

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.005

乙酰化修饰在甲状腺癌发生发展中的作用及其潜在的临床应用价值

梁楠, 敖倩, 孙辉(吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科, 吉林省外科转化医学重点实验室, 吉林省甲状腺疾病防治工程实验室, 吉林 长春 130000)



孙辉 医学博士、教授、主任医师、博士生导师, 国务院政府特殊津贴专家。现任吉林大学中日联谊医院甲状腺外科主任、北湖院区甲状腺乳腺外科主任, 学科带头人。兼任中国医师协会、中国研究型医院学会、中国抗癌协会甲状腺专业委员会副主任委员, 吉林省医师协会甲状腺疾病专业委员会主任委员等。承担省部级科研课题50余项。发表论文300余篇, 主编出版专著、教材10余部, 参与制定31部并执笔6部临床指南及专家共识。获国家专利授权6项, 获吉林省部级科学技术/自然成果奖项10余项, 吉林大学医疗和教学成果奖各4项。荣获全国先进工作者、全国三八红旗手、中国医师奖、吉林省特级劳动模范、吉林省百名优秀科技工作者、吉林省“我最喜欢的健康卫士”、长春市特等劳动模范、长春市“巾帼十杰”、吉林大学唐敖庆英才教授、吉林大学白求恩名医、吉林大学白求恩名师等荣誉。



梁楠 医学博士、副教授、博士研究生导师, 吉林大学学报(医学版)青年编委, 吉林省实验动物学会委员。主持国家自然科学基金青年基金1项、中国博士后基金项目1项、省部级科研课题10项。主要从事甲状腺疾病的基础与临床转化研究, 一方面, 基于本中心真实世界的数据和公开数据库研究甲状腺癌的流行病学及发病与预后特征; 另一方面, 基于蛋白质组学、蛋白质翻译后修饰组学等多组学数据, 对甲状腺癌疾病表达谱进行系统的生物信息学分析和功能验证。致力于从多维度阐明甲状腺癌发生发展的分子机制, 并寻找潜在的诊断或预后标志物。以第一作者或通信作者身份在国际知名期刊发表SCI论文20余篇。所撰写论文荣获2018年度吉林省优秀博士学位论文; 被评为2020年吉林大学励新优秀青年教师、吉林大学中日联谊医院“仁心人才”等荣誉称号。

[摘要] 甲状腺癌是内分泌系统中最为常见的恶性肿瘤, 近年来其发病率呈现出显著的上升趋势。乙酰化修饰作为一种重要的蛋白质翻译后修饰, 参与调控各个类型甲状腺癌相关基因的转录表达、细胞周期进程及侵袭能力。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂在甲状腺癌治疗中显示出潜在的应用前景。本文通过调研近年来相关文献, 系统回顾了乙酰化修饰在参与甲状腺癌发生发展过程中的生物学功能及其调控机制, 进一步探讨HDAC抑制剂在临床治疗中的应用前景, 为甲状腺癌的靶向治疗提供坚实的理论依据和提出可行的治疗策略。

[关键词] 甲状腺癌; 乙酰化修饰; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 靶向治疗

[中图分类号] R736.1; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0030-08

Role of acetylation modification in the occurrence and development of thyroid cancer and its potential clinical application value

LIANG Nan, AO Qian, SUN Hui (Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine, Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Control, Changchun 130000, Jilin, China)

[Abstract] Thyroid cancer is the most prevalent malignant tumor of the endocrine system, and its incidence has shown a significant upward trend in recent years. Acetylation, an important post-translational protein modification, is involved in regulating gene transcription, cell cycle progression, and invasion ability in various types of thyroid cancers. Additionally, histone deacetylase (HDAC) inhibitors have shown potential in the treatment of thyroid cancer. This article systematically reviews the biological functions and

[基金项目] 吉林省自然科学基金(No. YDZJ202201ZYTS112)

[作者简介] 梁楠(1987—), 女, 博士, 副教授, 博士生导师, 主要从事甲状腺癌的临床转化研究。E-mail: liangnan2006@jlu.edu.cn

[通信作者] 孙辉, E-mail: s_h@jlu.edu.cn

regulatory mechanisms of acetylation in the development and progression of thyroid cancer based on recent literature. Furthermore, it discusses the clinical application prospects of HDAC inhibitors, providing a solid theoretical basis and feasible therapeutic strategies for targeted therapy of thyroid cancer.

