

DOI: 10.13376/j.cbls/2017065

文章编号: 1004-0374(2017)05-0489-06

## 雌激素受体在甲状腺癌中作用的研究进展

宋诗平<sup>1</sup>, 赵越<sup>2</sup>, 王春玉<sup>2\*</sup>

(1 中国医科大学七年制, 沈阳 110122; 2 中国医科大学基础医学院, 卫生部细胞生物学重点实验室, 教育部医学细胞生物学重点实验室, 染色质生物学研究室, 沈阳 110122)

**摘要:** 近年来, 越来越多的研究报道了雌激素受体在甲状腺癌发生发展过程中的作用。与正常甲状腺组织和结节性增生组织相比, 不同亚型的雌激素受体在甲状腺癌中的表达有不同的改变: 乳头状甲状腺癌中雌激素受体的表达与 Ki67、突变型 P53 和 VEGF 这些重要肿瘤标志物有关; ER $\alpha$  与 IQGAP1 相互作用促进甲状腺癌进展; ER $\alpha$  在甲状腺癌中上调 Hsp27 表达, 等等。这些研究结果确定了雌激素受体对甲状腺癌增殖、侵袭和转移等病理过程的影响, 但不同亚型的雌激素受体对甲状腺癌影响尚不完全明确。现就雌激素受体在甲状腺癌中的相关研究进行综述。

**关键词:** 甲状腺癌; 雌激素受体; 肿瘤生长; 肿瘤转移

中图分类号: R736.1 文献标志码: A

## Expression of different estrogen receptors relates to thyroid carcinoma

SONG Shi-Ping<sup>1</sup>, ZHAO Yue<sup>2</sup>, WANG Chun-Yu<sup>2\*</sup>

(1 Seven-year Postgraduate, China Medical University, Shenyang 110122, China;

2 Laboratory of Chromatin Biology, Department of Cell Biology, Key Laboratory of Public Health of China, Department of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

**Abstract:** Recently, more and more researches reported that estrogen receptors play roles in the progression and development of thyroid cancer. Compared with normal thyroid tissue and nodular hyperplasia tissue, the expression of various ERs has different changes; the expression of various ERs in PTC are related to important tumor makers such as Ki67, mutant P53 and VEGF; ER $\alpha$  directly interacts with IQGAP1 during the progression of thyroid cancer; ER $\alpha$  increases the expression of Hsp27 in thyroid cancer, and so on. These results determine the effects of ERs on pathological process of thyroid cancer such as proliferation, invasion and metastasis. However, it is not clear that the impacts of various ERs towards thyroid carcinoma. The review will discuss the related researches of ERs and thyroid carcinoma.

**Key words:** thyroid carcinoma; estrogen receptor; tumor growth; tumor metastasis

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 约占所有内分泌肿瘤的 95%。甲状腺癌的全球发病率逐年上升<sup>[1]</sup>, 目前已成为发病率增长最快的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。甲状腺癌根据组织形态主要可分 4 种类型: 乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)、未分化型甲状腺癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 和髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)。其中, PTC 是甲状腺癌中最常见的类型, 约占总体的 80%~85%, 而 FTC 是发病率第二高的类型, 约占 10%~

15%。女性良性和恶性甲状腺肿瘤患病率是男性的 3~4 倍; 甲状腺癌在青春期前的男孩和女孩中发病罕见; 而青春期女性的发病率高达男性的 14 倍;

收稿日期: 2016-04-25; 修回日期: 2016-11-29

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973”项目) (2013CB945200); 国家自然科学基金项目 (31171259, 31271364, 31401115); 教育部科学技术研究项目 (213008a)

\*通信作者: E-mail: wangchunyu-cmu@hotmail.com;  
Tel: 024-31939077

绝经后, 女性甲状腺癌患病率下降<sup>[3]</sup>。甲状腺具有雌激素反应性<sup>[4]</sup>, 育龄期女性的PTC发病率比男性高。这种发病的年龄和性别差异暗示雌激素受体(estrogen receptor, ER)可能与甲状腺癌的发生发展有关。体外研究也表明, 雌激素可能通过ERs对PTC的进展起重要作用<sup>[5-6]</sup>。本文就雌激素受体在甲状腺癌中的相关研究进行综述。

