in Thyroid Cancer

He Xiaowei, Zhao Yue*

(Basic Medical College of China Medical University, Key Laboratory of Medical Cell Biology,
Department of Ministry of Education, Laboratory of Chromatin Biology, Shenyang 110211, China)

Abstract Estrogen receptor (ER) is the members of the nuclear receptor superfamily. It plays an important role in its biological functions through inducing the transcription of its target genes in a ligand-dependent manner. In the process, ER recruits a series of co-regulators to be involved in regulation of gene transcription mediated by ER. ER plays a crucial role in the promotion of the maturity of sexual organ, the development of secondary sexual characteristics and maintenance of sexual function. On the other hand, ER plays an important role in the tumorigenesis and the development of a number of cancers which are connected with estrogen hormone receptors. Tumorigenesis of thyroid cancer is more prevalent in female than that in male, and thyroid cancer is a kind of tumor with sexual tendency. It has been reported that thyroid cancer is related to the function of sexual hormone receptors. The researches have proved that the co-regulators of ER also play an important roles in ER-related cancer by participating in the modulation of its target gene transcription. In addition, a variety of environmental stimuli and the cell activity are also involved in the regulation of ER for tumor control. Here, we would review the effect and the mechanism of estrogen receptor in thyroid cancer. All in all, we would try to provide some new ideas and novel targets for the treatment and prevention in the thyroid cancer.

Keywords estrogen receptor; thyroid cancer; gene transcription; co-regulators

收稿日期: 2016-12-27 接受日期: 2017-06-14

国家重点基础研究发展计划(973项目)(批准号: 2013CB945201)、国家自然科学基金(批准号: 31271364、81502438、31401115)和教育部科学技术研究项目(批准号: 213008A)资助的课题

*通讯作者。Tel: 024-31939077, E-mail: zhaoyue@mail.cmu.edu.cn

Received: December 27, 2016 Accepted: June 14, 2017

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2013CB945201), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271364, 81502438, 31401115) and Ministry of Education Science and Technology Research (Grant No.213008A)

*Corresponding author. Tel: +86-24-31939077, E-mail: yzhao30@mail.cmu.edu.cn

网络出版时间: 2017-08-15 14:51:08 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170815.1451.012.html>

随着现代医疗技术水平的不断提升、人们生活条件的不断改善以及各种疑难杂症的攻克, 而癌症逐渐成为了目前阻碍医疗事业继续发展的主要难关。如何寻找更积极有效治疗癌症的方法一直是全世界热门的研究主题。其中, 甲状腺癌是常见的内分泌相关性癌症, 近年来发病率一直呈上升趋势, 甲状腺癌约占所有新发肿瘤的1%。根据甲状腺癌的病理类型可以分为乳头状癌、滤泡状癌、未分化癌和髓样癌。其中, 乳头状癌、滤泡状癌起源于甲状腺滤泡细胞, 在甲状腺癌中占90%~95%, 乳头状癌和滤泡状癌的侵袭性弱、预后良好。而髓样癌起源于C细胞(滤泡旁细胞), 比较罕见、侵袭力强、预后差^[1-2]。对于甲状腺癌的治疗, 比如手术和放射性碘治疗, 常要求患者终生进行甲状腺激素的替代治疗, 而在这些治疗方法下, 甲状腺癌复发率高。因此, 研究甲状腺癌的预防和新的治疗方法很有必要^[3]。有数据表明, 甲状腺癌发病率有着明显的性别差异。一般来说, 良性和恶性甲状腺肿瘤在女性中的发病率都比男性高3~4倍, 但青春期前男性女性的发病率却几乎相等, 而在青春期时女性发病率可比男性高14倍, 绝经后发病率又下降。男性发病率则较低, 而一旦发病, 往往恶性程度较高^[4]。另外, 经典的雌激素受体包括雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β), 而ER β 又可细分为ER β_1 ~ER β_5 五种。本文主要就近年来性激素受体在甲状腺癌中作用的研究进展进行综述, 试图为临床上甲状腺癌的预防和治疗提供新的思路。

1 雌激素受体的结构与功能

1.1 雌激素受体的结构

雌激素受体主要分为膜性受体和核受体ER α 和ER β 。膜性雌激素受体[如G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1)又称为G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)、Gaq蛋白偶联雌激素受体(Gaq protein coupled estrogen receptor, Gaq-ER)或ER-X(一种假定的膜性雌激素受体)]能够介导快速非基因效应^[5]。ER α 和ER β 的结构相似, 可形成同源二聚体。它们主要由A/B、C、D、E、F这几个区域组成。其中, A/B区含有一个转录激活区-1(activation function-1, AF-1), 其可在不与配体结合的情况下反式激活下游靶基因的转录, A/B区在ER α 中非常活跃, 而在ER β