[Key words] thyroid cancer; acetylation modification; histone deacetylase (HDAC) inhibitor; targeted therapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(1): 30-37. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.005]

据2022年中国国家癌症中心统计,甲状腺癌的发病率居恶性肿瘤发病谱系的第三位,严重危害人民的健康^[1]。依据肿瘤起源及分化差异,甲状腺癌分为多种类型:甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌、甲状腺低分化癌和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)等。不同病理类型的甲状腺癌在发病机制、生物学行为、组织学形态、临床表现、治疗策略及预后评估等方面均有显著差异^[2]。由于某些甲状腺癌亚型的高侵袭性和对常规放疗、化疗的相对不敏感性,患者即使接受综合治疗,仍面临较高的复发率和死亡风险^[3-4]。近年来,对多种驱动基因突变的研究为靶向治疗提供了新方向^[5-8],但是尚未形成成熟的治疗体系,仍是临床应用难点^[9]。因此,深入探索甲状腺癌的分子机制、发现新的生物标志物和治疗靶点,成为亟需解决的科学问题。本文对乙酰化修饰在甲状腺癌领域的研究进展进行综述,以期为未来的临床应用提供指导和参考。

1 乙酰化修饰的主要调控因子

乙酰化修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰,1964年由ALLFREY等^[10]首次在*Proc Natl Acad Sci U S A*杂志上报道,标志着蛋白质翻译后修饰研究领域的里程碑式进展。组蛋白和非组蛋白乙酰化是重要的乙酰化修饰形式,由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同调节,不仅涉及细胞染色体结构和核内转录调控因子的激活状态,还广泛参与调控细胞周期、酶活性、亚细胞定位等多个层面^[11-14]。随着质谱技术的发展,越来越多的研究^[15-18]揭示,乙酰化修饰在多种类型肿瘤的发生发展过程中展现出促癌或抑癌的双重作用。其中,在调控甲状腺癌相关基因的转录、细胞周期和侵袭能力等方面也产生重要影响,但仍存在一定的局限性,特别是关于HAT与HDAC如何精准识别并作用于特定靶蛋白的作用机制,尚需进一步深入研究与探讨。

1.1 HAT

HAT的核心功能在于,以乙酰辅酶A作为辅因子,在赖氨酸的 ϵ 氨基中添加一个乙酰基,中和赖氨酸上的正电荷,使靶蛋白整体的正电荷减少,进而减弱靶蛋白

与DNA的相互作用,增加基因的可及性^[14]。到目前为止,在人类基因组中已发现大约30种HAT,主要依据其亚细胞定位分为A、B两型,其中A型又根据其催化结构域的特异性进一步细分为5个家族,包括一般控制非抑制蛋白5(GCN5)相关N-乙酰转移酶[general control non-repressible 5(GCN5)-related N-acetyltransferase, GNAT]、MYST(根据家族成员MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2和Tip60命名)、cAMP反应元件结合蛋白(CREB)结合蛋白[cAMP-response element-binding protein (CREB)-binding protein, CBP]/p300、TATA框结合蛋白相关因子1(TATA-box binding protein associated factor 1, TAF1)和转录因子IIIC的90 kDa亚基[transcription factor IIIC (TFIIIC) 90-kDa subunit, TFIIIC90]家族。A型HAT仅存在于细胞核内,催化组蛋白发生乙酰化修饰,参与染色质及转录调控;亦能作用于非组蛋白的乙酰化过程,与基因转录调控机制密切相关。B型HAT定位于细胞质中,主要修饰细胞质中组蛋白乙酰化,有利于其转运到细胞核中参与染色质的复制,而与基因的转录无关^[19-20]。

1.2 HDAC

HDAC发挥着与HAT相反的生物学作用,能够对组蛋白或非组蛋白进行去乙酰化修饰(表1)。HDAC可催化靶蛋白脱去乙酰基,促使带正电荷的靶蛋白与带负电荷的DNA紧密结合,从而使染色质呈致密结构,不利于其与转录因子结合,可抑制基因转录。目前,基于与酵母HDAC结构的同源性,将已知的18种HDAC分为两个家族:一是由 Zn^{2+} 介导的I类(HDAC1、2、3和8)、II类(HDAC4、5、6、7、9和10)和IV类(HDAC11)HDAC,又称为 Zn^{2+} 依赖性酶;二是由 NAD^+ 介导的III类HDAC[沉默信息调节因子1~7(silence information regulator 1~7, SIRT1~7)]^[21-22]。

2 乙酰化修饰在不同病理类型甲状腺癌中的作用机制

2.1 乙酰化修饰在PTC中的作用机制

PTC是甲状腺恶性肿瘤中最常见的类型,约占所有甲状腺癌病例的85%~90%,总体上预后较好。然而,PTC的某些亚型具有较高的远处转移和复发风险^[23-25]。因此,深入探究乙酰化修饰在PTC致癌机制及其发展过程中的分子基础,不仅可能推动靶向治

疗在PTC中的应用,还可能显著改善PTC患者的预后。

2.1.1 非组蛋白乙酰化修饰在PTC中的作用机制

HDAC2与SIRT1作为两种关键的HDAC,在非组蛋白乙酰化修饰对PTC的调控机制中发挥着至关重要的作用。具体而言,HDAC2负向调控ACAP3(ArfGAP with coiled-coil,ankyrin repeat and PH domains 3),抑制PTC细胞的增殖和转移并促进凋亡。而且,HDAC2过表达不仅促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,同时还抑制促凋亡蛋白BAX的表达。更重要的是,HDAC2过表达逆转了