## 1 雌激素受体

### 1.1 雌激素受体及其配体

ERs主要包括核雌激素受体(nuclear estrogen receptor, nER)和膜雌激素受体(membrane estrogen receptor, mER)。nER位于核内, 有ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 两个亚型。ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 分别由*ESR1*和*ESR2*编码<sup>[7]</sup>, 两者有一定的同源性, 只在N端和C端的转录激活区氨基酸序列不同。*ESR1*基因长140 kb, 编码含有595个氨基酸的ER $\alpha$ 蛋白; *ESR2*基因长约40 kb, 编码含有530个氨基酸的ER $\beta$ 蛋白。

ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 的蛋白质一级结构可分为6个功能区: (1) N端的A/B区: 存在配体非依赖转录激活功能AF-1区。ER $\alpha$ 有AF-1区, 而ER $\beta$ 无AF-1区<sup>[8]</sup>。(2) C区: 为DNA结合域(DNA binding domain, DBD), 主要由两个锌指结构组成, 可识别和结合特异性DNA序列, 如雌激素反应元件。(3) D区: 为一多变铰链区, 可与热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)

结合, 帮助ER进行适当折叠, 使ER蛋白空间结构能够弯曲或改变构象, 以保护疏水的配体结合域(ligand binding domain, LBD), 使其处于非活化状态。D区还具有稳定DBD的DNA结合能力的作用。(4) E/F区: 称为LBD。(5) E区包括配体结合域、受体二聚化区和配体依赖转录功能区AF-2等。(6) F区的主要功能是维持ER的稳定性, 是转录激活和抗雌激素药物发挥作用的必需成分, 对召集共激活因子也有很大的作用。ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 在E区的同源性为60%, 在AF-1和N末端一致性低(30%), 而在DBD和AF-2序列上高度一致(96%)。

ER异构体的结构如图1所示。ER $\alpha$ 的异构体主要有ER $\alpha$ 36、ER $\alpha$ 46, 由于外显子的缺失, ER $\alpha$ 46和ER $\alpha$ 36缺乏N端的AF-1结构域。ER $\beta$ 有ER $\beta$ 1~ER $\beta$ 5五个异构体。ER $\beta$ 1是唯一的全功能异构体, 又称野生型ER $\beta$ 。ER $\beta$ 2无同源二聚体, 自身无活性, 但在一定浓度E2刺激下, 可与ER $\beta$ 1形成异源二聚体, 起到促进ER $\beta$ 1转录活性的作用<sup>[9]</sup>。

此外, 还存在ER $\gamma$ 亚型。ER $\gamma$ 是在真骨鱼<sup>[10]</sup>和斑马鱼<sup>[11]</sup>体内发现的, 迄今为止, 并未在哺乳动物细胞内发现其同源蛋白, 提示ER $\gamma$ 可能是鱼类所特有的亚型。

mER包括经典核受体的膜性成分以及近年新发现的G蛋白偶联受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1), 又称为GPR30。GPER1定位

