

雌激素受体 β 在卵巢癌中作用的研究进展

李淑捷,王建梅*

作者单位:300211 天津,天津医科大学第二医院计划生育科

作者简介:李淑捷,天津医科大学研究生在读,主要研究方向为妇科内分泌

* 通讯作者, E-mail: wangjianmei606@163.com

【关键词】卵巢癌;雌激素受体 β ;作用机制

【中图分类号】R 737.31 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-021-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.06

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,死亡率占各类妇科肿瘤的首位,对女性生命健康造成严重威胁^[1]。近 90% 的卵巢癌起源于上皮,表现为浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌和透明细胞癌等多种病理学类型,由于缺乏有效的生物标志物,约 80% 上皮性卵巢癌确诊时已为晚期,出现腹腔内广泛转移,治疗选择有限^[2]。目前高级别上皮性卵巢癌的一线治疗包括肿瘤细胞减灭术,辅助以卡铂和紫杉醇组成的联合化疗^[3]。然而,这些疗法的长期效果并不理想。在过去的 30 年里,尽管在手术治疗等方面取得了进展,但晚期卵巢癌患者的 5 年存活率只有 30% ~ 40%,几乎没有改善^[4]。迫切需要探索有效的靶向性治疗位点,以降低卵巢癌的发病率和死亡率。有研究表明,雌激素受体(estrogen receptor, ER) β 在乳腺癌和前列腺癌发生过程中的表达下降,约 60% ~ 80% 的卵巢癌中有 ER 表达^[5],卵巢癌组织中 ER β 的表达明显低于正常卵巢组织,ER β 表达下降可能是恶变的一个特征^[6-7]。本文基于现有的研究成果,对 ER β 在卵巢癌发生发展中的表达、治疗中发挥的作用及相关分子机制进行综述,以期对卵巢癌的诊断和治疗提供更多的线索和理论依据。

1 雌激素受体 β 概述及其生物学功能

雌激素是主要的女性类固醇激素,在生殖系统的发育和功能维持中起着关键作用。雌激素通过两种经典的雌激素受体 ER α 和 ER β 发挥生物学效应,ER α 和 ER β 是不同染色体(分别位于 6 q 25.1 和 14 q 23-24.1 位点)上独立基因(分别为 ESR1 和 ESR2)的产物^[8-9]。ER α 和 ER β 在 DNA 结合区有 96% 的同源性,在配体结合区有 59% 的同源性。但在组织表达和细胞定位中有

所不同,ER α 主要在子宫、乳腺、前列腺、卵巢、肝和肌肉组织表达,ER β 广泛分布于全身各组织,包括结肠、卵巢、前列腺、睾丸、肺、膀胱等^[10-11]。早期研究表明,在乳腺癌和前列腺癌中 ER β 表达下降,其可以抑制癌细胞株的迁移,诱导其凋亡,还可以减轻炎症反应,因此被认为是一种肿瘤抑制因子^[12-14]。近期有研究聚焦于 ER β 与卵巢癌的关系,ER β 的生理作用涉及多个靶点,相关机制十分复杂,其在卵巢癌等恶性肿瘤病因研究、诊治技术的发展中具有很高的探索价值。

2 雌激素受体 β 亚细胞定位与卵巢癌的发生、发展

确定蛋白质在细胞内的亚细胞定位通常是了解其功能的重要步骤,近年来的研究表明细胞核与细胞质中 ER β 的表达在癌变中发挥不同作用,例如,前列腺癌根治术后细胞浆 ER β 1 和细胞核 ER β 2 表达增加与肿瘤恶化有关^[15]。Schüler-Toprak 等^[16]检测了 171 例卵巢癌组织,其中 47.31% 存在核 ER β 表达,23.08% 有胞浆 ER β 表达。核 ER β 的表达与组织学分级相关,在 G 2 亚组的表达明显高于 G 3 亚组,且与卵巢癌标志物癌胚抗原和 CA 72-4 呈正相关。胞浆 ER β 的表达与肿瘤相关性基因 EGFR 值呈正相关,胞浆 ER β 阳性的卵巢癌患者总生存期更长。