过表达ACAP3在PTC细胞中的肿瘤抑制作用,进一步证实了HDAC2下调并抑制ACAP3转录表达^[26]。遗憾的是,尽管文献中没有明确表明HDAC2可能通过对ACAP3的去乙酰化修饰而参与PTC的进展,但两者之间是否存在因去乙酰化修饰而产生的作用,还需要进一步的科学验证。SIRT1通过与TSPYL2相互作用,抑制其对AKT的去乙酰化作用,导致AKT乙酰化水平升高。由于AKT的磷酸化受其乙酰化的负向调控,AKT的转录激活受到抑制,进而减少了AKT/PI3K信号通路的活性^[27]。这一机制有效抑制了PTC细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

表1 HDAC的分类与作用

分 类	辅因子	主要功能	成 员	亚细胞定位	主要表达组织
I 类	Zn ²⁺	调控基因表达和细胞周期	HDAC1	细胞核	各种组织
			HDAC2	细胞核	各种组织
			HDAC3	细胞核和细胞质	各种组织
			HDAC8	细胞核	各种组织
II a类	Zn ²⁺	调控转录,参与细胞分化和神经发育过程	HDAC4	细胞核和细胞质	心、脑、骨骼肌
			HDAC5	细胞核和细胞质	心、脑、骨骼肌
			HDAC7	细胞核和细胞质	心、胎盘、肺、骨骼肌、胸腺、胰
			HDAC9	细胞核和细胞质	骨骼肌、脑
II b类	Zn ²⁺		HDAC6	细胞核	心、脑、骨骼肌
			HDAC10	细胞质	脾、肝、肾
III类	NAD ⁺	参与细胞能量代谢、应激和衰老过程	SIRT1	细胞核	肝、脑、胃、肾、心、白色脂肪组织
			SIRT2	细胞质	腺、肌肉、肝、脂肪组织、脑、睾丸、肾
			SIRT3	线粒体	肾、心、脑、肝、睾丸
			SIRT4	线粒体	胰、心、肌肉、肾、脾、睾丸、肝、卵巢
			SIRT5	线粒体	心、脑、肝、睾丸、肾、骨骼肌
			SIRT6	细胞核	胰、免疫系统、脑、心、肺
			SIRT7	细胞核	脑、心
IV类	Zn ²⁺	免疫系统、肝功能中起作用	HDAC11	细胞核	心、脑、肾、骨骼肌、睾丸

2.1.2 组蛋白乙酰化修饰在PTC中的作用机制

乙酰化修饰在核受体亚家族4A组成员1(nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, NR4A1)在PTC的调控机制中起重要作用。研究^[28-29]发现, NR4A1在PTC中显著上调,通过与转录因子淋巴细胞增强结合因子1(lymphoid enhancer-binding factor 1, LEF-1)启动子结合,协同作用于H3K27位点的乙酰化和DNA去甲基化,促进LEF-1的转录激活,从而影响细胞增殖和肿瘤生长相关的下游基因表达,推动PTC的发生发展。然而, CAMACHO等^[30]研究指出,锂作为一种甲状腺滤泡状癌辅助治疗的手段,其机制之一可能在于锂能够通过上调NR4A1的表达水平,有效抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。

组蛋白去乙酰化酶SIRT7与SIRT6在组蛋白乙酰化修饰对PTC调控机制中扮演着重要角色。具体

而言, SIRT7与PTC细胞的增殖、迁移和侵袭密切相关^[31]。SIRT7能够特异性地与SIRT1的内源性抑制剂乳腺癌缺失蛋白1(deleted in breast cancer 1, DBC1)^[32]启动子结合,通过在H3K18位点的去乙酰化作用,抑制DBC1的转录活性,从而导致SIRT1与AKT或p70S6K1之间的相互作用增强,进而促进了AKT和p70S6K1的去乙酰化水平,通过负向调控磷酸化状态,激活其生物学功能而促进PTC恶性生物学行为。基于此推断, SIRT7可能通过促进AKT/PI3K和mTOR下游信号通路的激活,进一步促进PTC的发生与发展。SIRT6介导的乙酰化修饰在调节PTC细胞代谢和自噬中起关键作用^[33]。SIRT6通过下调组蛋白H3K56的乙酰化水平,有效抑制活性氧的负调节因子表达,导致活性氧生成量增加,进而触发内质网应激反应,最终诱导自噬。此外,当SIRT6过度表达时,它能够通过自噬介导的葡萄糖转运蛋白1降解,抑制癌细胞的

Warburg效应^[34]。这一发现为PTC的代谢重编程提供了新的视角。值得注意的是,有机氯农药可能通过抑制H3K9和H4K16的乙酰化水平,增强PTC的侵袭性和扩散能力,从而促进肿瘤的发展^[35]。

总之,乙酰化修饰作为一种前沿的生物分子调控手段,不仅有望成为探索PTC治疗新策略的关键切入点,还可能为临床靶向治疗领域开辟一条崭新道路,从而为PTC患者带来更为精准且有效的治疗方案。