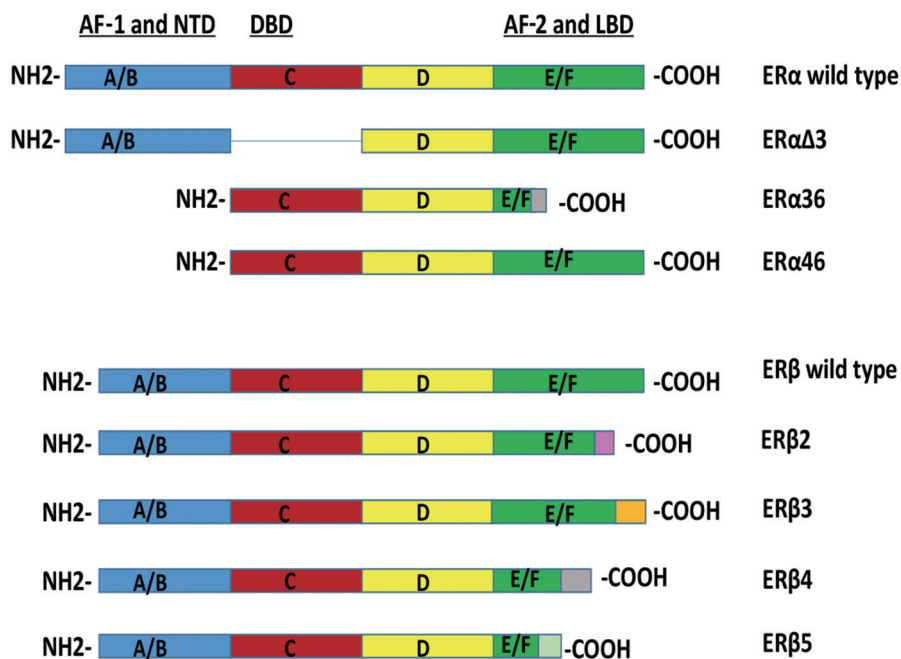


图1 ER结构图

于染色体 7p22 区域, 包含一个 1 128 bp 的开放阅读框, 编码全长 375 个氨基酸残基的蛋白质, 独立于 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  而存在<sup>[12]</sup>。GPER1 作为 G 蛋白偶联受体家族的成员, 具有经典 7 次螺旋跨膜的疏水区域, 包含 4 个 N-糖基化位点, 其中有 3 个 N-糖基化位点位于细胞外区域<sup>[13]</sup>。与 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的核定位不同, GPER1 的膜定位至今仍存在争议。2007 年, Filardo 等<sup>[14]</sup> 报道, 通过伴刀豆凝集素 A 作为质膜标记, 在共聚焦显微镜下证实 GPER1 表达在 HEK-293 细胞的细胞膜上; 2005 年, Revankar 等<sup>[13]</sup> 将绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 与 GPER1 的融合蛋白表达质粒转染入 COS-7 细胞中观察发现, GFP-GPER1 主要集中于细胞的内质网结构; 2008 年, Wang 等<sup>[15]</sup> 在仓鼠卵巢细胞中, 及 Matsuda 等<sup>[16]</sup> 在海马锥体细胞中, 也观察到了 GPER1 的内质网定位。GPER1 与雌激素结合, 介导多种细胞内效应, 如激活 EGFR-MAPK 通路和钙内流等<sup>[17]</sup>。

1.2 雌激素与雌激素受体的基因组和非基因组作用

雌激素与雌激素受体信号通路的作用模式包括经典的基因组作用模式和非基因组模式 (图 2)。雌激素与雌激素受体信号通路经典的基因组作用模式

为雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE) 依赖的基因组作用模式。在此过程中, 雌激素进入细胞与 nER (包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ) 结合, 形成雌激素-ER 同源或异源二聚体, 结合到不同靶基因启动子区的 ERE 上, 进而调控下游靶基因转录, 促进或抑制靶基因 mRNA 表达, 最终产生相应的生物学效应<sup>[7]</sup>; 但是, 1/3 的能够被雌激素诱导表达的基因缺乏功能性 ERE<sup>[18]</sup>, 这些基因启动子中含有激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、特异性蛋白 1 (specificity protein-1, SP1)、NF- $\kappa$ B 等蛋白结合位点, 提示 nER 可以不直接结合 DNA, 而是通过与 AP-1、SP1、NF- $\kappa$ B 等转录因子发生蛋白质-蛋白质的相互作用, 进而调控靶基因的转录<sup>[19]</sup>。

此外, 雌激素与雌激素受体信号通路还存在非基因组应答模式, 如 GPER1 能够活化 ERK 信号途径, 导致非基因组效应, 激活了细胞内快速信号转导<sup>[20]</sup>。其机制是雌激素结合 mER 促进酪氨酸受体激酶 (the tyrosine receptor kinase, TRKA) 的染色体重排, RET/PTC 和 BRAF 基因突变, 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K) 信号通路。此外, 在甲状腺癌中, PI3K/Akt

