

钠碘共同转运体在乳腺癌中的研究进展

董凤萍, 张 杰, 汤 晗, 李文斌, 聂建云
(昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650100)

摘 要: 钠碘共同转运体(sodium iodide symporter, NIS)是甲状腺激素合成过程中转运碘的糖化膜蛋白, 调控甲状腺细胞摄取碘, 是甲状腺及其转移癌进行放射性碘治疗的基础。研究显示放射性碘对乳腺癌也有治疗作用, 乳腺癌能表达 NIS 蛋白, 研究 NIS 在乳腺癌中的作用机制并进行干预, 可能成为治疗乳腺癌的潜在靶点, NIS 介导放射性碘可能是治疗乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌的一个新的方向。

关键词: 钠碘共同转运体; 乳腺癌; 放射性碘

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)04-0282-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.04.A008

Research Progress in Sodium Iodide Symporter in Breast Cancer

DONG Feng-ping, ZHANG Jie, TANG Han, et al.

(Affiliated Tumor Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650100, China)

Abstract: Sodium iodide symporter (NIS) is a glycosylated membrane protein in the process of thyroid hormone synthesis, and NIS regulates iodine uptake of thyroid cells, which is the basis for the treatment of radioactive iodine in thyroid and its metastatic carcinoma. Studies have shown that radioactive iodine also has therapeutic effect on breast cancer. It has been reported that breast cancer can express NIS protein. To study the mechanism and intervention of NIS in breast cancer may become the potential target of treatment for breast cancer, NIS mediated by radioactive iodine may be a new direction for the treatment of breast cancer, especially three negative breast cancer.

Key words: sodium iodide symporter (NIS); breast cancer; radioactive iodine

乳腺癌是全世界最常见的女性恶性肿瘤, 约占女性恶性肿瘤的 15%, 致死率约为 20%。除了传统的手术治疗、放疗、化疗、激素治疗和单克隆抗体治疗外, 新兴的基因靶向治疗、生物免疫治疗也发挥着举足轻重的作用, 尽管乳腺癌的治疗方法在不断进步, 但乳腺癌患者 5 年生存率仍然低于 23%^[1], 因此对于乳腺癌仍需不断探索新的治疗方法。全文就钠碘共同转运体(sodium iodide symporter, NIS)在乳腺癌中的研究进展作一综述。

1 钠碘共同转运体

钠碘共同转运体是位于甲状腺、哺乳期乳房和

其他组织中介导活性碘运输的一个关键糖化膜蛋白, 由 643 个氨基酸组成, 含有 13 个跨膜区, 依赖于 Na^+/K^+ -ATP 酶形成的 Na^+ 梯度向细胞内同时输送 2 个 Na^+ 和 1 个 I^- 。NIS 活动使 NIS 表达细胞产生的碘浓度为血浆的 30 倍。甲状腺滤泡细胞中由 NIS 产生的碘, 释放通过游离膜上的 pendrin 蛋白管腔后, 被甲状腺过氧化物酶 (TPO) 氧化和双氧化酶-2 (DUOX2) 产生的过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 并与积累在管腔内甲状腺球蛋白 (TG) 的酪氨酸残基结合。碘离子结合 TG 的过程称为“有机化”。含碘酪氨酸残基用于合成甲状腺激素。垂体分泌促甲状腺激素 (TSH) 严格控制碘在甲状腺的运输^[2]。TSH 同时增强 NIS 的转录, 延长 NIS 蛋白的半衰期并刺激 NIS 蛋白异位到细胞膜上, 以实现甲状腺细胞最大化摄取碘^[3]。

