

· 综述 ·

共调节因子在乳腺癌 ER 信号转导通路中的作用

张燕 耿翠芝

ER 属于配体依赖的转录因子亚家族成员。雌激素可通过特异性结合并激活其受体传递信号,广泛调控机体的各种功能,如生殖功能、骨骼及其他组织的分化和维持等^[1]。ER 介导的信号转导通路失调,可导致相关基因表达异常或改变细胞质内某些蛋白的功能,促使乳腺细胞增殖或抑制其凋亡,从而导致乳腺癌的发生;另外一些特殊的机制可促使乳腺癌由雌激素依赖型向雌激素非依赖型转化并造成治疗抵抗^[2]。在乳腺癌发生、发展过程中,一系列蛋白与 ER 相结合形成转录复合体,调控基因转录活性,从而影响乳腺癌细胞的增殖,这类蛋白质被称为共调节因子。ER 介导的组织对雌激素的特异性应答是通过与其相互作用的共调节因子共同完成的。许多 ER 共调节因子的功能已被广泛研究,笔者就乳腺癌发生、发展过程中共调节因子在 ER 信号转导通路中的作用研究作一综述。

1 ER 介导的信号转导通路及其共调节因子

ER 是核受体超家族成员,由 ER α 、ER β 和 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR)组成。其中 ER α 与 ER β 结构相似,从 N 端到 C 端分为 A、B、C、D、E、F 几个区域,按照其分子结构可分为 4 个功能域;但两者是由不同基因分化而来,表达于不同的组织中。人 ER α 基因位于 6q24~25,包含 7 个内含子及 8 个外显子,其中 8 个外显子编码含 595 个氨基酸的蛋白质,而 ER β 基因位于 14q22~24,编码含 530 个氨基酸的蛋白质。ER α 和 ER β 主要在乳腺导管上皮细胞核和细胞质中表达,雌激素直接与核内 ER α 、ER β 结合,引发基因组和非基因组效应以调控乳

腺细胞增殖和凋亡^[3]。ER 能够通过配体依赖途径和配体非依赖途径使自身发生磷酸化而被活化。雌激素作用时,ER α 或 ER β 与配体结合,在一些共调节因子的共同作用下,通过调节靶基因的雌激素反应元件,顺式调节靶基因调控区的增强子,从而调节靶基因的转录。GPR30 作为一种新型的 ER,它与经典的 ER α 、ER β 没有同源性,其主要通过细胞膜上 EGFR 激活的蛋白激酶途径和第二信使 cAMP、Ca²⁺ 等介导快速非基因效应,继而调节转录因子的活性^[4]。除此之外,ER 介导的信号转导通路还与其他众多的信号转导通路有广泛联系,形成一个信号转导调节网络。

乳腺癌是激素依赖性肿瘤,多种共调节因子通过调节 ER 的生物学功能,参与乳腺癌的发生发展,并对乳腺癌内分泌治疗耐药产生影响。他莫昔芬(TAM)是选择性 ER 调节剂的代表药物,用于乳腺癌内分泌治疗。其与雌激素竞争性结合 ER,形成激素受体复合物,使得 ER 的 DNA 结构域无法暴露,从而阻止转录^[5]。获得性内分泌治疗耐药有很多假设,包括灭活的 ER 表型表达、共调节因子或转录因子(如 AP-1)的活动异常、翻译后修饰(磷酸化或甲基化)、EGFR 酪氨酸激酶增加等^[6]。

共调节因子包括共激活因子(co-activator)和共抑制因子(co-repressor),它以配体依赖的方式与核受体相互作用,激活或抑制受体功能;此外,共调节因子能与基础转录因子复合物相互调节,协同发挥调节转录的作用。共调节因子中,类固醇受体共激活因子(steroid receptor coactivator, SRC)家族、叉头盒蛋白 A1(forkhead box A1, FOXA1)、配对盒基因 2(paired box 2, PAX2)、类转导增强蛋白(transducin-like enhancer protein 1, TLE1)等靶基因参与了 ER 介导的信号转导通路的调节,并在乳腺癌的内分泌治疗中发挥潜在作用。