中则几乎不发挥作用。C区称为DNA结构域(DNA binding domain, DBD), 包含两个锌指结构, 在受体的二聚化和DNA结合中发挥重要作用。D区是C区和E区的铰合区。E/F区称为配体结构域(ligand binding domain, LBD), 含有一个转录激活区-2(activation function-2, AF-2), E/F区不仅与配体结合、受体二聚化相关, 还与核易位以及靶基因表达的反式激活相关^[6-8]。由于雌激素膜受体方面的研究十分有限, 本文仅就核内的雌激素受体在甲状腺癌方面的研究进行综述。

1.2 雌激素受体的功能

ER与多种肿瘤的发生发展有关, 就目前发现的来说, 主要包括乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、子宫肿瘤等。在甲状腺细胞中, ER α 和TR(thyroid hormone receptor)都是核受体超家族的一员, 它们在核苷酸碱基的共识序列上有着相同的位点。这使得TR可与雌激素反应元件结合, 反之亦然。这种效应可能导致一连串无限大的基因调节事件从而发生一连串应对环境刺激的转录反应。ER α 可减弱促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)诱导的碘钠同向转运, ER α 通过直接作用于碘钠同向转运(sodium-iodide-symporter, NIS)系统或促进生长因子(growth factors, GFs)的产生来下调甲状腺细胞对生长抑制剂——碘的摄取能力, 这可能与甲状腺肿瘤的发生发展有关^[1,9]。研究发现, ER基因的遗传学改变与甲状腺癌发生也有关联, 雌激素受体 α (ER α)基因的多态性与甲状腺肿瘤的风险性密切相关^[5]。研究发现, ER能通过与雌激素结合来促进女性造血干细胞的自我更新, 这在女性怀孕期间尤其明显^[9]。在雌激素受体正常的甲状腺组织或甲状腺肿瘤组织中, 雌激素可能同样促进甲状腺干细胞的更新。ER还参与生殖组织和其他器官中细胞的生长、运动和凋亡。其中, ER α 是雌二醇发挥诱导细胞增殖和抗凋亡作用的关键。ER α 在靶基因的启动子/增强子区域与雌激素反应元件直接结合的经典途径有很多, 包括骨髓细胞病毒原癌基因(cellular-myelocytomatosis viral oncogene, *c-Myc*)和*CyclinD1*等, 这些途径对癌症的发展至关重要。此外, ER α 还可以通过一些非基因组机制的途径来调节信号转导, 包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇3激酶等相关信

号通路。在甲状腺癌中, ER还可调节有关肿瘤生长基因的转录, 如B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因、Bcl-2相关蛋白(Bcl-2 associated X, *Bax*)基因、人类逆转录病毒致癌基因(human homolog of the retroviral oncogene v-fos, *c-fos*)、禽肉瘤病毒17致癌基因(avian sarcoma virus 17 oncogene homolog v-jun, *c-jun*)和*c-Myc*等^[3,10]。近年来, ER α 和ER β 在甲状腺癌中的研究越来越受到关注。

2 雌激素受体在甲状腺癌中的作用研究

在甲状腺组织中, 甲状腺组织具有分泌或旁分泌雌激素的功能, 且这种功能女性明显比男性强。甲状腺中ER的水平可以被雌激素上调, 并通过与雌激素结合来影响甲状腺细胞的增殖。其中, ER α 与女性甲状腺癌患者的淋巴转移、肿瘤(tumor, node, metastasis, TNM)分期、腺外转移、疾病复发以及肿瘤的多灶性强烈相关^[2]。对甲状腺癌细胞的研究发现, 其ER α 和ER β 的表达失衡(ER α 表达和ER α /ER β 上升)。其中, 高表达的ER α 和上升的ER α /ER β 促进甲状腺癌细胞的增殖和生长, 可使肿瘤更具侵袭性, 缩短患者的总生存时间。而ER β 则诱导甲状腺癌细胞的凋亡^[1,11]。这暗示了ER α 在甲状腺癌发生发展过程中起促进作用, ER β 则扮演保护者角色。

2.1 ER α 下游靶基因在甲状腺肿瘤中的发现及其功能

2.1.1 VEGF 血管内皮生长因子(vessel endothelial growth factor, VEGF)是一种重要的病理性神经血管生成的调节物。高表达的VEGF与肿瘤的高侵袭性以及肿瘤的低生存率相关。雌激素受体在甲状腺肿瘤中介导的血管生成是通过VEGF信号通道实现的。临床数据表明, 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)组织中VEGF的表达比正常组织中更为频繁, 有淋巴转移的PTC的VEGF表达比无淋巴转移的更高。研究发现, 与那些核外ER β 局限化的生育年龄女性(18~45岁)PTC患者相比, 只有核内ER β 表达的女性患者体内的VEGF的表达明显较低, 而核内有较高ER α 表达的女性患者体内的VEGF表达也较高。核内ER β 可以通过直接抑制低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)与VEGF基因启动子的结合来减弱VEGF mRNA的低氧诱导效应和表达。总的来说, ER α 表达水平上升和ER β 表达水平下调在生育年龄女性PTC患者发病上扮演重