2.2 乙酰化修饰在ATC中的作用机制

与PTC形成鲜明的对比,ATC是一种极为罕见且恶性程度极高的甲状腺癌,其标志性特征为显著的细胞去分化、高度异型性和侵袭性^[36]。超过70%的ATC患者伴有甲状腺外侵犯和淋巴结转移,高达40%的患者伴有远处转移。尽管ATC的发病率在甲状腺癌中仅占1.5%,但它却是导致甲状腺癌死亡的主要原因(约占甲状腺癌病死人数的40%),患者中位总生存期通常为4.8个月^[37-38]。尤为棘手的是,ATC不表达促甲状腺激素受体,因此患者对促甲状腺激素抑制治疗表现出耐药性。此外,钠碘同向转运体蛋白(sodium/iodide symporter, NIS)的缺失也会导致其放射性碘难治性^[39],进一步加剧了ATC的治疗难度,使得目前化疗和放疗等常规治疗手段在ATC中的疗效有限,因此患者的生存率较低^[40-41]。

2.2.1 非组蛋白乙酰化修饰在ATC中的作用机制

乙酰化修饰在血液学和神经学表达1(hematopoietic and neurologic expressed 1, HN1)蛋白促进ATC发生发展中起关键作用。PAN等^[42]研究显示,HN1在ATC患者中显著上调,并且与不良预后密切相关。HN1通过与微管解聚蛋白1(stathmin 1, STMN1)相互作用,抑制STMN1泛素化与降解过程,进而上调STMN1的表达,进一步通过负向调控 α -微管蛋白Lys40位点的乙酰化状态,削弱了微管稳定性,促进上皮间质转化,最终驱动ATC的侵袭性行为。HN1的敲低不仅抑制体外ATC细胞的增殖、迁移和侵袭,而且显著减缓了荷瘤小鼠模型体内肿瘤的生长进程。

2.2.2 组蛋白乙酰化修饰在ATC中的作用机制

RATHOD等^[43]的研究进一步深化了人们对乙酰化修饰在ATC中作用的理解,该研究团队发现,HN1在ATC去分化过程中对调节甲状腺分化基因染色质可及性方面发挥着关键作用。HN1通过募集HDAC2抑制了染色质转录调控网络中的重要调控因子CTCF(CCCTC-binding factor)^[44]启动子区域H3K27的乙酰化水平,从而阻断CTCF的转录活性,这一过程促进ATC细胞的去分化并增强其干细胞特性。进一步研究发现,CTCF过表达可显著逆转上述去分化状态,提示HN1乙酰化水平在ATC去分化过程中的重要性。

赖氨酸乙酰转移酶5(lysine acetyltransferase 5, KAT5)在ATC细胞中的表达显著增高,通过促进组蛋白H3K27位点的乙酰化修饰有效募集转录因子,从而上调细胞分裂驱动蛋白家族成员11(kinesin family member 11, KIF11)^[45]的表达。鉴于先前研究^[46]已证实,KIF11具有激活AKT信号通路中自噬相关蛋白表达的能力,研究团队^[47]推测KAT5可能通过介导AKT信号通路的活性实现对自噬过程的抑制作用,从而促进ATC的发生与发展。因此,KAT5不仅通过复杂的信号网络影响ATC细胞的生物学特性,还是潜在的治疗靶点。

当前,ATC治疗面临着诸多严峻挑战。因此,深入探索ATC的分子机制并据此构建和优化治疗策略至关重要。乙酰化修饰在ATC细胞去分化过程中可能起到关键作用,有助于探索能够靶向去分化过程或诱导未分化细胞向分化状态转化的策略,为临床靶向治疗提供了新思路。

3 HDAC抑制剂在甲状腺癌治疗中的潜在价值

乙酰化修饰在甲状腺癌表观遗传学调控机制中起着关键作用。其中,HDAC作为关键调节因子发挥促癌作用。鉴于此,目前已成功研发了多种HDAC抑制剂,间接提高了靶蛋白的乙酰化水平,有效干扰肿瘤血管生成、阻滞细胞周期进程、增强免疫反应、抑制DNA修复和诱导细胞凋亡等生物学过程^[48-49],从而发挥抗肿瘤效应。因此,HDAC抑制剂正逐渐成为一类具有潜力的新型抗肿瘤药物。

3.1 已上市的HDAC抑制剂

目前,已有多种HDAC抑制剂成功上市,包括帕比司他(panobinostat)、伏立诺他(vorinostat)、贝利司他(belinostat)、罗米地辛、恩替诺特和西达本胺等,在肿瘤靶向治疗中展现了其独特的治疗潜力。然而,在甲状腺癌治疗领域中,HDAC抑制剂的研究仍处于探索阶段,尚未获得监管机构的批准上市。

3.1.1 帕比司他

帕比司他于2015年2月正式获得美国FDA批准上市,与硼替佐米及地塞米松联合应用,用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤,主要靶向I、II、IV类HDAC。帕比司他与MAPK抑制剂达拉非尼或司美替尼的联合使用可增强其诱导BRAF V600E基因突变的PTC细胞再分化的效能,通过进一步提高NIS启动子处的组蛋白乙酰化水平,诱导NIS表达上调,增强放射性碘摄取和毒性,可能造福于放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者^[50]。此外,帕比司他在甲状腺鳞状细胞癌(高度恶性的甲状腺鳞状细胞癌也归为ATC范畴)治疗中有一定的潜力^[51],可通过上调组蛋白H3K9、H3K56和H4K16乙酰化水平,触发细胞周期停滞