2 共调节因子在 ER 介导的信号通路中的作用

2.1 SRC 家族

SRC 是 p160 类固醇受体核共激活基因家族成员,包括 SRC-1、SRC-2 和 SRC-3 三类。SRC 家族成员尤其是 SRC-1 和 SRC-3 的表达,可能参与调节 ER 介导的信号转导通路从而参与乳腺癌的发生,并与乳腺癌的内分泌治疗关系密切。类固醇受体在雌激素缺失时与辅阻遏因子结合,从而抑制目的基因转录;与雌激素结合后,类固醇受体与辅阻遏因子解离并募集 SRC 而获得转录活性。SRC-1 是多种转录因子的增强剂。SRC-3 过表达参与胰岛素样生长因子 1 通路及抗雌激素药物耐受,前两者作为共激活因子可以增强 ER 调节的转录。SRC-1 和 SRC-3 通常在 HER-2 强阳性乳腺肿瘤中过表达,导致患者预后欠佳。

SRC-1 作为共激活因子 p160 家族的代表,具有相对保守的中间区域即 3 个 LXXLL 核心重复序列。该区域与核受体的配体结合区相互作用,是乳腺癌发生、发展的重要因素之一^[7]。在 TAM 耐药的乳腺癌细胞系中,TAM 通过诱导 ER 与 SRC-1 结合,从而占据雌激素反应基因 pS2 启动子位点来抑制 pS2 基因的表达^[8]。在应用芳香化酶抑制剂进行治疗后,SRC-1 表达亦呈上升趋势。

在 ER 阳性细胞中,HER-2 过表达会产生 TAM 耐药,而 TAM 耐药的乳腺癌患者常伴有 SRC-3 水平升高,其机制可能与 HER-2 激活丝裂原活化蛋白激酶从而使 SRC-3 与 ER 磷酸化有关;SRC-3 可以促进肿瘤的发生,是 HER-2 驱动乳腺癌变的基础^[9]。Wagner 等^[10]用 qRT-PCR、Western blot 及免疫共沉淀的方法研究 SRC-3 在乳腺癌细胞系中的表达情况,发现:SRC-3 作为选择性共激活因子,通过非经典途径协同 ER α 参与反式激活转录调节因子胎盘特异性基因 1 的过程,进而影响乳腺癌细胞的趋化迁移和侵袭能力。Wang 等^[11]研究发现,纯生物制剂棉籽酚(gossypol)可以抑制核受体与 SRC-3 的相互作用,下调乳腺、肺、前列腺及肝脏肿瘤细胞中 SRC-3 水平。gossypol 作为新一代强力抗肿瘤分子可以与化疗共同用于治疗肿瘤耐药。

2.2 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)

乙酰化与去乙酰化是表观遗传变异中组蛋白活性转录与抑制的一种修饰方式,其中 HDACs 催

化核心组蛋白 N 端赖氨酸残基去乙酰化,使核小体与 DNA 静电引力增强,染色体结构更加紧密,从而使转录因子难以与靶 DNA 结合,最终使得转录过程被抑制。特定启动子区域 HDACs 的异常结合,会导致调节肿瘤细胞增殖与迁移、血管生成与浸润及转移相关的抑癌基因转录抑制,从而引起乳腺癌等多种肿瘤的发生。雌激素作为乳腺癌的生长促进剂,可抑制核组蛋白的乙酰化;HDACs 参与 ER α 基因的表达及转录活性的调控,并参与抗雌激素药物 TAM 敏感性的调节^[12]。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)是一类极具开发前景的高效低毒抗肿瘤药物,其中 vorinostat、scriptaid、entinostat 等在美国已经进入 I、II 期临床试验。scriptaid 能使 ER 阴性的乳腺癌细胞中组蛋白 H3 和 H4 尾端乙酰化水平累积提高,进而使有功能的 ER 重新表达^[13]。entinostat 不仅能抑制三阴性乳腺癌细胞 ER α 重新表达,还能激活雄激素受体和芳香化酶 CYP19 表达^[14]。entinostat 与依西美坦联合用于绝经后 ER 阳性的乳腺癌患者时,可延长其无进展生存期与总生存期^[15]。vorinostat 不仅能抑制 TAM 抵抗的乳腺癌细胞周期阻滞从而发挥抗肿瘤效应,还能引起细胞自噬从而治疗乳腺癌细胞 TAM 耐受^[16]。vorinostat 的 II 期临床试验表明,其能恢复内分泌治疗耐药的乳腺癌患者对 TAM 治疗的敏感性,并增强 TAM 的治疗效果^[17]。Lafarga 等^[18]研究发现:G 蛋白偶联激酶 2 使 HDAC6 磷酸化致微管蛋白乙酰化,从而使细胞支架重组来调节关键的细胞程序,如细胞迁移等;抑制 HDAC6 去乙酰化可能起到防止乳腺癌转移的作用。