收稿日期: 2015-9-21; 修回日期: 2015-10-16

通讯作者: 聂建云, E-mail: njyvip@sina.com

2 钠碘共同转运体与乳腺癌

2.1 NIS 在乳腺癌组织中的表达

研究证实 70%~80% 的乳腺癌组织表达 NIS, Rai 等^[4]的研究结果表明, 90.2% 乳腺癌细胞样本中钠碘共同转运体 (hNIS) 在细胞膜 (65%) 和胞浆 (90%) 均有强烈的免疫反应。在大多数肿瘤标本中, 无论是肿瘤分级还是 ER 或 PR 状态, hNIS 均呈强阳性表达, 即使在原位癌以及在接受化疗和/或放疗的肿瘤患者的样本中也有表达^[5]。Chatterjee 等^[6]在 100 多例乳腺癌样本中检测 hNIS 表达, 结果显示超过 70% 的乳腺癌样本 hNIS 表达呈阳性。三阴性乳腺癌 (雌激素受体、孕激素受体与 HER-2 均阴性) 对化疗药物反应有限。现有研究表明有 65% 的三阴性乳腺癌表达 NIS^[7]。这些结果均认为乳腺癌组织表达 NIS, 这为乳腺癌放射性碘治疗的可行性提供了分子基础。但由于功能性 NIS 低表达, 仅有 20%~30% 能接受放射性碘治疗, 可以刺激内源性 NIS 在乳腺癌中表达进行放射性碘治疗^[8]。

2.2 乳腺癌放射性碘治疗的可行性

已经有过一个成功的前列腺癌移植瘤模型, 肿瘤中积累的放射碘量达到 25%~30% ID/g^[9]。也有研究对肿瘤进行单独的 NIS 基因治疗, 结果显示 I¹³¹ 抗肿瘤的疗效取决于 NIS 基因表达量。要完全破坏肿瘤, 至少需要在肿瘤中积累注射 20% ID/g 以上的放射性碘剂量。而放射性碘治疗乳腺癌的可行性仍在研究中。最近, Joseph 等^[10]发现高氯酸盐能选择性阻断甲状腺和胃组织对放射性碘的摄取, 却不影响 NIS 阳性乳腺癌组织摄取放射性碘, 这一发现对放射性碘治疗乳腺癌过程中, 降低放射性碘在正常甲状腺组织及胃组织的吸收, 减少毒副作用意义重大^[10]。众所周知放射性碘治疗有很好的耐受性, 价格便宜, 而且副作用通常是轻微且有限的, 总的来说, 选择性地针对癌细胞进行放射性碘治疗是相对安全的^[11]。

2.3 NIS 活性受催乳素和催产素调节

与甲状腺组织中 NIS 调节不同, 在乳腺组织中 NIS 的表达是不依赖于 TSH 的, 仅在哺乳期受催产素、催乳素和雌二醇调节时短暂表达^[12]。用催产素和催乳素对乳腺癌患者进行个体化治疗, 催产素和催乳素以剂量依赖方式诱导 NIS mRNA 表达。但两种激素间没有协同作用, 即两者结合后不能进一步诱

导 NIS 的表达^[13]。50%~90% 的乳腺癌患者表达催产素受体, 这种受体能偶联 G 蛋白激活 cAMP 的 PKA 途径, 与 TSH 调节 NIS 途径相同。催乳素通过激活乳腺细胞的 JAK2/STAT5 叠加反应, 增加人类 NIS 启动子区的含 γ -干扰素活化序列基因的表达^[14]。

2.4 维甲酸 A 诱导乳腺癌 NIS 表达

已经有很多关于 NIS 诱导剂及其调控机制在乳腺癌细胞中的研究, 其中维甲酸 A 是最有效的 NIS 单体诱导剂, 但是维甲酸 A 显著增加了放射性 I¹³¹ 治疗的细胞毒作用, 也有体内研究表明经过维甲酸全身治疗的 MCF-7 裸鼠移植瘤摄碘仍需达到约 20%~40% ID/g^[15], 这也是之前提到的外源 NIS 表达在前列腺癌移植瘤的摄取放射性碘的治疗剂量范围。在 FRTL-5 鼠的甲状腺细胞中, 维甲酸 A 不仅未能诱导 NIS 反而减少了 NIS 的表达^[14]。NIS 在甲状腺腺体和乳腺癌组织中的不同的调节方式赋予了维甲酸 A 在小鼠乳腺癌模型中对 NIS 的诱导方向具有可选择性。在后续的研究中发现: 非基因组效应通过 PI3K 参与维甲酸 A 诱导乳腺癌细胞 NIS 的表达, Rac1 和 p38 β 协助维甲酸 A 诱导 NIS 在乳腺癌细胞中的表达。说明维甲酸能通过多条途径诱导 NIS 表达, 增加放射性碘在乳腺癌中的治疗效果。同时降低了正常甲状腺组织的放射性碘摄取。除了维甲酸 A, 胰岛素、胰岛素生长因子 (IGF)-I 和 II 也能够增加 MCF-7 细胞中 NIS mRNA 水平和蛋白表达, 从而增加细胞放射性碘吸收^[16]。