和凋亡相关蛋白的表达发挥抑癌作用。再者,通过CRISPR/Cas9技术双敲除HDAC1和HDAC2基因后,观察到组蛋白H3和H4乙酰化水平的提升,进而显著激活肿瘤细胞凋亡。这项研究为帕比司他作为晚期甲状腺鳞状细胞癌患者潜在的临床治疗手段提供了有力的实验依据。

3.1.2 伏立诺他

鉴于伏立诺他对难治性T细胞淋巴瘤显著的治疗效果,于2006年10月6日成为首个美国FDA获批上市的HDAC抑制剂,主要作用于I、II类HDAC。氯喹通过延长NIS在细胞膜上的停留时间,从而增加其与碘结合的机会。伏立诺他与氯喹联合使用时,能够增强NIS的表达,显著提高甲状腺对放射性核素的摄取能力^[52]。此联合疗法为改善放射性碘难治型甲状腺癌患者的预后提供了新的临床转化潜力。

3.1.3 贝林司他

贝林司他于2014年7月3日获得美国FDA批准上市,用于治疗外周T细胞淋巴瘤,主要作用于I、IIb类HDAC。在免疫缺陷小鼠模型中,贝林司他可显著抑制PTC细胞移植瘤的生长。值得注意的是,贝林司他与酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼或达沙替尼联合使用时,能够协同抑制PTC和ATC细胞增殖^[53],这为开发新的联合疗法提供了理论依据,有望改善甲状腺癌患者的治疗效果。

3.2 研究阶段的HDAC抑制剂

随着HDAC抑制剂研究领域的不断深入和拓展,一系列新型HDAC抑制剂正逐步成为科学研究的热点,在肿瘤治疗领域展现出巨大的发展潜力与广阔前景。

3.2.1 丙戊酸

丙戊酸是一种抗癫痫药物,具有HDAC抑制剂特性,其核心作用在于有效抑制HDAC1和HDAC2的酶活性。基于丙戊酸通过组蛋白乙酰化修饰增强ATC细胞对多柔比星的敏感性这一理论基础,HEGEDŰS等^[54]通过构建一个新的ATC细胞PF49,深入探究了丙戊酸的多重作用机制。研究揭示,丙戊酸不仅能诱导ATC细胞周期阻滞,还能显著上调ATC细胞表面PD-L1的表达水平。尤为重要的是,当丙戊酸与化疗药物(如紫杉醇和顺铂)联合应用时,PD-L1的表达被进一步上调,从而提高了ATC细胞对免疫治疗的敏感性,为甲状腺癌的综合治疗提供了新策略。

3.2.2 CUDC-101

CUDC-101作为一种同时抑制HDAC和表皮生长因子受体的双重抑制剂,在ATC中显示出显著的抗肿瘤潜力。CUDC-101能够通过抑制组蛋白去乙酰化和MAPK信号通路,精准调节与ATC相关的细胞周期调控蛋白和凋亡相关蛋白的表达水平,从而抑制ATC细胞

的增殖能力,并且有效阻断其侵袭与转移过程,延长了小鼠的生存期^[55]。

3.2.3 AB3(artemisinin-based hybrid 3)

在甲状腺髓样癌中,AB3作为一种创新的选择性HDAC抑制剂,通过抑制HDAC1、HDAC2和HDAC3的表达,进而特异性地诱导Notch3表达上调,从而激活Notch信号通路^[56]。这一系列细胞内级联反应使甲状腺髓样癌细胞发生程序性死亡,导致神经内分泌肿瘤标志物呈现剂量依赖性的减少趋势。

3.2.4 Tubacin

Tubacin是HDAC6特异性抑制剂,通过靶向抑制HDAC6的酶活性,从而抑制Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, RUNX2)基因P2启动子附近多个增强子的H3K27位点的乙酰化水平,显著抑制RUNX2的表达^[57]。值得注意的是,TPC1细胞在该研究中展现出对Tubacin的高度敏感性,即使在最低剂量下,也表现出显著的抑制效果。

综上所述,HDAC抑制剂在甲状腺癌治疗领域展现出广阔的应用前景和巨大的治疗潜力。随着对HDAC抑制剂作用机制的深入理解,以及目前临床试验的稳步推进,HDAC抑制剂有望成为一项重要突破,使甲状腺癌的治疗策略更加多元化与精准化,为患者带来更为有效、安全且针对性强的治疗选择。