2.3 PAX2

PAX2 作为 PAX 家族的重要成员之一,定位于 10q24 ~ 25,由 12 个外显子组成,其中外显子 7 ~ 12 对靶基因的激活或抑制发挥关键作用。PAX2 基因编码的转录因子参与肾脏、耳、眼等多器官胚胎时期的发育^[19]。另一方面,PAX2 在多种人类肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、肾癌等组织中表达增高^[20-22]。既往研究证明,PAX2 表达水平与肿瘤侵袭性、病理分级及肿瘤复发呈负相关;当 PAX2 高表达、HER-2 低表达时,患者预后较好^[23]。有研究预测 PAX2 是 HER-2 作用的关键转录抑制因子,SRC-3 表达增高可竞争性抑制

PAX2 与 TAM-ER 复合物结合,从而使 HER-2 表达增多^[9]。PAX2 通常在特定组织活动中起转录激活作用,从而抑制乳腺癌生长。

2.4 FOXA1

FOXA1 是叉头盒蛋白家族成员之一,既有 ER 辅助激活因子的功能,又有辅助阻遏因子的功能。FOXA1 的叉头盒结构域与 DNA 结合,包括 3 个 α 螺旋,3 个 β 折叠和 2 个螺旋沟,呈现出带侧翼的螺旋构象。在乳腺癌细胞中,FOXA1 的表达与 ER 相关,并影响 ER 与染色质的相互作用。作为先导因子,FOXA1 集合组蛋白 H3/H4 解开压缩的染色质,通过 C 末端结构域作用于基因组,从而募集更多共调节因子。这不仅作用于 E_2 与 ER 的结合位点,也作用于 E_2 和 TAM 的结合位点。Hurtado 等^[24]的研究揭示了 ER 和 FOXA1 结合位点重叠区在乳腺癌细胞系中达 50%,下调 FOXA1 将影响 95% 雌激素相关基因的转录。在 luminal A 型的 MCF-7 细胞中,FOXA1 基因敲除将影响 E_2 介导的细胞增殖。来自乳腺癌管腔上皮的锌指结构转录因子 GATA 连接蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3),在维护管腔上皮分化方面有重要作用。FOXA1 是 GATA3 下游效应因子,可作为连接 GATA3 和 ER 信号转导途径的枢纽,从而导致细胞周期变化,调控腺腔型乳腺癌的发展。另外,CCCTC 结合因子作为 FOXA1 激素相互作用的上游调节因子,负向调节 FOXA1;在耐药肿瘤中,FOXA1 与核受体 $ER\alpha$ 共同参与多个基因启动子的重新编码。ER 配体缺失时,FOXA1 也参与 $ER\alpha$ 与启动子的结合^[25]。

2.5 E6 相关蛋白 (E6-associated protein, E6-AP)

E6-AP 是类泛素连接酶家族成员,能激活包括 $ER\alpha$ 在内的类固醇激素受体,发挥两种功能,即共激活因子和泛素蛋白连接酶的功能。E6-AP 位于人类 15 号染色体 q11-13,编码区长约 60 kb,含有 10 个外显子。人类 E6-AP 包含 865 个氨基酸,由 5 个功能域组成,即 HECT (homologous to E6-AP terminus) 结构域、E6 结合域、p53 结合域、核受体作用结构域和激活域。氨基酸泛素分子在泛素连接酶的作用下,相继与底物相连的泛素分子的第 48 位赖氨酸残基相连,形成多聚泛素化链,并作为底物被 26S 蛋白酶体识别和降解。泛素蛋白酶体介导的蛋白分解决定了 E6-AP 在 ER 介导的信号转导通路中的转录调节作用。E6-AP