要角色。这为临床上对PTC的治疗和在预防措施中使用ER α 特异性拮抗剂和ER β 特异性激动剂提供了依据^[12]。另外, 值得一提的是, 有研究发现, ER α 在甲状腺癌中大量表达, 其信号途径可刺激ML-1细胞(滤泡状甲状腺癌细胞)分泌大量VEGF^[13]。这为临床上通过使用抑制VEGF的药物来增强针对肿瘤血管增生的抗雌激素治疗的疗效提供了新的依据。

2.1.2 E-钙黏蛋白、波形蛋白和MMP E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在癌细胞的转移过程中扮演重要角色。研究发现, 在培养细胞时, 单层BCPAP细胞的受伤区域在施予媒介的情况下愈合缓慢。在此受伤区域施予E2和ER α 激动剂丙基吡唑三醇(propylpyrazole-triol, PPT)时, 愈合加速。暴露于ER β 激动剂二芳基丙腈(diarylpropionitrile, DPN)时愈合减慢。与对照组相比, 施予雌激素和PPT促进癌细胞的转移和侵袭, 而施予雌激素和DPN抑制癌细胞的转移和侵袭。有意思的是, 有实验证明, 暴露于E2和PPT 24 h的BCPAP细胞的E-钙黏蛋白表达明显下调, 波形蛋白、MMP-9明显上调。钙黏蛋白的下调和波形蛋白的上调会促进肿瘤细胞的生长和转移, 上调的MMP-9则会通过激活ERK1/2通路来促进肿瘤的发生发展。暴露于E2和DPN 24 h的BCPAP细胞的E-钙黏蛋白表达明显上调, 波形蛋白、MMP-9则明显下调。另外, 雌激素可通过激活雌激素受体ER中的胞质膜相关雌激素受体GPR30来激活金属蛋白酶MMPs。这暗示了雌激素受体亚型可通过调节E-钙黏蛋白、波形蛋白和MMP-9来调节BCPAP细胞的转移和侵袭, 而两种亚型(ER α 和ER β)在调节BCPAP细胞的转移以及相关分子(E-钙黏蛋白, 波形蛋白和MMP-9)的表达中扮演不同角色^[1,10]。有研究发现, 在甲状腺肿瘤细胞中, ER α 可增强蛋白水解酶MMP-2和MMP-9的活性并促进其分泌, 继而加强肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭^[3]。二吡啶甲烷(3,3'-diindolylmethane, DIM)是十字花科蔬菜富含的一种物质, 可通过ER来调节E2-ER α 系统以及信号转导通路PARK和ERK的活性。实验发现, 添加DIM可抑制MMP-2和MMP-9的活性和分泌。此外, ER α 的敲除减弱了DIM对肿瘤迁移和侵袭力的抑制作用, 提示DIM的作用靶点可能与ER α 相关。综上, 雌激素受体增强甲状腺肿瘤增殖转移的作用与MMP-2和MMP-9有关, 而DIM可抑制这一作用, 提示十字花

科蔬菜有一定的抗甲状腺肿瘤作用, 为临床上预防和治疗甲状腺癌提供了新思路^[3]。

2.1.3 CyclinD1 在甲状腺癌中, 存在三种特殊的有丝分裂的途径: I激素受体[cAMP依赖的G蛋白(G protein S, Gs)腺苷环化酶蛋白激酶系统]、II激素受体(酪氨酸蛋白激酶途径)、III激素受体(Gq-磷脂酶C级联)。其中, ER加强了TC细胞的DNA合成和扩散, 其刺激的细胞生长与在细胞周期G₁/S的过渡调节中扮演重要角色的CyclinD1蛋白表达上升有关。在CyclinD1中存在一个雌激素反应调节域, ER可加强CyclinD1蛋白的表达。超表达的CyclinD1可诱导甲状腺肿瘤的发生发展。多篇报道证实, 超过90%侵袭性肿瘤的CyclinD1都存在超表达^[14]。

2.1.4 炎症诱导因子NF- κ B(nuclear factor- κ B) 早在1863年, Virchow就提出炎症与肿瘤之间存在流行病学关系^[14]。然而, 直到最近十年, 才有证据证实炎症微环境确实是所有肿瘤发生发展中重要的一部分^[14]。有研究证实, 促炎症调节因子的产生依赖与肿瘤相关的炎症细胞的存在^[14]。另有假说认为, 肿瘤的恶性进程或与某种先天免疫表型的激活有关^[14]。这种先天免疫表型与NF- κ B的激活以及非白细胞浸润炎症的相关分子表达相关。实验发现, 在PTC细胞中, 在无白细胞浸润的情况下, 低氧诱导因子基因-1 α (HIF-1 α)基因和NF- κ B的表达上调。这直接与促炎症基因RAGE、P2X嘌呤受体7基因(P2X purinoceptor 7 gene, P2X7R)、细胞色素c氧化酶亚基2(cytochrome c oxidase subunit 2 gene, COX2)基因、一氧化氮合成酶2(nitric oxide synthase 2 gene, NOS2)基因和MMP-9的表达上调有关。这些分子造成的炎症进程在甲状腺恶性肿瘤进程中发挥核心作用, 可导致恶性表型的产生。同时, NF- κ B还可诱导与肿瘤对化疗和放疗抵抗相关的抗凋亡基因的表达。还有证据证明, 低氧可促进NF- κ B的核易位, 而NF- κ B和HIF-1 α 之间存在关联和互补通路, 实际上, HIF-1 α 和NF- κ B可联合调节上千种基因的转录, 进而控制核心的细胞进程^[14]。这使得NF- κ B诱导的炎症反应得以与低氧关联起来。有趣的是, 实验证明, ER α 可作为辅调节因子或其他转录因子来促进NF- κ B的表达。另外, 实验证明, HIF-1 α 可以激活警戒素受体基因[比如RAGE、P2X7和类钟型受体基因(Toll-like receptors gene, TLRs)]的转录并上调甲状腺癌组织中的ER α , 而警戒素受体可极大地激活NF- κ B

