

TSHR基因甲基化与PTC的关系研究

于波, 徐宁*, 孙玺媛, 樊伟业, 姚佳兴, 李松埔, 窦福林, 李扬

齐齐哈尔市第一医院甲状腺外科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2023年9月10日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月11日

摘要

甲状腺癌是头颈部较为常见的恶性肿瘤, 发病率在全球范围内呈上升趋势, 病理类型以甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)最为常见。促甲状腺激素受体(Thyroid Stimulating Hormone Receptor, TSHR)是甲状腺特异蛋白, 促甲状腺激素受体基因是PTC的抑癌基因, 其编码基因启动子高甲基化会引起TSHR功能异常, 从而影响甲状腺功能改变, 导致甲状腺疾病发生。研究表明, TSHR基因启动子高甲基化可能与PTC发病机制密切相关。现就TSHR编码基因甲基化在PTC中的研究予以综述。

关键词

促甲状腺激素受体, 甲状腺乳头状癌, 基因突变, 甲基化

Relationship between TSHR Gene Methylation and PTC

Bo Yu, Ning Xu*, Xiyuan Sun, Weiye Fan, Jiaying Yao, Songpu Li, Fuling Dou, Yang Li

Thyroid Surgery Department of Qiqihar First Hospital, Qiqihar Heilongjiang

Received: Sep. 10th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 11th, 2023

Abstract

Thyroid carcinoma is a common malignant tumor in head and neck, the incidence of which is on the rise in the world. The most common pathological type is papillary thyroid carcinoma (PTC). Thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) is a thyroid-specific protein, and the TSHR gene is a tumor suppressor gene of PTC. Hypermethylation of the promoter of its coding gene can cause abnormal function of TSHR, thus affecting the thyroid function changes, leading to thyroid disease. Studies have shown that TSHR gene promoter hypermethylation may be closely related to the pathogenesis of PTC. This article reviews the research on methylation of TSHR coding gene in PTC.

*通讯作者。

文章引用: 于波, 徐宁, 孙玺媛, 樊伟业, 姚佳兴, 李松埔, 窦福林, 李扬. TSHR 基因甲基化与 PTC 的关系研究[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(4): 150-154. DOI: 10.12677/wjcr.2023.134021

Keywords

Thyrotropin Receptor, Papillary Thyroid Carcinoma, Genemutation, Methylation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤的发生发展是一个多步骤、多阶段、多基因改变的复杂过程,随着分子生物学技术的进步发展,研究者们发现表观遗传学在肿瘤的发生发展中起着重要作用,越来越多的研究表明抑癌基因启动子区的甲基化与恶性肿瘤的发生相关[1] [2]。乳头状甲状腺癌(PTC)是甲状腺最常见的恶性肿瘤,占 80% [1],促甲状腺激素受体(TSHR)作为甲状腺激素作用的特异性受体,其启动子区的高甲基化与 PTC 的发生是否有关,对此国外的研究结果并不一致。本文通过查阅大量国内外文献,探讨分析 TSHR 基因启动子高甲基化与 PTC 的关系。

2. TSHR 基因的分布与功能

促甲状腺激素受体基因是甲状腺特异性基因,也是甲状腺癌的抑制基因,位于染色体 14q31,长约 60 kb,有 10 个外显子和 9 个内含子,该基因编码的蛋白质是一种膜蛋白,是甲状腺细胞代谢的主要调节因子,属 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptors GPCR)家族,由 764 个氨基酸残基组成,分为 α 和 β 亚基。TSHR 与其配体(Thyroid-Stimulating Hormone, TSH)结合,可刺激细胞生长、分化及甲状腺激素的合成。该基因的突变、缺失或其他因素造成其结构变化,均可引起其功能异常,导致其编码的蛋白质 TSHR 表达减少或缺失,使甲状腺功能异常,引起甲状腺疾病的发生[3]。研究发现 TSHR 在正常甲状腺组织和 PTC 组织均有表达,但其表达水平不同,在 PTC 组织中,TSHR 的表达与肿瘤病理分期、有无淋巴结转移及年龄有关,而与性别、肿瘤大小无关。TSHR 也与碘代谢相关,TSHR 的激活可上调钠碘泵的表达,促进甲状腺细胞或癌细胞对 I^{131} 摄取和利用,发挥对碘代谢功能的调节作用,TSHR 表达降低或丢失,导致碘吸收降低,最终导致 PTC 放射碘治疗失败,因此,TSHR 与甲状腺癌 I^{131} 治疗的疗效相关,研究还发现 TSHR 表达降低与甲状腺癌的恶性程度密切相关[4]。