Ciucci 等^[17]结合临床资料,发现晚期浆液性卵巢癌患者肿瘤组织中,有胞浆 ER β 2 表达的患者预后更差,5 年生存率接近 28%,而阴性患者为 60%。此外,胞浆 ER β 2 的表达也与化疗耐药密切相关,提示其可能是不良预后标志物。Ciucci 等^[18]进一步研究发现,ER β 2 定位于线粒体,与促凋亡蛋白 BAD 相互作用,异源二聚体 Bcl-xL/Bax 的存在抑制了 Bax 的寡聚,减少了线粒体中

细胞色素 c 的释放,最终抑制癌细胞凋亡。Chan 等^[19]发现晚期卵巢癌细胞核 ERβ5 显著升高,ERβ5 的过表达激活 FAK/c-Src 这一细胞-基质粘附复合物的组成部分,促进卵巢癌细胞的迁移、侵袭和增殖,高核 ERβ5 和低胞浆 ERβ5 表达与浆液性、透明细胞性卵巢癌的不良无病生存率和总生存率相关。核 ERβ5 是影响总生存率的独立预后因素,提示核 ERβ5 可作为卵巢癌潜在的预后标志物和治疗靶点。

由于选择性 mRNA 剪接形成的 ERβ 变异体(ERβ1-β5),使 ERβ 的生物学意义进一步复杂化。不同的 ERβ 亚型生理作用不同,明确 ERβ 亚型分类具有重要意义^[20]。目前已鉴定了几种 ERβ 亚型:野生型 ERβ (ERβ1)是唯一能与配体结合的全功能亚型;ERβ2、β4、β5 选择性剪接外显子,具有不同的 C 末端,不能形成同源二聚体,也不能与配体结合,但可与 ERβ1 或 ERα 形成异源二聚体,诱导配体依赖性转录活性^[11]。在乳腺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤中检测到 ERβ1、ERβ2 和 ERβ5 的差异表达^[21-23]。ERβ2 在晚期前列腺癌及其术后转移性肿瘤中的表达增加,并与前列腺癌患者总体生存率降低有关^[24],在体外 ERβ2 上调几种与溶骨性转移相关蛋白质表达^[25],表明 ERβ2 可以促进前列腺癌肿瘤进展。随着高效准确的抗体的批量化生产,使得 ERβ 变异体的亚细胞定位成为可能,有助于探索它们在细胞背景下的作用机制。

3 雌激素受体 β 在卵巢癌中潜在的治疗价值

越来越多的证据表明,ERβ 在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中发挥肿瘤抑制因子的作用,并且观察到 ERβ 在卵巢癌细胞中表达下降^[26]。那么人为干预使 ERβ 高表达能否减缓卵巢癌进展,成为可能的治疗靶点呢?此方面的研究,集中在探究多种特异性 ERβ 激动剂对卵巢癌细胞系增殖的影响和相关机制研究上。

Schüler-Toprak 等^[27]选用 4 种 ERβ 激动剂 ERB-041、WAY 200070、甘草素(Liquiritigenin, Liq)和 3 β 二醇处理卵巢癌细胞系 OVCAR 3 和 OAW 42,发现不同的 ERβ 激动剂显著抑制卵巢癌细胞增殖。微阵列分析显示,激动剂参与调控一组癌症相关基因:ND 6、LCN 1 和 PTCH 2。另外,沉默 ERβ 表达可使 OAW 42 细胞的生长增加约 1.9 倍,进一步证明 ERβ 在卵巢癌中起到抑制细胞生长的作用。

Liu 等^[28]开展了一项类似的试验,选用 Liq 和另外一种天然的 ERβ 激动剂 S-equol,发现卵巢癌细胞活性和存活率明显下降,起到抑制细胞迁移和侵袭,促进凋亡的作用。在体内实验中,ERβ 激动剂减缓肿瘤生长并促进细胞凋亡。ERβ 能够与 NF-κB 的 p65 亚基相互作用,全 RNA 测序分析显示,Liq 引起 ERβ 的过表达,显著降低 NF-κB 靶基因 IL-1 beta、CXCL8 和 PTGS 2 的表达,减弱 NF-κB 通路的激活。NF-κB 存在于多种组织和细

胞中,在细胞增殖和死亡、癌症发生和发展过程中起着关键作用,是炎症反应的关键介质^[15,29]。NF-κB 信号通路是卵巢癌的关键通路,促进化疗耐药、肿瘤干细胞维持、转移和免疫逃避^[30]。天然 ERβ 激动剂 S-equol 和 Liq 通过调节基因表达促进肿瘤抑制和抗炎途径,显著抑制卵巢癌细胞生长,可能成为治疗卵巢癌的新型药物。

