

ER 相关信号通路对乳腺癌的影响研究进展

陈慧珠¹, 李鑫^{1,2*}

1. 桂林医科大学, 广西 桂林 541199

2. 广西肿瘤微环境重点实验室, 广西 桂林 541199

DOI:10.61369/MRP.2025100009

摘 要 : 雌激素受体 (ER) 参与人体多种复杂生理过程, 异常的激素信号传导会导致多种疾病的发生, 如癌症、炎症和心血管疾病等。其中癌症包括乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌等多种妇科肿瘤, 临床上以乳腺癌较多见。乳腺癌是激素依赖性肿瘤, 体内激素水平通过与 ER 结合影响其发生发展, 因此 ER 对乳腺癌的治疗起着重要作用。本文将 ER 与乳腺癌治疗联系并进行总结, 为进一步研究 ER 与乳腺癌治疗之间的机制提供理论基础, 为后续乳腺癌治疗及改善患者的预后提供研究思路。

关 键 词 : 雌激素受体; 乳腺癌; 治疗

Research Progress on the Effect of ER Related Signaling Pathway on Breast Cancer

Chen Huizhu¹, Li Xin^{1,2*}

1. Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199

2. Guangxi Key Laboratory of Tumor Microenvironment, Guilin, Guangxi 541199

Abstract : Estrogen receptors (ER) are involved in a variety of complex physiological processes in the human body, and abnormal hormone signaling can lead to the occurrence of many diseases, such as cancer, inflammation, and cardiovascular diseases. Among them, cancer includes breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer and other gynecological tumors, and breast cancer is more common clinically. Breast cancer is a hormone-dependent tumor, and the level of hormones in the body affects its occurrence and development by binding with ER, so ER plays an important role in the treatment of breast cancer. This article summarizes the close relationship between ER and breast cancer treatment, provides a theoretical basis for further research on the mechanism between ER and breast cancer treatment, and provides research ideas for subsequent breast cancer treatment and improvement of patient prognosis.

Keywords : estrogen receptor; breast cancer; treat

雌激素是卵巢分泌的一种性激素, 在人体中扮演着重要角色, 具有广泛而重要生理作用, 起维持和促进女性生殖器官与第二性征生长作用。雌激素受体 (Estrogen Receptor, ER) 是一种重要的蛋白质分子, 主要作用在细胞内, 分为2种亚型即 ER α 与 ER β 。ER α 被认为是乳腺癌发展最相关的受体^[1], 在细胞生长和发生发展中起主要作用。在乳腺癌中, 雌激素激活 ER α 通常被认为是导致癌症增殖增强的原因, 且研究表明 ER α 在乳腺癌中阳性率高达70%^[2], ER α 与乳腺癌等疾病的发病机制及治疗策略密切相关, 所以它成为乳腺癌治疗关键靶点。

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤, ER与乳腺癌的发展密切相关, 它可促进乳腺癌细胞生长和发育。雌激素与受体结合, 受体被激活进而刺激细胞生长、分裂, 长期维持在稳定雌激素水平下的女性, 患癌风险会降低。近年来, 由于女性承受压力增加、生育和哺乳年龄推迟、生活方式、饮食习惯、外界激素等多种因素叠加影响下, 导致乳腺癌发病率升高, 严重影响女性正常生活。因此对 ER与乳腺癌关联及信号通路深入研究, 有助于靶向药物开发和对治疗方案进行优化, 为乳腺癌治疗提供科学合理的依据。

基金项目: 广西科技基地和人才专项 (2022KY0503), 毛蕊异黄酮衍生物通过 HOTAIR-TAK1 及其下游通路对 ER 阳性乳腺癌细胞的作用及分子机制的研究。

作者简介: 陈慧珠 (1998-), 女, 福建漳州人, 在读硕士研究生, 研究方向: 药学。

通讯作者: 李鑫 (1991-), 女, 黑龙江牡丹江人, 博士研究生, 助理研究员, 研究方向: 植物雌激素与肿瘤。

一、流行病学

在女性中,与其他肿瘤相比,乳腺癌是最常见恶性肿瘤,其死亡率也居首位。2022年全球女性乳腺癌新发病例约229.7万例,死亡病例约66.6万例,分别占所有癌症总发病和死亡总数的11.5%和6.8%,成为全世界范围内女性最常见的恶性肿瘤^[3]。研究表明在我国乳腺癌的发病率呈逐年增长的趋势,女性受影响最大,且发病率随着年龄的增长而增加,超过80%的乳腺癌是在更年期前后被诊断出^[4]。由于中国各地区的经济水平和医疗水平的发展不平衡,特别是在发展落后的农村的地区,人们对乳腺癌筛查的普及力度和防癌的意识不够,导致乳腺癌发病率更高^[5]。流行病学证明乳腺癌发生与家族遗传、卵巢功能分泌雌激素、生活方式和环境因素等有很大关系,肥胖、饮酒量增加、不良生活方式、年龄增长、遗传易感性、外源性激素暴露、内源性激素暴露等都会增加乳腺癌发病率,由此可见导致乳腺癌发生大多是体内雌激素水平发生改变而引起^[5]。