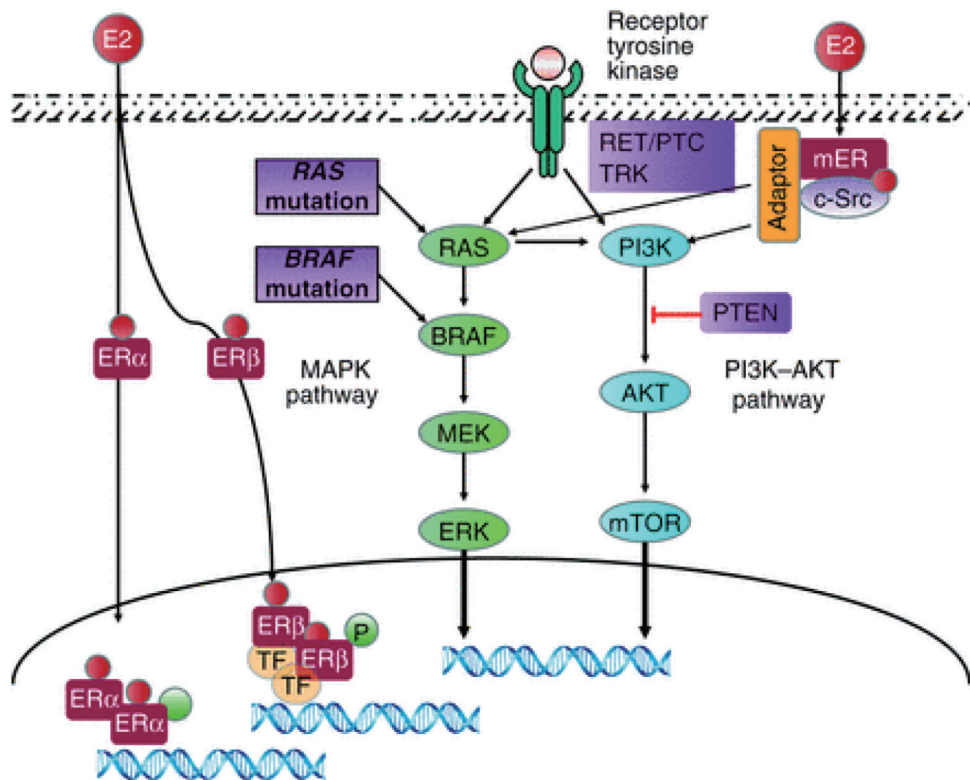


图2 雌激素/雌激素受体作用模式图<sup>[6]</sup>

信号通路的激活可能由 *PTEN* 基因的突变失活来实现<sup>[21]</sup>。

### 1.3 甲状腺癌中ERs的表达情况

Chen 等<sup>[3]</sup>研究表明, PTC 肿瘤细胞有 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  表达, 但 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  在甲状腺癌组织中的表达存在组织、年龄及性别差异。PTC 患者中 ER $\alpha$  的阳性率明显高于正常甲状腺和结节性甲状腺肿患者<sup>[6,22]</sup>。在 PTC 中, 绝经前女性 ER $\alpha$  表达明显比绝经后女性和各年龄段男性高。Liu 等<sup>[22]</sup>研究表明, 甲状腺癌中 ER $\beta$  阳性率低于正常甲状腺组织, 尤其在分化差的甲状腺癌和未分化甲状腺癌中更为显著。而 Vaiman 等<sup>[23]</sup>研究表明, ER $\beta$  在男性和女性、良性和恶性病变、绝经前和绝经后女性中的表达无明显差异。这些提示, ER $\beta$  可能对甲状腺癌的意义有限。但 ER $\beta$  的异构体 ER $\beta$ 1 和 ER $\beta$ 2 在甲状腺癌中的表达却有性别差异。在育龄期女性 PTC 患者(18~45岁)中, ER $\beta$ 1 表达比同年龄段男性低( $P < 0.05$ ), 而 ER $\beta$ 2 表达恰相反( $P < 0.05$ )。在育龄期女性患者和大于45岁女性 PTC 患者中, ER $\beta$ 1 和 ER $\beta$ 2 表达无差别。这在一定程度上可以解释育龄期女性 PTC 患病率高的问题<sup>[24]</sup>。

此外, 通过对 GPER1 的进一步研究, 在癌变的甲状腺细胞中也发现了 GPER1 的表达<sup>[25]</sup>。Tang 等<sup>[26]</sup>研究发现, GPER1 蛋白表达与肿瘤大小、TNM 阶段有关( $P \leq 0.001$ ), 而与组织学亚型、性别、年龄无关。他们用实时定量 RT-PCR 分析发现, PTCs 细胞中 GPER1 的 mRNA 和蛋白表达比在正常甲状腺组织和结节性增生组织中高, 而且 GPER1 的 mRNA 表达与淋巴结转移有关, 有淋巴结转移的 PTCs 细胞中, 其 mRNA 表达水平更高。