KDM 6 B 在发育、细胞可塑性、免疫系统、神经退行性疾病和癌症中的作用已被广泛研究,SIRT 1 参与了多种细胞过程,在肿瘤发生和进展中起着关键作用^[31-33]。Pinton 等^[34]研究了在 ERβ 选择性激动剂 KB 9520 存在的情况下,KDM 6 B 和 SIRT 1 在 ERβ 抑癌机制中的作用。KB 9520 激活 ERβ 可显著抑制人卵巢癌细胞的生长,并且能够加强顺铂或紫杉醇对细胞生长的抑制作用。ERβ 的功能和配体依赖性活性与乙酰化相关,KB 9520 促进 ERβ 的乙酰化及其与 p 300 形成复合物。KB 9520 激活的 ERβ 对 KDM 6 B 的表达有很强的刺激作用,使其表达上调约 20 倍。KDM 6 B 表达缺失对 ERβ 的功能有负面影响;KDM 6 B 敲低后,ERβ 的乙酰化及其与 p 300 的复合物形成减少,ERβ 与顺铂对 PARP 1 裂解的相加作用消失,并且 ERβ 以配体依赖的方式下调 SIRT 1 表达的能力丧失。SIRT 1 脱乙酰酶活性的丧失或抑制,能够使 ERβ 的功能得以恢复。KB 9520 激活的 ERβ 可能增加了 ERβ 介导的卵巢肿瘤抑制活性,选择性靶向 ERβ 的激动剂可增强卵巢癌的化疗疗效。

4 展望

化疗是上皮性卵巢癌重要的治疗手段,在卵巢癌的辅助治疗、复发治疗中占有重要的地位。虽然卡铂和紫杉醇构成的一线治疗的有效率为 70%~80%,但大多数晚期卵巢癌妇女会复发或进展,并最终发展为耐化疗疾病,因此寻找有效的治疗卵巢癌的潜在靶点迫在眉睫。ERβ 定位于卵巢癌细胞的不同部位,功能也随之出现差异,ERβ 剪接变异体的存在使其生物学功能更加复杂化,因此,深入探讨 ERβ 在卵巢癌中的确切作用,将有利于逐步阐明卵巢癌的发病机制,未来卵巢癌治疗中,ERβ 有望成为新的治疗靶点。虽然已经发现多种 ERβ 激动剂能够抑制卵巢癌细胞的生长,但由于结构上的差异,导致其对下游的基因表达影响不同。ERβ 激动剂这一潜在治疗方案的有效性和安全性仍需进一步研究的验证和评估。

【参考文献】

- [1] Miller K D, Nogueira L, Mariotto A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(5): 363-385.
- [2] Navyatha B, Nara S. Theranostic nanostructures for ovarian cancer [J]. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2019, 36(4): 305-371.