二、ER信号通路串扰的影响

在细胞生命活动中,信号通路并非孤立存在,而是通过复杂的相互作用形成调控网络,这被称为信号通路串扰。雌激素受体(Estrogen receptor,ER)可以通过配体激活,也可与其他信号传导通路发生作用而激活,无需雌激素参与。

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase,MAPK)、胞内磷脂酰肌醇激酶(Phosphatidylinositol kinase,PI3K)、丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)等下游信号通路通过交叉调控共同影响乳腺癌进展。ER和PI3K通路之间存在串扰,PI3K和ER之间的调节和串扰是双向的,因为PI3K抑制ER上调并介导PI3K抑制剂的耐药性,且研究表明对PTEN或INPP4B磷酸酶的敲除、上调PI3K通路的基因(如HER2和IGF1R)、以及激活AKT1突变可以介导ER+乳腺癌患者对抗雌激素治疗的耐药性^[6]。此外,据报道,对他莫昔芬或氟维司群耐药的ER+乳腺癌细胞,表现出更高水平的PI3K/AKT/mTOR信号转导激活^[7],因此,这些信号通路的串扰均会影响乳腺癌的发生发展。

三、ER相关信号通路的研究

内分泌治疗通过药物或者手术阻断雌激素信号传导,达到抑制肿瘤细胞生长。ER阳性肿瘤的生长受ER信号转导驱动,ER信号转导可通过经典基因转录调控和非经典基因转录调控,以高亲和力及特异性发挥作用,并调控乳腺癌细胞的增殖与分化^[8]。内分泌治疗药物根据作用机制主要分为3大类,选择性ER调节剂(SERM)、芳香化酶抑制剂(AI)和ER下调剂,其通过与ER结合,导致受体主要功能基团失活,同时引起雌激素受体降解及信号通路的阻断^[9]。由此可见ER相关信号通路的异常激活与内分泌

泌治疗抵抗和疾病复发有关,抑制相关信号通路的激活被认为是恢复治疗的重要靶点。

(一) 基因通路

ER能与DNA直接或间接结合,起到转录激活和调控的作用,基因通路又分为两类:经典通路和非经典通路。在经典途径中,ER转录复合体可以通过调控靶基因表达的方式,直接与特定靶基因DNA序列ERE进行结合;而在非经典途径中,ER和DNA结合是间接调控起作用^[10]。

在经典的途径下,ER与雌激素结合进入细胞核,与相关激活或抑制因子共同形成复合物,直接与靶基因ERE结合,诱导靶基因进行转录^[11]。这一途径可以提高CyclinD1、CDK4/6及相关生长因子的转录水平,同时降低BCI-2、CASPASE-9等靶基因的转录水平,最终促进了肿瘤细胞的增殖和分化^[12,13]。研究证实CyclinD1与CDK与内分泌治疗抵抗有关联,对内分泌治疗产生抗药性的乳腺癌细胞会维持CyclinD1的活化状态,然后与CDK4和CDK6形成复合物,从而磷酸化抑癌基因(RB),促进RB-E2F复合物的解离^[14],且对肿瘤治疗具有重要意义。

在非经典途径方面,ER不直接与DNA相结合,而是借助转录因子与蛋白反应元件之间的相互作用,例如AP-1、SP-1、NF- κ B等相结合后,启动靶基因转录,间接对靶基因表达产生影响^[15]。NF- κ B已被证明参与乳腺癌的发展和对治疗的耐药, NF- κ B受经典信号转导(CS)通路和非经典信号转导(NCS)的调控,通过IKK α 被炎症刺激激活^[16]。NF- κ B可以增强ER的活性,促使NF- κ B通过下游的效应器发挥作用,使乳腺癌的侵袭性更强,进而对转录调控起到作用^[17]。因此,干扰NF- κ B通路也是治疗的潜在方法。

(二) 非基因通路

膜结合雌激素受体GPER、ER α 和ER β 均与非基因通路雌激素信号相关^[18]。GPER促进基因组转录前活动,包括环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的激活和磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI₃K)的激活。由于它们空间位置较为接近,ER α 和ER β 与各种膜受体酪氨酸激酶以及位于膜上或邻近的信号分子相互作用,促进MAPK和PI3K信号通路的激活,从而影响转录调控^[19]。上述生长因子介导着耐药的主要途径,但下游多通过信号通路如PI3K、Akt、mTOR、MAPK等介导乳腺癌治疗抵抗。