和促炎症基因的表达^[14]。总的来说, ER α 可通过促进HIF-1 α 和NF- κ B的表达以及炎症反应的发生来促进甲状腺肿瘤的发生发展。如今, 很多抑制HIF-1 α 、NF- κ B其中一个或者同时抑制这两个转录因子的药物已被研发, 他们在控制肿瘤进展方面取得了令人满意的成果^[14]。

2.1.5 甲状腺癌中的低氧环境与ER α 肿瘤组织中生成的血管是一种弯曲渗漏的微血管, 可构成一种低氧微环境, 导致肿瘤组织坏死。这种坏死的微环境使得肿瘤细胞为了营养和氧供而侵袭周围正常组织, 最终导致肿瘤转移。另外, 低氧也能导致一连串与肿瘤细胞生理性适应相关的基因的激活, 使得肿瘤成为一种更具侵袭力的表型。其中, 一种重要的调节细胞内氧稳态的转录因子便是低氧诱导因子-1(HIF-1), 它是一种典型的压力敏感性因子家族的一员。HIF-1是一种异质二聚体, 由两种多肽组成, 包括HIF-1 α 和HIF-1 β 。研究发现, 低氧环境下, 甲状腺肿瘤细胞系的HIF-1 α 和NF- κ B核易位会增加, 增强VEGF的表达^[15]。有趣的是, 有实验证实, HIF-1 α 还在调节促炎症基因和蛋白的表达[比如诱导一氧化氮合成酶-2基因(induce-nitric oxide synthase-2 gene, i-NOS-2)、COX2、MMP-9等]上发挥重要作用。这暗示, 低氧环境促进了甲状腺癌的进程和扩散。ER α 可在甲状腺癌细胞中模拟低氧环境, 继而激活HIF-1 α 的表达。相对地, 低氧环境对甲状腺癌干细胞群具有选择性压力, 能反过来促进人类PTC细胞中ER α mRNA和蛋白的表达。ER α 和低氧环境均可提升甲状腺肿瘤细胞内磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)蛋白的表达和Akt在丝氨酸473上的磷酸化(这个残基的磷酸化可以提升Akt的活性)。激活PI3K/Akt促生存信号通路可使肿瘤细胞进入厌氧状态, 从而启动HIF-1信号通路。这说明, ER α 可通过PI3K/Akt来调节HIF-1 α , 从而模拟低氧环境, 继而影响甲状腺肿瘤的发生发展^[14]。总的来说, 由于肿瘤组织的快速生长和异常的血管灌注很容易在肿瘤组织中营造出低氧环境, 低氧环境或ER α 均可促进HIF-1 α 的核内聚集和激活, 继而激活VEGF, 使得肿瘤组织呈现更具侵袭力的表型。因此, 调节癌细胞所处环境的氧的张力和激素成分, 使用抗雌激素剂和抗低氧剂可作为治疗甲状腺癌的一种新的组合方法。

2.1.6 甲状腺癌中ER α 与自噬的关联 自噬是一

种主要存在于固体肿瘤中的促进肿瘤细胞生存的保护机制。自噬可功能性地抑制肿瘤的发展,但同时也促进了肿瘤细胞在低氧、低营养以及化疗药物作用和碘辐射等多种不利因素下的生存和生长。在正常细胞中,自噬活动少,而在一些肿瘤细胞中,即使在营养条件下仍存在着高水平的自噬活动。通过临床病例研究发现,ER α 可通过加强PTC细胞中的自噬活动来促进PTC细胞的生长,ER α 依赖的自噬活动与活性氧(reactive oxygen species, ROS), PI3K/Akt以及有丝分裂蛋白激酶的激酶/胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinases, MEK/ERK)信号途径有关。其中,ROS是需氧细胞在代谢过程中产生一系列活性氧簇,可促进自噬活动的激活。ROS的表达可被雌激素通过ER α 依赖的途径来增强。同时,实验证明,通过化学方法和基因方法抑制肿瘤细胞的自噬活动,能极大地抑制肿瘤细胞的生存^[16]。这可为治疗ER α 阳性的PTC提供新思路。