2.5 NIS 与自然杀伤细胞联合用于乳腺癌治疗

乳腺癌转移至区域淋巴结、骨、肺、肝、远处转移均与预后不良密切相关^[17]。一旦乳腺癌发生转移, 由于肿瘤细胞分裂缓慢可能存在转移细胞亚群, 高剂量的化疗通常不能治愈^[18]。此外, 三阴性乳腺癌缺乏一个治疗靶点, 预后较差。因此, 建立新的治疗策略对改善晚期乳腺癌尤其是晚期三阴性乳腺癌的预后至关重要^[7]。肿瘤特异性免疫治疗在乳腺癌患者治疗中有相当大的潜力。NK 细胞是一种能介导细胞毒作用, 对肿瘤细胞和病毒感染细胞进行清除的淋巴细胞的一个亚群, 是先天免疫系统的一个关键组成部分。已有 NK 细胞治疗复发性乳腺癌患者的 II 期研究最近报道。然而, 由于肿瘤微环境的复杂性, NK 细胞疗法还没有有效的治疗效果。I¹³¹ 通过诱导肿瘤细胞凋亡和坏死抑制肿瘤细胞生长, 同时还可

以改变癌细胞表型,增强免疫治疗的敏感性,被照射过的癌细胞中凋亡诱导相关配体的受体 FAS 和肿瘤坏死因子等水平均提高,通过 I^{131} 预处理后修改了乳腺癌细胞表型,能增强 NK 细胞对乳腺癌细胞的杀伤力,可用于常规治疗无反应的乳腺癌转移病灶^[19]。

2.6 NIS 基因治疗用于乳腺癌治疗

NIS 在甲状腺细胞膜上负责甲状腺碘的聚集。这使得用 I^{131} 治疗甲状腺癌成为可能。Boland^[20]建议扩大非甲状腺肿瘤治疗策略,利用腺病毒载体将 NIS 基因带入肿瘤细胞。他们构建了重组腺病毒巨细胞病毒启动子的控制下编码鼠 NIS 基因(adNIS)。用 adNIS 感染乳腺癌细胞(MCF7 和 T-47D),使这些细胞对高氯酸盐敏感,从而吸收 I^{125} 达到未感染细胞的 125~225 倍,这说明 adNIS 能在乳腺癌细胞中发挥功能,通过克隆形成实验显示 I^{131} 暴露,可以选择性杀死被 AdNIS 感染的肿瘤细胞。为了进一步验证该治疗的效率,该实验组还建立了裸鼠皮下种植注射有 adNIS 载体的乳腺肿瘤细胞,通过免疫组化分析证实了肿瘤 NIS 蛋白的表达,注射 3 天后,通过动力学和成像实验显示注入 adNIS 的肿瘤组织能特异性摄取 I^{125} 或者 I^{123} ,且摄入量比未注入 adNIS 的肿瘤组织高出 4~25 倍,总体来说,肿瘤组织中注射 adNIS 能显著增加放射碘摄取,这种治疗方法非常有挖掘的潜力^[20]。Trujillo 等^[21]建立了一个携带 NIS 的腺病毒注入前列腺癌裸鼠模型,结果表明放射性碘治疗疗效主要取决于有效的腺病毒在肿瘤中的分布和放射性碘释放率的减少。NIS 基因治疗和肿瘤靶向治疗策略相结合,能达到协同或相加的细胞毒作用。Kim 等^[22]将 NIS 的编码序列进行优选,从野生型 NIS 基因中替换出 NIS 的 DNA 密码子,使新密码子有最高的翻译效率,使密码子适应指数(代表人类表达有效密码子的数量)明显改善,野生型 NIS 为 0.79,优化型 NIS 为 0.97,两种基因通过质粒载体克隆转染进入乳腺癌细胞(MDA-MB-231)中,优化型 NIS 表达细胞的 I^{125} 摄取率是野生型 NIS 表达细胞的 1.6~2.1 倍,研究表明通过 NIS 基因的密码子优化可以明显增加 NIS 蛋白表达和放射性碘摄取,达到治疗乳腺癌的目的。

3 小 结

NIS 介导的放射性碘治疗为乳腺癌,尤其是其

他治疗手段无效的乳腺癌带来了希望,无论是通过维甲酸等外源诱导剂还是通过基因水平调控 NIS 表达量,都已证明可以增加 NIS 功能表达量从而增强乳腺癌放射性碘治疗的效率,对于 NIS 在乳腺癌治疗上的作用及机制需要更多更深入的研究,期待能寻找到更多的乳腺癌治疗靶点。