PI3K/AKT/mTOR信号通路在配体和受体相互作用时被激活,并参与细胞的生长增殖。PI3K/AKT/mTOR的过度激活在乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、前列腺癌和结直肠癌等癌症中表达已被证实^[20]。研究表明诱导雌激素非依赖性ER转录活性可通过AKT或S6K1磷酸化ER,从而激活PI3K/AKT/mTOR通路,且ER可激活PI3K/AKT/mTOR通路的下游效应子,如RTKs、受体配体和接头蛋白^[21, 22]。此外,ER可通过直接结合PI3K的p85 α 调节亚基来激活PI3K/AKT/mTOR通路,PI3K/AKT/mTOR通路的激活已被证明是对长期雌激素剥夺的抵抗机制^[23]。研究表明,内分泌耐药的临床前模型显示PI3K和mTOR底物的磷酸化水平增加,对这些分子的靶向抑制会损害细胞生长并改善

对内分泌治疗的反应^[24-27]。相反,在抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号后观察到代偿性转录表达,且在 ER 中 PIK3CA 突变的临床前模型,ER 和 PI3K 的共抑制显示出协同作用,支持两种通路的共调控。综上所述,这些数据为内分泌治疗耐药性 ER 乳腺癌中 ER 和 PI3K/AKT/mTOR 联合抑制的临床研究提供了基本原理。

四、小结

综上所述,近年来对乳腺癌相关信号通路研究已成为热

点,ER 相关信号通路传导已成为乳腺癌发展关键,PI3K/AKT/mTOR 通路在 ER 乳腺癌的关键作用已在大量临床前和临床研究中得到证实。临床上常用 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂与内分泌治疗和 CDK4/6 抑制剂协同作用抑制肿瘤生长。本文总结了 ER 与乳腺癌之间的联系,并对 ER 相关信号通路传导与乳腺癌治疗进行总结,为乳腺癌治疗研究提供思路。对其领域持续研究将加强我们对乳腺癌治疗的分子机制了解,并为靶向治疗和个性化治疗策略的发展铺平道路。

参考文献

- [1] Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:14–27.
- [2] Pritchard KI, Gelmon KA, Rayson D, et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive her2–negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. *Curr Oncol.* 2013;20(1):48–61.
- [3] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(03):1–16.
- [4] 徐婷婷, 杨雪玲, 李净净. 全球女性乳腺癌疾病负担现状分析 [J]. 中国肿瘤, 2024, 33(07):550–6.
- [5] 郭心怡, 吕青. 2023 年《NCCN 乳腺癌风险降低指南》解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(06):787–804.
- [6] Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77–106.
- [7] Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4587–4629.
- [8] Alves CL, Ditzel HJ. Drugging the PI3K/AKT/mTOR Pathway in ER+ Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4522.
- [9] Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(9):631–643.
- [10] Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen–Positive Breast Cancer [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 11;12:689705.
- [11] Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135–170.
- [12] Guo C, Meza–Sosa KF, Valle–Garcia D, et al. The SET oncoprotein promotes estrogen–induced transcription by facilitating establishment of active chromatin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(8):e2206878120.
- [13] Clusan L, Ferri è re F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6834.
- [14] Whittle JR, Vaillant F, Surgenor E, et al. Dual Targeting of CDK4/6 and BCL2 Pathways Augments Tumor Response in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):4120–4134.
- [15] Lloyd MR, Jhaveri K, Kalinsky K, Bardia A, Wander SA. Precision therapeutics and emerging strategies for HR–positive metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(10):743–761.
- [16] Farkas S, Szab ó A, Hegyi AE, et al. Estradiol and Estrogen–like Alternative Therapies in Use: The Importance of the Selective and Non–Classical Actions. *Biomedicines.* 2022;10(4):861.
- [17] Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF– κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023–.
- [18] Smart E, Semina SE, Frasar J. Update on the Role of NF κ B in Promoting Aggressive Phenotypes of Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Endocrinology.* 2020;161(10):bqaa152.
- [19] Elliot S, Periera–Simon S, Xia X, et al. MicroRNA let–7 Downregulates Ligand–Independent Estrogen Receptor–mediated Male–Predominant Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):1246–1257.
- [20] Rubinfeld H, Seger R. The ERK cascade: a prototype of MAPK signaling. *Mol Biotechnol.* 2005;31(2):151–174.
- [21] Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2011;278(1):16–27.
- [22] Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem.* 2009;284(10):6361–6369.
- [23] Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3–kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4452–4461.
- [24] Tokunaga E, Kimura Y, Mashino K, et al. Activation of PI3K/Akt signaling and hormone resistance in breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13(2):137–144.
- [25] Miller TW, Hennessy BT, Gonz á lez–Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol–3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor–positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406–2413.
- [26] Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1075–1083.
- [27] deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity. *Clin Cancer Res.* 2004;10(23):8059–8067.