4 结 语

目前,甲状腺癌的相关机制研究已不再局限于基因表达层面,而是将视野拓宽至蛋白质翻译后修饰领域,深入探索乙酰化修饰在甲状腺癌发生、诊断和治疗中的作用。由此,HDAC抑制剂已成为基础与临床应用的研究热点。虽已取得诸多进展,但是乙酰化修饰在甲状腺癌中的具体机制,特别是对于难治性甲状腺癌亚型去分化过程,仍然存在许多未解之谜。基于此,HDAC抑制剂的相关抗肿瘤机制亦未完全明晰,仍有许多问题亟待解决,这标志着该领域拥有一定的探索空间与科研潜力。未来若能聚焦于特定靶蛋白乙酰化位点的精准干预,深入研发与乙酰化修饰相关的生物标志物,将有助于提升早期筛查效率,精确评估疾病的恶性程度和患者的预后,推动靶向治疗的精准实施。或许,针对这些靶点的HDAC抑制剂亦将具有良好的新药开发潜力。然而,基础研究的临床转化仍面临着诸多挑战,尤其是在乙酰化修饰的复杂性、交互性、靶点特异性,以及临床试验设计、治疗效果评估等方面。目前,随着高通量蛋白质组学技术及计算机模型等科研手段日益成熟^[58-60],未来可用于更加精准地预测靶蛋白乙酰化修饰位点,为靶向去分化或诱导分化的策略提供新思

路,从而帮助恢复难治性甲状腺癌对于化疗及放疗的敏感性,为有效遏制其进展开辟新的路径。这将推动HDAC抑制剂抗肿瘤机制的逐步清晰化,促进临床用药方案的优化,最终实现治疗效果与安全性的双重飞跃,为广大甲状腺癌患者带来希望与福祉。

[参考文献]

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] BOUCAI L, ZAFEREO M, CABANILLAS M E. Thyroid cancer: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(5): 425-435. DOI:10.1001/jama.2023.26348.
- [3] OH J M, AHN B C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6251-6277. DOI:10.7150/thno.57689.
- [4] BORGET I, BONASTRE J, CATARGI B, *et al.* Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: results from the randomized phase III ESTIMABL trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2885-2892. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6722.
- [5] HONG S B, XIE Y B, CHENG Z, *et al.* Distinct molecular subtypes of papillary thyroid carcinoma and gene signature with diagnostic capability[J]. *Oncogene*, 2022, 41(47): 5121-5132. DOI: 10.1038/s41388-022-02499-0.
- [6] ZHAO X, WANG J R, DADU R, *et al.* Surgery after BRAF-directed therapy is associated with improved survival in BRAF^{V600E} mutant anaplastic thyroid cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. *Thyroid*, 2023, 33(4): 484-491. DOI:10.1089/thy.2022.0504.
- [7] LEBoulleux S, BENISVY D, TAIEB D, *et al.* MERAIODE: a phase II redifferentiation trial with trametinib and ¹³¹I in metastatic radioactive iodine refractory RAS mutated differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2023, 33(9): 1124-1129. DOI:10.1089/thy.2023.0240.
- [8] ZHANG W, LIN S H, WANG Z, *et al.* Coexisting RET/PTC and TERT promoter mutation predict poor prognosis but effective RET and MEK targeting in thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12): 3166-3175. DOI:10.1210/clinem/dgae327.
- [9] AYDEMIRLI M D, KAPITEIJN E, FERRIER K M, *et al.* Effectiveness and toxicity of lenvatinib in refractory thyroid cancer: Dutch real-life data[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(2): 131-138. DOI:10.1530/EJE-19-0763.
- [10] ALLFREY V G, FAULKNER R, MIRSKY A E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1964, 51(5): 786-794. DOI:10.1073/pnas.51.5.786.
- [11] LIU Y X, YANG H, LIU X C, *et al.* Protein acetylation: a novel modus of obesity regulation[J]. *J Mol Med*, 2021, 99(9): 1221-1235. DOI:10.1007/s00109-021-02082-2.
- [12] NARITA T, WEINERT B T, CHOUDHARY C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 156-174. DOI:10.1038/s41580-018-0081-3.
- [13] SHANG S, LIU J, HUA F. Protein acylation: mechanisms, biological functions and therapeutic targets[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 396[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36577755/>. DOI:10.1038/s41392-022-01245-y.
- [14] SHVEDUNOVA M, AKHTAR A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349. DOI:10.1038/s41580-021-00441-y.
- [15] JIN J Q, ZHANG L, LI X Y, *et al.* Oxidative stress-CBP axis modulates MOB1 acetylation and activates the Hippo signaling pathway[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(7): 3817-3834. DOI: 10.1093/nar/gkac189.
- [16] WANG H, QIU Y Q, ZHANG H H, *et al.* Histone acetylation by HBO1 (KAT7) activates Wnt/ β -catenin signaling to promote leukemogenesis in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 498[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37542030/>. DOI:10.1038/s41419-023-06019-0.
- [17] WEI E D, MITANOSKA A, O' BRIEN Q, *et al.* Pharmacological targeting of P300/CBP reveals EWS : FLI1-mediated senescence evasion in ewing sarcoma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 222 [2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39367409/>. DOI: 10.1186/s12943-024-02115-7.
- [18] GAO W T, LU J J, YANG Z T, *et al.* Mitotic functions and characters of KIF11 in cancers[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 386 [2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38672404/>. DOI: 10.3390/biom14040386.
- [19] RIZO J, ENCARNACIÓN-GUEVARA S. Bacterial protein acetylation: mechanisms, functions, and methods for study[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1408947[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39027134/>. DOI:10.3389/fcimb.2024.1408947.
- [20] TRISCIUOGGIO D, DI MARTILE M, DEL BUFALO D. Emerging role of histone acetyltransferase in stem cells and cancer[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 8908751[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651738/>. DOI:10.1155/2018/8908751.
- [21] WANG L, BAI Y N, CAO Z M, *et al.* Histone deacetylases and inhibitors in diabetes mellitus and its complications[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117010[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38941890/>. DOI:10.1016/j.biopha.2024.117010.
- [22] SHANMUKHA K D, PALUVAI H, LOMADA S K, *et al.* Histone deacetylase (HDAC) inhibitors: clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2023, 198: 119-152. DOI:10.1016/bs.pmbts.2023.02.011.
- [23] SUN M Y, ZHAO B Q, CHEN T, *et al.* Novel molecular typing reveals the risk of recurrence in patients with early-stage papillary thyroid cancer[J/OL]. *Thyroid Res*, 2024, 17(1): 7[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38556856/>. DOI: 10.1186/s13044-024-00193-9.
- [24] WANG J X, YAN M Z, LIU H Q, *et al.* Decoding the past and future of distant metastasis from papillary thyroid carcinoma: a bibliometric analysis from 2004 to 2023[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1432879 [2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39301546/>. DOI: 10.3389/fonc.2024.1432879.
- [25] LIMBERG J, ULLMANN T M, STEFANOVA D, *et al.* Does aggressive variant histology without invasive features predict overall survival in papillary thyroid cancer?: a national cancer database analysis[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(3): e276-e281. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003632.