2.1.7 甲状腺癌中ER α 与Hsp27 热休克蛋白27(heat shock protein 27, Hsp27)是热休克蛋白家族中的一员,与细胞在压力条件下的生存有关。Hsp27基因的5'端启动子区域,包含一个特殊蛋白1(special protein 1, Sp1)和雌激素反应元件的半位点(half-site)。在甲状腺癌的研究中发现,雌激素通过ER α /Sp1上调Hsp27的表达,ER β 可抑制这一作用。Hsp27的上调可促进细胞增殖,通过与无活性酶原3相互作用抑制细胞凋亡。Hsp27可能成为临床上治疗甲状腺癌的新靶点^[17]。

2.2 ER α 介导基因转录的调控因素在甲状腺癌中的作用

2.2.1 miR-219-5p Micro-RNAs(miRNAs)是一类由9~23个核苷酸基构成的内源性非编码RNAs。miRNAs可通过与mRNAs的靶点3'端的非编码区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合,使得蛋白质得以表达,同时也可调节mRNAs的降解。最近,越来越多的证据证明,miRNAs在PTC的发展中发挥重要作用。其中,研究发现,低水平miR-219-5p的甲状腺肿瘤体积更大,淋巴转移的几率更高^[18]。而相反地,高水平miR-219-5p的表达可抑制肿瘤细胞的迁移,高表达的miR-219-5p明显加大了PTC细胞系中凋亡细胞比例,这些都暗示了miR-219-5p是PTC细胞增殖和转移的负调节因子。更有意思的是,miRNA核

染色质的免疫沉淀反应揭示了miR-219-5p在PTC中下调。同时,研究证实,miR-219-5p的表达在PTC细胞中受抑制^[18]。对于PTC患者来说,miR-219-5p的表达与患者的性别、肿瘤大小以及淋巴转移之间的差异存在统计学意义。更深一步的研究发现,ER α 是miR-219-5p在PTC的发生发展中发挥调控作用的直接靶点^[18]。miR-219-5p的表达与ER α 呈负相关。miR-219-5p可抑制ER α 激活其下游信号通路,包括促进肿瘤生长的P-38MAPK和P-ERK1通路。另有实验发现,超表达的ER α 可唤醒miR-219-5p的生长抑制作用^[18]。总的来说,miR-219-5p是一个可通过与ER α 结合来抑制ER α 的表达从而抑制PTC生长的负调节因子,促进其表达可增强对ER α 阳性甲状腺癌的治疗效果。

2.2.2 miR-1280 有实验发现,miR-1280的表达水平在甲状腺癌(thyroid cancer, TC)组织中明显低于正常甲状腺组织^[19]。同时,在TC细胞培养基中加入miR-1280抑制剂可明显增强其增殖和侵袭力。超表达的miR-1280可抑制滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid cancer, FTC)细胞的增殖和侵袭。miR-1280的潜在目标序列靶点是ER α 基因的3'-UTR,暗示其在ER α 介导的TC细胞的增殖和侵袭中扮演重要角色^[19]。miR-1280可通过抑制ERK1/2和CyclinD1的表达,从而抑制肿瘤的生长和转移^[19]。进一步实验证明,ER α 可减弱miR-1280对FTC细胞的增殖和侵袭力的抑制效果,而miR-1280可反过来抑制ER α 的表达,在敲除了miR-1280的TC细胞中ER α 的表达明显上升^[19]。这提示,miR-1280可通过抑制ER α 的表达来抑制甲状腺癌的生长,或可成为甲状腺癌治疗的新突破口。

2.2.3 IQGAP1 免疫印迹分析发现,IQ区三磷酸鸟苷酶激活蛋白1(IQ-domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1)在FTC细胞中过度表达。据报道,IQGAP1在乳腺癌中可与ER α 协同作用。IQGAP1和ER α 在甲状腺癌细胞中的关系还有待阐明。在E2(17 β -estradiol)条件下,在敲除了IQGAP1的FTC133细胞中,ER α 的转录活性明显下调,细胞的增殖、黏附和侵袭力也受到抑制。同时,实验发现,过度表达的IQGAP1可诱导ER α 的敲除从而抑制磷酸化ERK1/2的增强蛋白表达水平和细胞周期蛋白D1的表达水平。在甲状腺癌细胞中,联合免疫沉淀反应的结果暗示,IQGAP1可直接与FTC133细胞以及联

合转染的cos-7细胞的ER α 结合^[20]。总的来说,在甲状腺癌细胞中,IQGAP1可直接与ER α 相互作用形成信号整合分子,调节ER α 的转录活性以及甲状腺癌细胞的增殖力和侵袭力。