3. TSHR 基因的甲基化

基因甲基化是一种表观遗传修饰,肿瘤中 DNA 甲基化异常表现为基因中散在的 CpG 位点甲基化普遍下降[5] [6]和区域性 CpG 岛高甲基化并存及细胞总的甲基化能力升高。DNA 高甲基化可引起染色体结构改变,不能与转录因子结合,导致基因失活。正常组织的肿瘤抑制基因不发生甲基化,当抑癌基因发生甲基化后,就不能正常转录、翻译合成抑癌蛋白及发挥抑癌作用,细胞就有可能发生单克隆增生形成肿瘤。目前人们已在多种肿瘤(乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肾癌、鼻咽癌等)的发生中证实抑癌;基因启动子区的甲基化与肿瘤的发生密切相关[7] [8]。研究证实,基因甲基化是肿瘤发生的一个重要早期事件,往往早于突变等基因组改变,因此 TSHR 基因甲基化有可能是人 PTC 发生发展的一个重要因素[9]。研究表明,TSHR 基因启动子甲基化常发生在甲状腺癌中,而在正常甲状腺和良性肿瘤中则处于未甲基化状态[10]。甲基化介导的 TSHR 基因表达与 BRAF/MEK/MAPK 通路有关,其可以改变 TSHR 甲基转移酶的表达。此外,BRAF 基因突变和 TSHR 基因沉默之间也有着密切联系[10]。

4. TSHR 基因甲基化与 PTC 的关系

4.1. TSHR 基因甲基化与 PTC 发生的关系

TSHR 基因作为 PTC 的抑癌基因,其甲基化的发生与 PTC 具有很强的相关性。DNA 甲基化下调基因表达的机制已达共识,在甲状腺癌[11]的发生发展中也发挥着重要作用。张晨等学者[12]对 8 篇有关 TSHR 甲基化与 PTC 的国内外文献进行了 Meta 分析,发现 342 例 PTC 组织样本中 TSHR 甲基化率为 48.8%,显著高于 241 例对照样本(同源癌旁组织和异源正常组织)的 15.8%,这说明 PTC 组织与正常组织相比较,其有更高的 TSHR 甲基化率。另有研究者[9] [13]荟萃分析共纳入 14 篇文献中的 914 个样本,其中 6 篇为英文,8 篇为中文,通过随机效应模型结果显示 PTC 组 TSHR 基因甲基化显著高于对照组,上述两组研究结论均与 Stephen *et al.* [14]的结论一致。此外,研究者对不同种族人群来源进行了亚群分析发现[15],亚洲人 TSHR 基因甲基化与 PTC 的相关性比白种人更明显。这在以往的研究中未见报道,这为分析 PTC 不同种族 TSHR 基因甲基化提供了线索。因此,我们结合上述研究结论分析发现 TSHR 基因的甲基化可能是 PTC 发生的危险因素之一,在 PTC 的发生发展中起着促进作用。对此,我们设想是否可以通过抑制 TSHR 基因的甲基化,重新激活该基因的表达来治疗 PTC [16],进一步推进靶向药物治疗的发展。但目前 TSHR 基因甲基化与 PTC 之间尚缺乏大样本量的临床病例相关性研究。

4.2. TSHR 基因甲基化与 PTC 治疗的关系

4.2.1. TSH 抑制治疗

TSH 抑制治疗已经成为 PTC 术后常规内分泌疗法,其理论依据主要是[17]:口服外源性甲状腺素可以通过反馈抑制作用使 TSH 降低进而减少与甲状腺癌细胞表面的 TSHR 受体结合达到抑制甲状腺组织及残余癌组织增殖的目的[18]。但此法需要患者长期维持在亚临床甲亢状态,可能会引起相应的副作用,而研究结果显示,只有 50.6%~86.7%的 PTC 细胞表达 TSHR,因此该治疗方法并不一定适用所有甲状腺癌患者,因此,治疗过程中要权衡利害关系。根据 TSH 抑制治疗的理论基础,有人推测 TSHR 的表达水平可能决定 TSH 抑制治疗的效果,TSHR 的表达与基因的结构有着十分紧密的联系[19]。研究表明 PTC 患者中,54.55% TSHR 基因发生甲基化,基因的甲基化将直接阻碍转录因子与启动子结合,从而使 TSHR 基因不能转录或转录水平降低,进一步导致 TSHR 表达减少或完全丧失[19]。因此,TSHR 基因甲基化有可能作为 PTC 术后患者 TSH 抑制治疗效果评价的指标,但仍需大量数据及实验证据来论证。