与启动子结合,使得负向调控因子通过泛素蛋白酶体系统与启动子解离,随后共激活因子与转录因子和 RNA 聚合酶 II 集合,启动转录。Rammamoorthy 等^[26]研究发现,富含 E6-AP 泛素连接酶的转基因小鼠中, E_2 不能启动乳腺肿瘤的发展,但在 E6-AP 突变活性降低的小鼠中, E_2 会刺激乳腺肿瘤生长,乳腺癌组织中 E6-AP 水平与患者的生存率呈负相关,因此预测 E6-AP 是一种抑癌基因,既可以用于疾病诊断,也可以作为靶基因用于疾病治疗。

2.6 肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)

LKB1 是 AMPK 家族的磷酸化成员,是一种抑癌基因。编码的 LKB1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 AMPK 上游的激酶。LKB1-AMPK-mTOR 信号通路在调节细胞代谢、生长、增殖和凋亡中发挥重要作用。LKB1 突变失活可导致 mTOR 信号通路异常活化,从而促进肿瘤的发生、发展。并且,在 MCF-7 细胞中 LKB1 可能作为 $ER\alpha$ 的共激活因子而促进 $ER\alpha$ 介导的转录。后续 Linher-Melville 等^[27]的体外研究发现:LKB1 启动子含多个雌激素反应元件, $ER\alpha$ 可抑制 LKB1 表达; E_2 能上调 LKB1 mRNA 水平,从而减少 MCF-7 细胞中 $ER\alpha$ 的表达。

LKB1 下调 $ER\alpha$ 转录,可能成为乳腺癌治疗的潜在靶点。AMPK 激动剂二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的药物。Brown 等^[28]的研究表明,二甲双胍可以协同 LKB1 下调乳腺癌细胞中芳香化酶的表达,从而降低血浆 E_2 浓度。另外,LKB1 可以通过特殊的通路抑制 AMPK 激活的细胞黏附、侵袭和转移,并抑制 mTOR 的表达^[29]。

2.7 同源盒基因 (homeobox genes, HOX) B7 蛋白

HOX 家族属于 I 类同源异型盒基因,首先在果蝇体内发现,是调控细胞分化、胚胎发育的重要转录因子。HOXB7 蛋白作为一种转录调控因子,不仅可以调控胚胎细胞的发育和分化,而且其异常表达也参与了某些恶性肿瘤的发生、发展。在乳腺癌细胞中,HOXB7 是一种 $ER\alpha$ 调节基因,在 TAM 耐药的 MCF-7 细胞及远处转移灶中均呈高表达,提示 HOXB7 高表达会引起 TAM 耐药^[29]。

2.8 TLE1

TLE1 属于 TLE 家族,被认为是一种转录共调

节因子。在乳腺癌细胞中, TLE1 激活 ER, 并促进其转录, 是 ER 通路的转录调节因子之一。Holmes 等^[30]通过高通量测序染色质的免疫共沉淀实验发现, TLE1 在 MCF-7 的 ER 靶点上染色质重叠, 并通过染色质重建发现 TLE1 可以通过作用于组蛋白 H3 使染色质凝聚。该研究还通过 siRNA 沉默 TLE1 表达发现其参与了细胞分化, 并通过影响 RNA 聚合酶 II 的磷酸化而调节 ER 与 TLE1 的相互作用; 并且, TLE1 表达降低时, TAM 调节的 ER 与配体的结合也受到抑制, 因此推断在 TAM 作用下, ER 染色体相互作用需要 TLE1 参与, 从而为乳腺癌内分泌治疗的研究提供了新的思路。