2.2.4 SRC-1、NcoR和HER2 类固醇受体辅激活子-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)和核辅阻遏物(nuclear corepressor, NcoR)是ER α 的辅调节因子。人类上皮生长因子受体2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)是一种酪氨酸激酶受体,在分化良好的甲状腺癌患者体内,其与SRC-1正相关,与NcoR负相关^[21]。在FTC细胞中发现,雌激素能促进辅激活子SRC-1蛋白和ER α 的靶基因*CyclinD1*的表达。统计数据表明,在甲状腺癌患者人群中,ER α 的表达与NcoR呈正相关,与SRC-1和HER2呈负相关。ER α 在正常甲状腺组织和分化良好的甲状腺肿瘤组织中高表达,而只有10%的未分化甲状腺肿瘤中ER α 为阳性。NcoR作为ER α 的辅抑制蛋白,在分化良好的甲状腺肿瘤中有非常明显的表达,并且与肿瘤高分化以及低的疾病复发率有明显的关联^[21]。在17%分化良好的甲状腺肿瘤中存在核受体共激活剂-1(nuclear receptor coactivator-1, NRC-1)和人表皮生长因子受体2(HER2)的表达,两者关系密切且与肿瘤的复发相关^[21]。这暗示了SRC-1与酪氨酸激酶HER2之间的相互作用激活了SRC-1在分化良好的甲状腺肿瘤中促进肿瘤生长的能力^[21]。在未分化的甲状腺肿瘤中,SRC-1和HER2与肿瘤的强侵袭力、被膜侵袭、低分化、高复发率、低无病生存期(由于疾病进展导致患者死亡的时间)相关^[21]。在87%的未分化的甲状腺肿瘤患者体内均发现SRC-1阳性,而几乎所有的未分化甲状腺肿瘤患者都有复发^[21]。梅耶曲线分析提示,SRC-1的高表达与生存期的减少显著相关,而NcoR的高表达与生存期的延长呈正相关。以上结果表明,SRC-1和NcoR可能在甲状腺肿瘤中扮演着相反的角色^[21]。总的来说,尽管SRC-1在未分化甲状腺肿瘤中的信号机制仍不明朗,但其与NcoR和HER2仍可作为这种罕见却致命的甲状腺癌治疗中的新靶点和新方向。

最新报道,在对203名(45名男性,158名女性)PTC患者的临床研究发现,只在其中52名(11名男性患者,41名女性患者)患者中发现存在ER α 表达^[22]。对整个样本研究发现,ER α 的表达与肿瘤大小明显相关(ER α 阳性 22.8 ± 11.8 mm vs ER α 阴性

15.1 ± 12.4 mm, $P=0.02$)。在女性亚组中,ER α 的表达与肿瘤大小的相关性不明显。有趣的是,ER α 的表达明显与疾病的缓解相关。在对192名患者进行随访发现,持久不愈和复发的甲状腺癌患者ER α 阳性表达为7.7%(3/39),与之相比,无瘤的甲状腺癌患者中ER α 阳性表达为32.7%(50/153)。上述随访结果提示,ER α 的高表达与PTC患者更大的肿瘤体积以及更佳临床预后相关,这与以前发表的研究报道提示ER α 在促进甲状腺癌发挥的作用有所不同^[22]。

2.3 ER β 在甲状腺癌中的研究

Ki-67是用于检测肿瘤生长的一种标志物,在增殖活动强烈的细胞中广泛表达。野生型P53蛋白是一种重要的肿瘤抑制物,其半衰期短。突变型P53蛋白则失去其抑制肿瘤的功能,其半衰期长。与良性甲状腺组织相比,突变型P53在PTC细胞组织中表达明显上升。研究发现,在甲状腺癌中,ER α 与Ki-67正相关,ER β_1 与突变型P53呈负相关。以上结果暗示,ER α 介导了PTC患者体内雌激素的促癌效应,而ER β_1 则具有抑癌效应。同时,PTC患者体内ER α 表达水平明显比结节性甲状腺肿大(nodular thyroid goiter, NTG)的患者高,而ER β_1 则相反^[12]。

研究表明,ER β 在滤泡性甲状腺腺瘤(follicular thyroid adenoma, FTA)中的表达明显高于FTC^[23]。通过临床数据分析发现,ER β 是比MIB-1/Ki-67更强的鉴别甲状腺肿瘤良恶性的指标。另外,低表达的ER β 与肿瘤的恶性表型和血管侵袭以及FTC的低生存率有关。ER β 区分FTC和FTA具有临床效用,还可用于评估FTC的预后。统计数据表明,所有因FTC死亡的病人,都是低ER β 分数的病人^[24]。这暗示了ER β 可作为一种术前工具,低ER β 的FTC患者需要接受更积极的治疗。然而还有研究发现,ER β_2 不仅与Ki-67的表达呈正相关,还与女性PTC患者晚期生育年龄以及低雌激素水平相关。此外,ER β_2 与VEGF正相关,ER β_2 还与男性PTC患者的低雌激素水平相关。有临床数据表明,ER β_2 与肿瘤大小和转移无关。ER β_2 与疾病进展有关,有淋巴转移的生育期PTC女患者体内ER β_2 的表达较低,这表明了ER β_2 的表达是甲状腺癌的不良预后因素,具有成为治疗PTC靶点的潜力^[25]。

另外,ER与PPAR- γ (peroxisome proliferation-activated receptor-gamma)之间存在相互作用。PPAR- γ 的活性可被过度表达的ER α 或ER β 抑制,抑