- [26] ZHAN F F, ZHANG R H, QIU L L, *et al.* ACAP3 negatively regulated by HDAC2 inhibits the malignant development of papillary thyroid carcinoma cells[J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 174: 106635[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098591/>. DOI:10.1016/j.biocel.2024.106635.
- [27] ZHANG X, WU X, YAO W, *et al.* A tumor-suppressing role of TSPYL2 in thyroid cancer: Through interacting with SIRT1 and repressing SIRT1/AKT pathway[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2023, 432(1): 113777[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696385/>. DOI:10.1016/j.yexcr.2023.113777.
- [28] JIANG C, HE J L, XU S W, *et al.* NR4A1 promotes LEF1 expression in the pathogenesis of papillary thyroid cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 46[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110542/>. DOI:10.1038/s41420-022-00843-7.
- [29] SAFE S, JIN U H, MORPURGO B, *et al.* Nuclear receptor 4A (NR4A) family-orphan no more[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 157: 48-60. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.04.016.
- [30] CAMACHO C P, LATINI F R M, OLER G, *et al.* Down-regulation of NR4A1 in follicular thyroid carcinomas is restored following lithium treatment[J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(3): 475-483. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03349.x.
- [31] LI H, TIAN Z F, QU Y P, *et al.* SIRT7 promotes thyroid tumorigenesis through phosphorylation and activation of Akt and p70S6K1 via DBC1/SIRT1 axis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(3): 345-359. DOI:10.1038/s41388-018-0434-6.
- [32] FANG Q N, BELLANTI J A, ZHENG S G. Advances on the role of the deleted in breast cancer (DBC1) in cancer and autoimmune diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(2): 449-454. DOI: 10.1002/JLB.6MR0320-086R.
- [33] YANG Z, HUANG R H, WEI X Y, *et al.* The SIRT6-autophagy-Warburg effect axis in papillary thyroid cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1265[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983963/>. DOI:10.3389/fonc.2020.01265.
- [34] ZHANG S J, WANG X Y, ZHANG R, *et al.* A GLUT1 inhibitor-based fluorogenic probe for Warburg effect-targeted drug screening and diagnostic imaging of hyperglycolytic cancers[J/OL]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1167: 338593[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049629/>. DOI:10.1016/j.aca.2021.338593.
- [35] SALIMI F, ASADIKARAM G, ASHRAFI M R, *et al.* Organochlorine pesticides and epigenetic alterations in thyroid tumors[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1130794[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37560303/>. DOI:10.3389/fendo.2023.1130794.
- [36] RAO S N, SMALLRIDGE R C. Anaplastic thyroid cancer: an update[J/OL]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(1): 101678[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35668021/>. DOI:10.1016/j.beem.2022.101678.
- [37] ONODA N, SUGITANI I, ITO K I, *et al.* Evaluation of the 8th edition TNM classification for anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(3): 552[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120853/>. DOI:10.3390/cancers12030552.
- [38] JANNIN A, ESCANDE A, AL GHUZLAN A, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: an update[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(4): 1061[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205809/>. DOI: 10.3390/cancers14041061.
- [39] MOLINARO E, ROMEI C, BIAGINI A, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 644-660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76.
- [40] CHEN J Q, XIAO Z X, WU H Y. Research progress of immunotherapy against anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1365055[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38595813/>. DOI:10.3389/fonc.2024.1365055.
- [41] SAINI S, TULLA K, MAKER A V, *et al.* Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 154[2024-12-19]. DOI:10.1186/s12943-018-0903-0.
- [42] PAN Z F, FANG Q L, LI L, *et al.* HN1 promotes tumor growth and metastasis of anaplastic thyroid carcinoma by interacting with STMN1 [J]. *Cancer Lett*, 2021, 501: 31-42. DOI:10.1016/j.canlet.2020.12.026.
- [43] RATHOD M, KELKAR M, VALVI S, *et al.* FOXA1 regulation turns benzamide HDACi treatment effect-specific in BC promoting NIS gene-mediated targeted radioiodine therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19: 93-104. DOI:10.1016/j.omto.2020.08.015.
- [44] DEHINGIA B, MILEWSKA M, JANOWSKI M, *et al.* CTCF shapes chromatin structure and gene expression in health and disease[J/OL]. *EMBO Rep*, 2022, 23(9): e55146[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35993175/>. DOI:10.15252/embr.202255146.
- [45] GUO X H, ZHOU L, WU Y N, *et al.* KIF11 As a potential pan-cancer immunological biomarker encompassing the disease staging, prognoses, tumor microenvironment, and therapeutic responses[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2764940[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36742345/>. DOI:10.1155/2022/2764940.
- [46] DANG W, BIAN R, FAN Q Q, *et al.* KIF11 promotes cell proliferation via ERBB2/PI3K/AKT signaling pathway in gallbladder cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 514-526. DOI:10.7150/ijbs.54074.
- [47] FU L, ZHAO L N, LIAO C Y, *et al.* Knockdown of KAT5/KIF11 induces autophagy and promotes apoptosis in anaplastic thyroid cancer cells[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 247[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37153895/>. DOI:10.3892/etm.2023.11946.
- [48] LI Y X, SETO E. HDAC and HDAC inhibitors in cancer development and therapy[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(10): a026831[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599530/>. DOI:10.1101/cshperspect.a026831.
- [49] PARVEEN R, HARIHAR D, CHATTERJI B P. Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy[J]. *Cancer*, 2023, 129(21): 3372-3380. DOI:10.1002/cncr.34974.
- [50] FU H, CHENG L X, JIN Y C, *et al.* MAPK inhibitors enhance HDAC inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer cells harboring BRAF^{V600E}: an *in vitro* study[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 235-245. DOI:10.1016/j.omto.2019.01.007.
- [51] LIN C L, TSAI M L, LIN C Y, *et al.* HDAC1 and HDAC2 double knockout triggers cell apoptosis in advanced thyroid cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 454[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669676/>. DOI:10.3390/ijms20020454.
- [52] READ ML, BROOKES K, ZHA L, *et al.* Combined vorinostat and chloroquine inhibit sodium-iodide symporter endocytosis and enhance radionuclide uptake *in vivo*[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(7): 1352-1366. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-2043.
- [53] CHAN D, ZHENG Y, TYNER J W, *et al.* Belinostat and panobinostat (HDACi): *in vitro* and *in vivo* studies in thyroid cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(9): 1507-1514. DOI: 10.1007/s00432-013-