2.9 ER β

ER 广泛存在于人体中, ER α 与 ER β 可同时存在于一种组织的不同类型细胞中。这两种受体亚型与不同的配体结合启动转录活动, 但其对 E₂ 及传统抗雌激素药物的亲和力却几乎一致。尽管 ER α 和 ER β 在配体结合过程相互作用, 但两者分别发挥着不同的功能。ER β 抑制 c-myc、cyclin D1 和 cyclin A 的表达, 增加 p21Waf1/Cip1 和 p27kip1 表达, 导致细胞周期阻滞在 G₂ 期而抑制 ER 阳性乳腺癌细胞增殖。在两种 ER β 表达水平不同的乳腺癌细胞株 MCF-7 和 T48-D 中, ER β 高表达会减少 HER-2/HER-3 二聚体的形成, 下调丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶通路, 使得 TAM 敏感性增加^[31]。而 Guo 等^[32]的回顾性临床研究发现, 在接受 TAM 治疗的患者中, ER β 高表达者的中位无瘤生存期较低表达患者短, 预后较差。

3 结语

雌激素核受体介导的基因组信号通路和膜受体介导的非基因组信号通路, 以及两者之间存在的相互作用, 均参与了乳腺组织多种生理功能及病理过程的调控。进一步揭示 ER 信号通路中共调节因子的作用机制, 对乳腺癌发生机制的研究、肿瘤耐药机制及其逆转研究和抗肿瘤新药的研发等方面均具有重要意义。内分泌治疗是乳腺癌治疗的重要手段, 抗雌激素药物及新的芳香化酶抑制剂更加巩固了内分泌治疗的中坚地位, 但是, 原发性和继发性耐药已经成为临床上迫切需要解决的问题。破解治疗耐受的潜在机制, 可以减少肿瘤细胞存活与增殖, 对延长雌激素依赖性乳腺癌

患者的无瘤生存期、提高生存率和生活质量均具有重要意义。目前已经发现或合成了一些以 ER 信号通路中共调节因子作为靶点的化学抑制剂, 如二甲双胍、HDACi 等。一些至关重要的靶点因无合适的化学抑制剂而不能应用于临床试验。促进肿瘤进展的某些靶基因可以通过基因沉默等技术实现负向调控, 但是载体的稳定性、靶向性及体内活性等仍面临着挑战。此外, 针对 ER 信号通路的关键蛋白开展靶向多位点药物治疗, 有望成为乳腺癌的有效治疗途径。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体; 细胞因子类; 胞间信号肽类和蛋白质类

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] 黄卉, 许增禄, 黄秉仁. 雌激素受体作用的分子机制及靶向治疗研究进展[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(3): 182-185.
- [2] Bianco S, Gévy N. Endocrine resistance in breast cancer: from cellular signaling pathways to epigenetic mechanisms[J]. Transcription, 2012, 3(4): 165-170.
- [3] Kerdivel G, Flouriot G, Pakdel F. Modulation of estrogen receptor alpha activity and expression during breast cancer progression[J]. Vitam Horm, 2013, 93: 135-160.
- [4] Arias-Pulido H, Royce M, Gong Y, et al. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(1): 51-58.
- [5] Bogush TA, Dudko EA, Bogush EA, et al. Tamoxifen molecular targets different from estrogen receptors[J]. Antibiot Khimioter, 2012, 57(1/2): 50-58.
- [6] 谭小宁, 周知, 谢小雷, 等. 雌激素受体信号通路在乳腺癌发生和治疗中的作用[J]. 生命科学, 2011, 23(10): 969-974.
- [7] Zhang Y, Duan C, Bian C, et al. Steroid receptor coactivator-1: a versatile regulator and promising therapeutic target for breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 138: 17-23.
- [8] 陶臻, 张光伟, 张吉强. 类固醇受体辅助活化因子-1 与乳腺癌的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(1): 73-79.
- [9] Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, et al. Regulation of HER2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen[J]. Nature, 2008, 456(7222): 663-666.
- [10] Wagner M, Koslowski M, Paret C, et al. NCOA3 is a selective co-activator of estrogen receptor α -mediated transactivation of PLAC1 in MCF-7 breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 570.
- [11] Wang Y, Lonard DM, Yu Y, et al. Small molecule inhibition of the steroid receptor coactivators, SRC-3 and SRC-1[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(12): 2041-2053.