## 2 ERs在甲状腺癌中的作用及机制

ER $\alpha$  表达水平升高促进甲状腺癌细胞增殖, 而 ER $\beta$  表达水平升高促进甲状腺癌细胞分化和诱导凋亡。ER $\alpha$  激动剂促进甲状腺癌细胞增殖和抗凋亡 BCL2 蛋白的表达, ER $\beta$  激动剂抑制甲状腺癌细胞的增殖和促进抗凋亡 BAX 蛋白的表达<sup>[27]</sup>。当下调 ER $\beta$  表达时, 甲状腺细胞的增殖显著增加。而在 ER $\beta$  表达非常低, 甚至无表达时, 甲状腺癌细胞中 ER $\alpha$  表达增加。这表明 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  对甲状腺癌细胞的增殖存在相反的效应。

在甲状腺癌中, 雌激素活化 ER 调控多种靶基因, 促进甲状腺癌的增殖: (1) 雌激素与核 ER 结合促进 cyclinD1 表达, 在调控细胞周期 G<sub>1</sub>/S 转化中

起重要作用, 加快甲状腺癌细胞周期演进<sup>[28]</sup>。(2) 雌激素调控 Bcl-2 蛋白家族表达, 在线粒体介导的凋亡中起重要作用。E2 结合 ER $\alpha$  上调 Bcl-2 的表达抑制凋亡, 而 ER $\beta$  上调 Bax 的表达促进凋亡<sup>[27]</sup>。(3) 雌激素通过 mER 使细胞外调节蛋白激酶 1 和 2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 磷酸化, 激活 MAPK 信号通路促进细胞周期进程<sup>[29-30]</sup>。(4) E2 结合 mER 激活 PI3K 信号通路, 促进甲状腺癌的增殖<sup>[31]</sup>。MAPK 和 PI3K 信号通路对甲状腺癌的增殖至关重要, 同时抑制这两条通路能阻止雌激素诱导的细胞增殖。

### 2.1 ER $\alpha$ 和 ER $\beta$ 1在甲状腺癌中的作用

Ki-67、突变型 P53 和 VEGF 的表达是细胞增殖活跃的生物标识物。Ki67 是甲状腺癌, 尤其是 PTC 细胞增殖和预后的标志。突变型 P53 有促增殖效应, 是 PTC 的预后标志。VEGF 在 PTC 中表达是癌细胞生长和转移的重要标志。Huang 等<sup>[32]</sup>对 989 位女性 PTC 患者中 ER 表达的研究证实, 在 18~45 岁的女性 PTC 患者中, ER $\alpha$  的表达与 Ki-67 正相关, 而 ER $\beta$ 1 表达与突变型 P53 成负相关。此外, 核内 ER $\alpha$  表达的 PTC 患者比核外 ER $\alpha$  表达的 PTC 患者更易发生甲状腺外转移。育龄期女性 PTC 患者只有核内 ER $\beta$ 1 表达, 比同时有核外 ER $\beta$ 1 表达的患者 VEGF 表达降低。而对于绝经期女性 PTC 患者, ER $\alpha$  和 ER $\beta$ 1 表达与 Ki-67、突变型 P53 和 VEGF 的表达无关。这暗示雌激素作用下 ER $\alpha$  可能对 PTC 增殖有促进效应, 而 ER $\beta$ 1 对 PTC 增殖有抑制效应。ER $\alpha$  表达增加和 ER $\beta$ 1 表达减少对阐述育龄期女性 PTC 患者的发病机制有重要意义。这为 ER 特异性激动剂和 ER $\beta$ 1 特异性拮抗剂应用于 PTC 的预防及治疗提供理论依据。

Mo 等<sup>[33]</sup>最新研究发现, ER $\alpha$ /Sp1 能上调 PTC 中热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, Hsp27) 的表达, 促进 PTC 细胞的增殖和抑制 PTC 细胞的凋亡。之前, 已有研究发现 Hsp27 基因的 5' 启动子区包含 SP1 和雌激素反应元件半位点 (estrogen response element half-site, ERE-half site), 在乳腺癌中雌激素能诱导 Hsp27 表达。这一通路可能是 PTC 的潜在治疗靶点。