1465-6.

[54] HEGEDŰS L, RITTLER D, GARAY T, *et al.* HDAC inhibition induces PD-L1 expression in a novel anaplastic thyroid cancer cell line[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2523-2535. DOI: 10.1007/s12253-020-00834-y.

[55] ZHANG L S, ZHANG Y Q, MEHTA A, *et al.* Dual inhibition of HDAC and EGFR signaling with CUDC-101 induces potent suppression of tumor growth and metastasis in anaplastic thyroid cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 9073-9085. DOI: 10.18632/oncotarget.3268.

[56] JASKULA-SZTUL R, EIDE J, TESFAZGHI S, *et al.* Tumor-suppressor role of Notch3 in medullary thyroid carcinoma revealed by genetic and pharmacological induction[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 499-512. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0073.

[57] MANZOTTI G, TORRICELLI F, DONATI B, *et al.* HDAC control RUNX2 expression in cancer cells through redundant and cell context-dependent mechanisms[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 346[2024-12-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395086/>. DOI:10.1186/s13046-019-1350-5.

[58] 姚梦玮, 李玉迁, 徐庆胜, 等. 基于蛋白质组学技术探讨麻疹减毒活疫苗 191 株抑制三阴性乳腺癌细胞增殖的可能机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 568-576. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.004

[59] 黄婷, 王小中. 单细胞测序技术在多发性骨髓瘤研究及其精准医疗中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 634-638. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2023.07.013.

[60] 梁楠, 冉冰冰, 孙辉. 基于质谱的高通量蛋白质组学技术对甲状腺癌精准诊疗的推动[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(11): 1199-1205. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.11.001.

[收稿日期] 2024-12-20 [修回日期] 2025-01-13

[本文编辑] 党瑞山