- [12] 聂建云, 陈文林, 黄云超. 组蛋白去乙酰化调控与乳腺癌关系的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(4):423-424.
- [13] Giacinti L, Giacinti C, Gabellini C, et al. Scriptaid effects on breast cancer cell lines[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(10): 3426-3433.
- [14] Sabnis GJ, Goloubeva O, Chumsri S, et al. Functional activation of the estrogen receptor- α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole[J]. Cancer Res, 2011, 71(5):1893-1903.
- [15] Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(17):2128-2135.
- [16] Lee YJ, Won AJ, Lee J, et al. Molecular mechanism of SAHA on regulation of autophagic cell death in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(10): 881-893.
- [17] Munster PN, Thurn KT, Thomas S, et al. A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer[J]. Br J Cancer, 2011, 104(12): 1828-1835.
- [18] Lafarga V, Aymerich I, Tapia O, et al. A novel GRK2/HDAC6 interaction modulates cell spreading and motility[J]. EMBO J, 2013, 31(4):856-869.
- [19] Freter S, Muta Y, O'Neill P, et al. Pax2 modulates proliferation during specification of the otic and epibranchial placodes[J]. Dev Dyn, 2012, 241(11):1716-1728.
- [20] Patrício P, Ramalho-Carvalho J, Costa-Pinheiro P, et al. Deregulation of PAX2 expression in renal cell tumours: mechanisms and potential use in differential diagnosis[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(8):1048-1058.
- [21] Song H, Kwan SY, Izaguirre DI, et al. PAX2 expression in ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3):6090-6105.
- [22] Beauchemin D, Lacombe C, Van Themsche C. PAX2 is activated by estradiol in breast cancer cells of the luminal subgroup selectively, to confer a low invasive phenotype[J]. Mol Cancer, 2011, 10:148.
- [23] Liu Q, Li JG, Zheng XY, et al. Expression of CD133, PAX2, ESA, and GPR30 in invasive ductal breast carcinomas[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(22):2763-2769.
- [24] Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS, et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response[J]. Nat Genet, 2011, 43(1):27-33.
- [25] Ross-Innes CS, Stark R, Teschendorff AE, et al. Differential oestrogen receptor binding is associated with clinical outcome in breast cancer[J]. Nature, 2012, 481(7381):389-393.
- [26] Ramamoorthy S, Tufail R, Hokayem JE, et al. Overexpression of ligase defective E6-associated protein, E6-AP, results in mammary tumorigenesis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(1):97-108.
- [27] Linher-Melville K, Zantinge S, Singh G. Liver kinase B1 expression (LKB1) is repressed by estrogen receptor alpha ($ER\alpha$) in MCF-7 human breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(3):1063-1068.
- [28] Brown KA, Hunger NI, Docanto M, et al. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(2):591-596.
- [29] Jin K, Kong X, Shah T, et al. The HOXB7 protein renders breast cancer cells resistant to tamoxifen through activation of the EGFR pathway[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(8):2736-2741.
- [30] Holmes KA, Hurtado A, Brown GD, et al. Transducin-like enhancer protein 1 mediates estrogen receptor binding and transcriptional activity in breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(8):2748-2753.
- [31] Lindberg K, Helguero LA, Omoto Y, et al. Estrogen receptor β represses Akt signaling in breast cancer cells via downregulation of HER2/HER3 and upregulation of PTEN: implications for tamoxifen sensitivity[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(2):R43.
- [32] Guo L, Zhang Y, Zhang W, et al. Correlation between estrogen receptor β expression and the curative effect of endocrine therapy in breast cancer patients[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6):1568-1572.

(收稿日期:2014-01-07)

(本文编辑:罗承丽)

张燕, 耿翠芝. 共调节因子在乳腺癌 ER 信号转导通路中的作用[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 347-351.