- [3] Matulonis U A, Sood A K, Fallowfield L, et al. Ovarian cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2; 16061.
- [4] Sridhar N, Marie-France P. Ovarian cancer targeted theranostics [J]. Frontiers in Oncology, 2020, 9; 1537.
- [5] Modugno F, Laskey R, Ashlee L S, et al. Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target [J]. Endocrine-Related Cancer, 2012, 19(6); R 255-R 279.
- [6] Chan K K, Wei N, Liu S-s, et al. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation [J]. Obstetrics and Gynecology, 2008, 111(1); 144-151.
- [7] Kyriakids I, Papaioannidou P. Estrogen receptor beta and ovarian cancer: a key to pathogenesis and response to therapy [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2016, 293 (6); 1161-1168.
- [8] Gosden J R M P, Rout D. Localization of the human oestrogen receptor gene to chromosome 6q24----q27 by in situ hybridization [J]. Cytogenetics and Cell Genetics, 1986, 43(3/4); 218-220.
- [9] Enmark E. Human estrogen receptor-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997, 82(12); 4258-4265.
- [10] Eyster K M. The estrogen receptors: An overview from different perspectives [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1366; 1-10.
- [11] Gallo D, Stefano I D, Prisco M G, et al. Estrogen receptor beta in cancer: an attractive target for therapy [J]. Current Pharmaceutical Design, 2012, 18(19); 2734-2757.
- [12] Long Xiao, Luo Yao hui, Tai Rong fen, et al. Estrogen receptor β suppresses inflammation and the progression of prostate cancer [J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(5); 3555-3563.
- [13] Treeck O, Claus L, Springwald A, et al. Estrogen receptor beta exerts growth-inhibitory effects on human mammary epithelial cells [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2010, 120(3); 557-565.
- [14] Genevieve V D, Hawthorne S, Seyed-Razavi Y, et al. Estrogen receptor subtypes dictate the proliferative Nature of the mammary gland [J]. Journal of Endocrinology, 2018, 237(3); 323-336.
- [15] Vrzella D, Pescatore A, Capece D, et al. Life, death, and autophagy in cancer: NF- κ B turns up everywhere [J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(3); 210.
- [16] Schöler -Toprak S, Florian W, Skrzypczak M, et al. Estrogen receptor β is associated with expression of cancer associated genes and survival in ovarian cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1); 981.
- [17] Ciucci A, Zannoni G F, Daniele T, et al. Prognostic significance of the estrogen receptor beta (ER β) isoforms ER β 1, ER β 2, and ER β 5 in advanced serous ovarian cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2014, 132(2); 351-359.
- [18] Ciucci A, Zannoni G F, Daniele T, et al. Mitochondrial estrogen receptor β 2 drives antiapoptotic pathways in advanced serous ovarian cancer [J]. Human Pathology, 2015, 46 (8); 1138-1146.
- [19] Karen K C, Michelle K S, Jiang Yu-xin, et al. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1); 606.
- [20] Gustafsson J A, Strom A, and Warner M. Update on ERbeta [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 191; 105312.
- [21] George R S, Sarah K H, Zhang Xiaotun, et al. Prostate cancer expression profiles of cytoplasmic ER β 1 and nuclear ER β 2 are associated with poor outcomes following radical prostatectomy [J]. Journal of Urology, 2016, 195(6); 1760-1766.
- [22] Jordan M R, Suman V J, Subramaniam M, et al. ER β 1: characterization, prognosis, and evaluation of treatment strategies in ER α -positive and -negative breast cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1); 749.
- [23] Liu Jinyou, Gangadhara R S, Mei Zhou, et al. Differential effects of estrogen receptor β isoforms on glioblastoma progression [J]. Cancer Research, 2018, 78(12); 3176-3189.
- [24] Yuet-Kin L, Hung-Ming L, Wu Shu-lin, et al. Estrogen receptor β 2 and β 5 are associated with poor prognosis in prostate cancer, and promote cancer cell migration and invasion [J]. Endocrine-Related Cancer, 2010, 17(3); 675-689.
- [25] Guillelte T, Jackson T W, Belcher S M. Duality of estrogen receptor β action in cancer progression [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2018, 41; 66-73.
- [26] Maingi J W, Shu Tang, Liu Si rui, et al. Targeting estrogen receptors in colorectal cancer [J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(5); 4087-4091.
- [27] Schöler -Toprak S, Lattrich C, Haring J, et al. Effect of estrogen receptor β agonists on proliferation and gene expression of ovarian cancer cells [J]. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2014, 74 (S 1); 319.
- [28] Liu Jin you, Viswanadhapalli S, Garcia L, et al. Therapeutic utility of natural estrogen receptor beta agonists on ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(30); 50002-50014.
- [29] Shan Li, Lv Meng-yuan, Shi Qiu, et al. NF- κ B p65 promotes ovarian cancer cell proliferation and migration via regulating mortalin [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(6); 4338-4348.
- [30] Harrington B S, Annunziata C M. NF- κ B signaling in ovarian cancer [J]. Cancers, 2019, 11(8); 1182.
- [31] Burchfield J S, Li Qing tian, Helen Y W, et al. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2015, 67; 148-157.
- [32] Shuang Ting, Wang Min, Zhou Yingying, et al. Over-expression of Sirt1 contributes to chemoresistance and indicates poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer (EOC) [J]. Medical Oncology (Northwood, London, England), 2015, 32(12); 260.
- [33] Liang Shumei, Yao Qingmin, Wei Deying, et al. KDM6B promotes ovarian cancer cell migration and invasion by induced transforming growth factor - β 1 expression [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(1); 493-506.
- [34] Pinton G N S, Moro L. Targeting estrogen receptor beta(ER β) for treatment of ovarian cancer: importance of KDM6B and SIRT1 for ER β expression and functionality [J]. Oncogenesis, 2018, 7(2); 15.