IQ 域 GTP 酶激活蛋白 (IQ-domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1) 是许多细胞过程和信号通路的关键媒介, 在许多癌细胞中过表达, 与肿瘤的发生有关<sup>[34]</sup>。Meng 等<sup>[35]</sup>研究发现, 与临近的非肿瘤组织相比, IQGAP1 在甲状腺癌样本中表达

上调, 直接与 ER $\alpha$  作用, 提高 ER $\alpha$  的转录活性, 促甲状腺癌的进展。其机制包括, 促进 ERK1/2 磷酸化和 cyclinD1 的表达, 从而促进 FTC133 细胞的增殖; 上调 MMP-9 表达和抑制 E-cadherin 表达, 从而促进 FTC133 细胞的侵袭。

## 2.2 ER $\beta$ 2在PTC中的作用

Dong 等<sup>[36]</sup>检测 PTC 组织中的 ER $\beta$ 2、Ki-67、突变型 P53 和 VEGF 蛋白的表达, 首次报道以下发现: 在绝经期女性 PTC 患者中, ER $\beta$ 2 表达与 Ki-67 表达成正相关; 在 18~45 岁男性 PTC 患者中, ER $\beta$ 2 表达与 VEGF 表达成正相关, 与突变型 P53 无关; 在育龄期女性 PTC 患者中, 发生淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 的患者比无 LNM 的患者 ER $\beta$ 2 表达低。这暗示 ER $\beta$ 2 表达与雌激素浓度有关, 在高浓度雌激素刺激下 ER $\beta$ 2 高表达, 抑制 PTC 的 LNM; 在低浓度雌激素刺激下 ER $\beta$ 2 高表达, 促进 PTC 细胞生长。已有研究证实 ER $\beta$ 1 蛋白表达与乳腺癌的 LNM 成负相关<sup>[37]</sup>。这暗示无 LNM 患者中 ER $\beta$ 2 表达高, 可能是由于高浓度雌激素刺激使 ER $\beta$ 2 更容易与 ER $\beta$ 1 形成异源二聚体, 增强 ER $\beta$ 1 的转录, 从而抑制 PTC 的 LNM。ER $\beta$ 2 已应用为前列腺癌和乳腺癌的预后因素<sup>[38-39]</sup>, 这一新发现预示其也可作为甲状腺癌的有效预后因素。

此前虽有些研究考虑采用生物标志物反映 PTC 的生物行为和预后, 但很少有研究探索 ER $\beta$ 2 表达与 Ki-67、突变型 P53 和 VEGF 等生物标志物的关系。这一新发现对探索 ER $\beta$ 2 表达在其他类型甲状腺癌中的作用, 以及对 ER $\beta$ 2 表达作用于 PTC 的具体分子机制进行进一步研究有重要意义。

## 3 结语与展望

近年来对 ERs 促甲状腺癌进展尤其对 PTC 的研究取得了很大的成果。研究 PTC 中 ERs 的表达与 Ki67、突变型 P53、VEGF 的关系发现: 上调 ER $\alpha$  表达和下调 ER $\beta$ 1 表达能促进 PTC 增殖; 而 ER $\beta$ 2 表达有雌激素依赖性, 低雌激素水平下高表达能促进 PTC 细胞生长, 高雌激素水平下高表达能抑制 PTC 的 LNM, 但 ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 1、ER $\beta$ 2 在 ATC 等其他类型甲状腺癌中是否也有相似效应尚不清楚。随着 IQGAP1 与 ER $\alpha$  相互作用促 FTC 进展, ER $\alpha$  上调 Hsp27 表达抑制 PTC 细胞凋亡也相继被发现, 对这些靶分子在其他类型甲状腺癌中的研究有导向意义。这些发现为 ER $\alpha$  激动剂和 ER $\beta$ 1 拮抗剂应用于甲状腺癌的治疗提供了理论依据, 对 ERs