参考文献:

- [1] Rick Alteri, Cammie Barnes, Adriane Burke, et al. Breast cancer facts & figures 2013–2014 [EB/OL]. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspe-042725.pdf>.
- [2] Boelaert K, Franklyn JA. Sodium iodide symporter: a novel strategy to target breast, prostate, and other cancers? [J]. *Lancet*, 2003, 361(9360): 796–797.
- [3] Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(3): 797–826.
- [4] Rai R, Shrivastava A, Tandon A, et al. Human sodium iodide symporter(hNIS) in fibroadenoma breast—a immunohistochemical study [J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(2): 113–117.
- [5] Tandon A, Shrivastava A, Kumar A, et al. Sodium iodide symporter, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in carcinoma breast—an immunohistochemical analysis [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54(4): 745–751.
- [6] Chatterjee S, Malhotra R, Varghese F, et al. Quantitative immunohistochemical analysis reveals association between sodium iodide symporter and estrogen receptor expression in breast cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54055.
- [7] Portulanno C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter(NIS): mechanism and medical impact [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(1): 106–149.
- [8] Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1880–1888.
- [9] Spitzweg C, O'Connor MK, Bergert ER, et al. Treatment of prostate cancer by radioiodine therapy after tissue-specific expression of the sodium iodide symporter [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20): 6526–6530.
- [10] Joseph JK, Patel RB, Damle AA, et al. Functional radionuclide imaging, in-vitro radioiodine uptake estimation and RT-PCR in the evaluation of sodium iodide symporter(NIS)

- expression and functionality in breast cancer: a pilot study [J]. Indian J Surg Oncol, 2013, 4(1): 80-91.
- [11] Wapnir IL, Goris M, Yudd A, et al. The Na⁺/I⁻ symporter mediates iodide uptake in breast cancer metastases and can be selectively down-regulated in the thyroid [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(13): 4294-4302.
- [12] Micali S, Bulotta S, Puppini C, et al. Sodium iodide symporter (NIS) in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 303.
- [13] Cho JY, Leveille R, Kao R, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(8): 2936-2943.
- [14] Poole VL, McCabe CJ. Iodide transport and breast cancer [J]. J Endocrinol, 2015, 227(1): R1-R12.
- [15] Kogai T, Kanamoto Y, Che LH, et al. Systemic retinoic acid treatment induces sodium/iodide symporter expression and radioiodide uptake in mouse breast cancer models [J]. Cancer Res, 2004, 64(1): 415-422.
- [16] Altman MB, Flynn MJ, Nishikawa RM, et al. The potential of iodine for improving breast cancer diagnosis and treatment [J]. Med Hypotheses, 2013, 80(1): 94-98.
- [17] Ugnat AM, Xie L, Morriss J, et al. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment [J]. Br J Cancer, 2004, 90(6): 1138-1143.
- [18] Nieto Y. The verdict is not in yet. Analysis of the randomized trials of high-dose chemotherapy for breast cancer [J]. Haematologica, 2003, 88(2): 201-211.
- [19] Kim HW, Kim JE, Hwang MH, et al. Enhancement of natural killer cell cytotoxicity by sodium/iodide symporter gene-mediated radioiodine pretreatment in breast cancer cells [J]. PLoS One, 2013, 8(8): 1-8.
- [20] Boland A, Ricard M, Opolon P, et al. Adenovirus-mediated transfer of the thyroid sodium/iodide symporter gene into tumors for a targeted radiotherapy [J]. Cancer Res, 2000, 60(13): 3484-3492.
- [21] Trujillo MA, Oneal MJ, McDonough SJ, et al. Viral dose, radioiodine uptake, and delayed efflux in adenovirus mediated ¹²⁵I radiotherapy correlates with treatment efficacy [J]. Gene Ther, 2013, 20(5): 567-574.
- [22] Kim YH, Youn H, Na J, et al. Codon-optimized human sodium iodide symporter (opt-hNIS) as a sensitive reporter and efficient therapeutic gene [J]. Theranostics, 2015, 5(1): 86-96.

《中国肿瘤》、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大16开,80页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大16开,80页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。中国科技核心期刊
地址:浙江省杭州市半山桥广济路38号(310022) 咨询电话和传真:0571-88122280