4.2.2. 碘 131 治疗

目前,放射性碘的治疗(I^{131})已成为甲状腺癌治疗的一种重要手段。碘 131 治疗 PTC 的理论依据与 TSHR-NIS 调控有关[20],钠碘转运体(NIS)是甲状腺滤泡细胞基膜上的一种糖蛋白,可被促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)激活。 I^{131} 已被证明对分化良好的甲状腺癌患者的生存有积极作用,但对于某些碘抵抗的甲状腺癌患者来说,并不完全有效。 I^{131} 治疗的有效性取决于 TSHR 的水平和生物学效应。同时,如何使癌组织恢复摄碘并提高放射性核素治疗的敏感性已成为一大研究热点,主要从三方面考虑:① 如何使癌组织 NIS 正确定位到细胞膜恢复摄碘;② 如何延长碘在癌组织中的滞留时间;③ 如何利用肿瘤特异性启动子来调控 NIS 的表达。

有研究发现[21] TSHR 启动子甲基化可影响甲状腺碘的代谢,导致甲状腺癌细胞丧失吸碘能力,使癌组织对放射性碘治疗不敏感。另外,有研究证明[22] TSHR 编码基因甲基化会导致 NIS mRNA 表达下降,最终促使细胞丧失摄碘功能,从而影响 I^{131} 治疗的效果。李君等[23]调查结果进一步证实了,PTC 中存在着 NIS 基因表达降低或“沉默”,可能是甲状腺癌变及导致 I^{131} 治疗效果的直接原因。TSHR 甲基化能否作为术后 I^{131} 治疗的指证之一还有待进一步研究。

5. 总结

综上所述, TSHR 基因甲基化可能与 PTC 发病机制有关, 此外, TSHR 基因可能参与 PTC 的发生、侵袭和转移过程, 其可成为 PTC 诊断、预后评估及治疗评价的潜在分子生物学指标。同时研究发现 NIS 和 TSHR 对甲状腺癌患者的诊断和恢复碘抵抗患者癌组织的摄碘功能从而提高治疗的敏感性具有重要意义, 虽然已经取得了一定的进展, 但由于局限性, 需要更大的样本量, 更详细的资料, 寻找更多分子治疗的有效靶点, 并与传统的治疗方式相结合, 提高甲状腺癌的治疗效果。