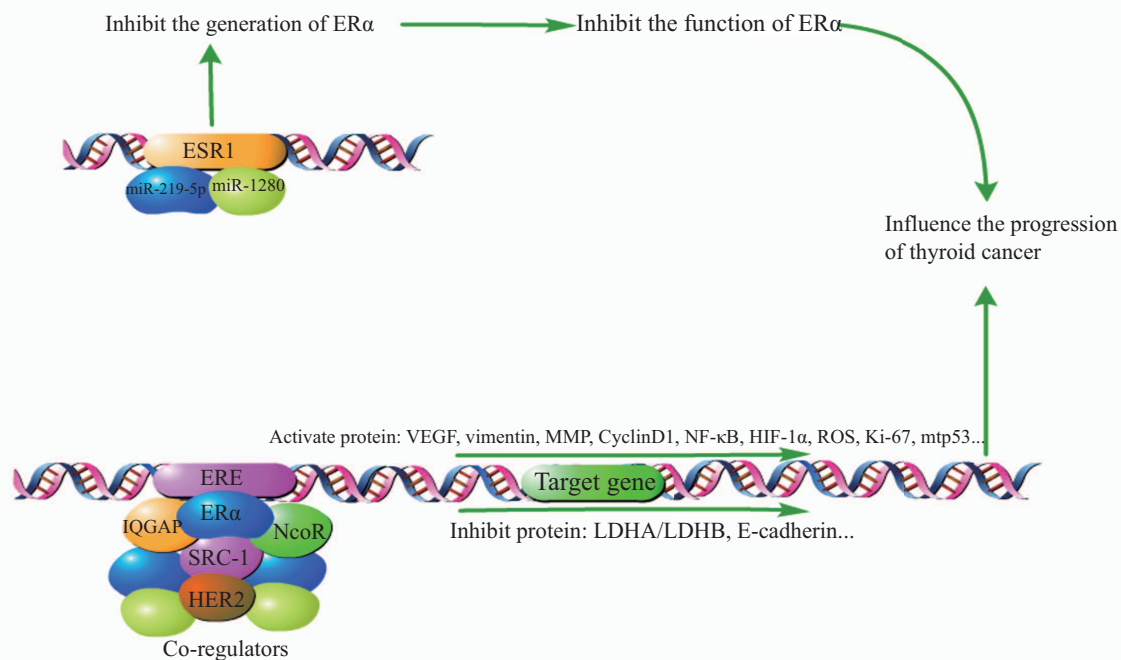


图1 ERα在甲状腺癌中的作用机制

Fig.1 Molecular mechanisms of ERα in thyroid cancer

制ERα或ERβ可提高PPAR-γ的表达。同时,研究发现,PPAR-γ的敲除可提升ER的表达和活性。其中,ERβ与PPAR-γ之间的相互作用可显著抑制甲状腺癌细胞的增殖和迁移,激活ERβ将聚集PPAR-γ并诱导肿瘤细胞凋亡,这一效应在PTC细胞中尤其明显。ERα的激活会抵消PPAR-γ对肿瘤细胞的抑制作用^[26]。总的来说,ERβ和PPAR-γ之间的交互作用增强了促凋亡分子(凋亡蛋白酶半胱天冬酶和凋亡诱导因子)的表达,从而显著抑制甲状腺癌细胞的增殖和转移,这可为甲状腺癌的治疗提供新思路。

3 结语与展望

雌激素受体(ER)通过与雌激素结合来诱导下游靶基因的转录,从而发挥其生物学功能。ERα辅调节因子分别通过促进或抑制ERα介导的基因转录在ERα相关肿瘤中发挥关键作用。本文综述了ERα及ERα介导的靶基因转录调控在甲状腺肿瘤的发生发展中发挥的作用。此外,ERα在甲状腺肿瘤中发挥的作用与低氧环境和自噬等关联(图1)。相应地,也有临床数据表明,ERα的表达与PTC患者更大的肿瘤体积以及更佳临床预后相关^[22]。另一方面,ERβ在甲状腺肿瘤的发生发展中也起到了不可忽视的作用。然而,雌激素受体在甲状腺肿瘤发生发展的分子生物学机制方面的研究还不是很深入和清楚。甲

状腺癌在女性中高发,目前呈显著上升趋势,虽然五年死亡率不高,仍给人们的生活带来很多不便,寻找新的治疗方法仍是亟待解决的问题。通过全基因组解析ERα调控的下游基因在甲状腺癌中的作用机制、研究ERα的新辅调节因子在甲状腺癌中通过调控ERα介导的基因转录发挥的生物学功能以及探索ERα的新辅调节因子参与调控ERα功能的分子机制都将有助于寻找甲状腺癌早期诊断和治疗方面的新靶点。

参考文献 (References)

- 1 Rajoria S, Suriano R, George AL, Shanmugam A, Jussim C, Shin EJ, *et al.* Estrogen activity as a preventive and therapeutic target in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2012; 66(2): 151-8.
- 2 Ahmed RA, Aboelnaga EM. Thyroid cancer in egypt: Histopathological criteria, correlation with survival and oestrogen receptor protein expression. *Pathol Oncol Res* 2015; 21(3): 793-802.
- 3 Rajoria S, Suriano R, George A, Shanmugam A, Schantz SP, Geliebter J, *et al.* Estrogen induced metastatic modulators MMP-2 and MMP-9 are targets of 3,3'-diindolylmethane in thyroid cancer. *PLoS One* 2011; 6(1): e158-79.
- 4 Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(5): T273-83.
- 5 Rebai M, Kallel I, Charfeddine S, Hamza F, Guermazi F, Rebai A. Association of polymorphisms in estrogen and thyroid hormone receptors with thyroid cancer risk. *J Recept Signal Transduct Res* 2009; 29(2): 113-8.