基金项目

黑龙江省自然科学基金项目(合同编号 LH2021H115)。

参考文献

- [1] Pan, X., Ji, P., Deng, X., Li, Z., *et al.* (2022) Genome-Wide Analysis of Methylation CpG Sites in Gene Promoters Identified Four Pairs of CpGs-mRNAs Associated with Lung Adenocarcinoma Prognosis. *Gene*, **810**, Article ID: 146054. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146054>
- [2] Hur, K., Cejas, P., Feliu, J., Goel, A., *et al.* (2014) Hypomethylation of Long Interspersed Nuclear Element-1 (LINE-1) Leads to Activation of Proto-Oncogenes in Human Colorectal Cancer Metastasis. *Gut*, **63**, 635-646. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304219>
- [3] 孙宇, 石铁锋, 于江涛, 石磊, 等. BRAFV600E 基因突变与甲状腺乳头状微癌预后影响因素的相关性[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(10): 1226-1231.
- [4] D'Agostino, M., Sponziello, M., Puppini, C., *et al.* (2014) Different Expression of TSH Receptor and NIS Genes in Thyroid Cancer: Role of Epigenetics. *Journal of Molecular Endocrinology*, **52**, 121-131. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0160>
- [5] Hattori, N., Liu, Y.Y. and Ushijima, T. (2023) DNA Methylation Analysis. In: Jenkins, B.J., Ed., *Inflammation and Cancer*, Methods in Molecular Biology, Vol. 2691, Springer, Berlin, 165-183. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3331-1_13
- [6] 李咏梅, 曹芳, 曹新, 等. 乳腺癌 RASSF1A 基因表达及启动子区甲基化研究[J]. 南京医科大学学报, 2006, 26(7): 496-500.
- [7] 李敏, 黄在菊, 董卫红, 等. 卵巢上皮性癌组织中 P16INK4A 基因表达缺陷的意义及其与甲基化的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(6): 408-412.
- [8] Xing, M., Usadel, H., Cohen, Y., *et al.* (2003) Methylation of the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Gene in Epithelial Thyroid Tumors—A Marker of Malignancy and a Cause of Gene Silencing. *Cancer Research*, **63**, 2316-2321.
- [9] Qu, M., Wan, S., Ren, B., Shen, H., *et al.* (2020) Association between TSHR Gene Methylation and Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Endocrine*, **69**, 508-515. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02284-7>
- [10] Khan, M.S., Pandith, A.A., Masoodi, S.R., Mudassar, S., *et al.* (2014) Epigenetic Silencing of TSHR Gene in Thyroid Cancer Patients in Relation to Their BRAF V600E Mutation. *Status Endocrine*, **47**, 449-455. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0319-6>
- [11] Shen, C.T., Qiu, Z.L., Song, H.J., *et al.* (2016) miRNA-106a Directly Targeting RARB Associates with the Expression of Na(+)/I(-) Symporter in Thyroid Cancer by Regulating MAPK Signaling Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0377-0>
- [12] 张晨, 霍倩, 李萃珍, 等. 促甲状腺激素受体基因甲基化与甲状腺乳头状关联的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(28): 3371-3375.
- [13] Su, X., Lin, L.W., Weng, J.L., Chen, S.W., Yang, X.H., *et al.* (2019) TSHR rs2288496 Associated with Thyroid Hormone and Predict the Occurrence of Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Cancer. *Cancer Biomarkers*, **26**, 461-470. <https://doi.org/10.3233/CBM-190630>
- [14] Stephen, J.K., Chen, K.M., Merritt, J., Chitale, D., Divine, G. and Worsham, M.J. (2018) Methylation Markers Differentiate Thyroid Cancer from Benign Nodules. *Journal of Endocrinological Investigation*, **41**, 163-170. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0702-2>
- [15] Klimaitė, R., Kazokaitė, M., Kondrotienė, A., *et al.* (2022) The Role of TSHR, PTEN and RASSF1A Promoters' Methylation Status for Non-Invasive Detection of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article

4917. <https://doi.org/10.3390/jcm11164917>
- [16] Kim, W.G., Zhu, X., Kim, D.W., Zhang, L., Kebebew, E. and Cheng, S.Y. (2013) Reactivation of the Silenced Thyroid Hormone Receptor Beta Gene Expression Delays Thyroid Tumor Progression. *Endocrinology*, **154**, 25-35. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1728>
- [17] Fuhrer, D., Brix, K. and Biebermann, H. (2015) Understanding the Healthy Thyroid State in 2015. *European Thyroid Journal*, **4**, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000431318>
- [18] Jason, A., Fan, C.Y., Zou, C.L., *et al.* (2007) Methylation Status of Gene in Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **133**, 1006-1011. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.10.1006>
- [19] Brabant, G. (2008) Thyrotropin Suppressive Therapy in Thyroid Carcinoma: What Are the Targets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 1167-1169. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2228>
- [20] Smith, J.A., Fan, C.Y., Zou, C., *et al.* (2007) Methylation Status of Genes in Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology*, **133**, 1006-1011. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.10.1006>
- [21] Khatami, F., Larijani, B., Heshmat, R., Tavangar, S.M., *et al.* (2020) Hypermethylated RASSF1 and SLC5A8 Promoters alongside *BRAF*^{V600E} Mutation as Biomarkers for Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 6954-6968. <https://doi.org/10.1002/jcp.29591>
- [22] Handkiewicz-Junak, D., Czarniecka, A. and Jarzab, B. (2010) Molecular Prognostic Markers in Papillary and Follicular Thyroid Cancer: Current Status and Future Directions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **322**, 8-28. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.01.007>
- [23] 李君, 严丽萍, 滕晓东. 甲状腺转录因子在甲状腺良恶性病变中的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(1): 19-20.