- 6 Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol* 2005; 19(8): 1951-9.
- 7 Li X, Huang J, Yi P, Bambara RA, Hilf R, Muyan M. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. *Mol Cell Biol* 2004; 24(17): 7681-94.
- 8 Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, *et al.* Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 153-5.
- 9 Zane M, Catalano V, Scavo E, Bonanno M, Rosa M, Todaro M, *et al.* Estrogens and stem cells in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5(1): 12-4.
- 10 Dong W, Zhang H, Li J, Guan H, He L, Wang Z, *et al.* Estrogen induces metastatic potential of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor alpha and beta. *Int J Endocrinol* 2013; doi: 10.1155/2013/941568.
- 11 Yi JW, Kim SJ, Kim JK, Seong CY, Yu HW, Chai YJ, *et al.* Upregulation of the ESR1 gene and ESR ratio (ESR1/ESR2) is associated with a worse prognosis in papillary thyroid carcinoma: the impact of the estrogen receptor α/β expression on clinical outcomes in papillary thyroid carcinoma patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 124(10): 1-9.
- 12 Huang Y, Dong W, Li J, Zhang H, Shan Z, Teng W. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- α and β in papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2014; doi: 10.1186/1471-2407-14-383.
- 13 Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, *et al.* Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(11): 1146-53.
- 14 Tafani M, De Santis E, Coppola L, Perrone GA, Carnevale I, Russo A, *et al.* Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression. *Biomed Pharmacother* 2014; 68(1): 1-5.
- 15 Rajoria S, Hanly E, Nicolini A, George AL, Geliebter J, Shin EJ, *et al.* Interlinking of hypoxia and estrogen in thyroid cancer progression. *Curr Med Chem* 2014; 21(11): 1351-60.
- 16 Fan D, Liu SY, van Hasselt CA, Vlantis AC, Ng EK, Zhang H, *et al.* Estrogen receptor alpha induces prosurvival autophagy in papillary thyroid cancer via stimulating reactive oxygen species and extracellular signal regulated kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): E561-71.
- 17 Mo XM, Li L, Zhu P, Dai YJ, Zhao TT, Liao LY, *et al.* Up-regulation of Hsp27 by ER α /Sp1 facilitates proliferation and confers resistance to apoptosis in human papillary thyroid cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 154(31): 71-87.
- 18 Huang C, Cai Z, Huang M, Mao C, Zhang Q, Lin Y, *et al.* miR-219-5p modulates cell growth of papillary thyroid carcinoma by targeting estrogen receptor alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): E204-13.
- 19 Meng D, ZL, Ma X, Fu L, Qin G. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor α . *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016; 62(3): 1-6.
- 20 Meng D, Wu W, Li Z, Qin G. IQGAP1 modulates the proliferation and invasion of thyroid cancer cells in response to estrogen. *Int J Mol Med* 2015; 36(2): 588-94.
- 21 Kavanagh DO, McIlroy M, Myers E, Bane F, Crotty TB, McDermott E, *et al.* The role of oestrogen receptor {alpha} in human thyroid cancer: Contributions from coregulatory proteins and the tyrosine kinase receptor HER2. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): 255-64.
- 22 Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical expression of estrogen receptor- α and progesterone receptor in patients with papillary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2016; 5(4): 224-30.
- 23 Dong W, Li J, Huang Y, Zhang H, Shan Z, Teng W. Differential expression patterns of estrogen receptor (ER)-b splice variants between papillary thyroid cancer and nodular thyroid goiter. *Med Sci Monit* 2012; 18(9): BR351-5.
- 24 Heikkilä A, Hagström J, Maenpää H, Louhimo J, Siirinen P, Heiskanen I, *et al.* Loss of estrogen receptor beta expression in follicular thyroid carcinoma predicts poor outcome. *Thyroid* 2013; 23(4): 456-65.
- 25 Wenwu, Dong WT, Jing Li, Hao Zhang, Yanhong Huang, Liang He, *et al.* Altered expression of estrogen receptor β 2 is associated with different biological markers and clinicopathological factors in papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(6): 7149-56.
- 26 Chu R, van Hasselt A, Vlantis AC, Ng EK, Liu SY, Fan MD, *et al.* The cross-talk between estrogen receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma in thyroid cancer. *Cancer* 2014; 120(1): 142-53.