作为潜在的甲状腺癌分子标志和治疗靶点有重要意义, 可能为甲状腺癌的防治提供新的途径。但对比 ERs 在乳腺癌中的研究, 关于甲状腺癌的研究还有待进一步的探索, 其他 ER 亚型, 如 GPER、ER $\alpha$ 46 等在甲状腺癌中的表达还有待进一步研究。虽然已经发现部分 ER 上游及下游靶分子与 ERs 相互作用促甲状腺癌进展, 但其作用于甲状腺癌的具体分子机制还不完全清楚。这些发现将为阐述 ERs 与甲状腺癌的关系提供强有力的证据, 使 ERs 早日应用于甲状腺癌的预防及靶向治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*, 2013, 2013: 965212
- [2] Jin S, Borkhuu O, Bao W, et al. Signaling pathways in thyroid cancer and their therapeutic implications. *J Clin Med Res*, 2016, 8: 284-96
- [3] Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, et al. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 367-77
- [4] Shilpi R, Robert S, Arulkumaran S, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*, 2010, 20: 33-41
- [5] Ahmed RA, Aboelnaga EM. Thyroid cancer in Egypt: histopathological criteria, correlation with survival and oestrogen receptor protein expression. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21: 793-802
- [6] Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21: T273-83
- [7] Chen GG, Zeng Q, Tse GM. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev*, 2008, 28: 954-74
- [8] Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*, 2008, 73: 233-44
- [9] Leung YK, Mak P, Hassan S, et al. Estrogen receptor (ER)- $\beta$  isoforms: a key to understanding ER- $\beta$  signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 13162-7
- [10] Hawkins MB, Thornton JW, Crews D, et al. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 10751-6
- [11] Legler J, Zeinstra LM, Schuitemaker F, et al. Comparison of *in vivo* and *in vitro* reporter gene assays for short-term screening of estrogenic activity. *Environ Sci Technol*, 2002, 36: 4410-5
- [12] Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, et al. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics*, 1997, 45: 607-17

- [13] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, 2005, 307: 1625-30
- [14] Filardo E, Quinn J, Pang Y, et al. Activation of the novel estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 (GPR30) at the plasma membrane. *Endocrinology*, 2007, 148: 3236-45
- [15] Wang C, Prossnitz ER, Roy SK. G protein-coupled receptor 30 expression is required for estrogen stimulation of primordial follicle formation in the hamster ovary. *Endocrinology*, 2008, 149: 4452-61
- [16] Matsuda K, Sakamoto H, Mori H, et al. Expression and intracellular distribution of the G protein-coupled receptor 30 in rat hippocampal formation. *Neurosci Lett*, 2008, 441: 94-9
- [17] Wang D, Hu L, Zhang G, et al. G protein-coupled receptor 30 in tumor development. *Endocrine*, 2010, 38: 29-37
- [18] Pietras RJ, Marquez-Garban DC. Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 4672-6
- [19] Cvaro A, Tzagarakis-Foster C, Tatomer D, et al. Distinct roles of unliganded and liganded estrogen receptors in transcriptional repression. *Mol Cell*, 2006, 21: 555-64
- [20] Ohshiro K, Schwartz AM, Levine PH, et al. Alternate estrogen receptors promote invasion of inflammatory breast cancer cells via non-genomic signaling. *PLoS One*, 2012, 7: e30725
- [21] Bruni P, Boccia A, Baldassarre G, et al. PTEN expression is reduced in a subset of sporadic thyroid carcinomas: evidence that PTEN-growth suppressing activity in thyroid cancer cells mediated by p27kip1. *Oncogene*, 2000, 19: 3146-55
- [22] Liu J, Chen G, Meng XY, et al. Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms. *Pathol Res Pract*, 2014, 210: 830-5
- [23] Vaiman M, Olevson Y, Habler L, et al. Diagnostic value of estrogen receptors in thyroid lesions. *Med Sci Monit*, 2010, 16: BR203-7
- [24] Dong W, Li J, Huang Y, et al. Differential expression patterns of estrogen receptor (ER)- $\beta$  splice variants between papillary thyroid cancer and nodular thyroid goiter. *Med Sci Monit*, 2012, 18: BR351-5
- [25] Vivacqua A, Bonofiglio D, Albanito L, et al. 17 $\beta$ -estradiol, genistein, and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through the G protein-coupled receptor GPR30. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 1414-23
- [26] Tang C, Yang L, Wang N, et al. High expression of GPER1, EGFR and CXCR1 is associated with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 3213-23
- [27] Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, et al. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif*, 2007, 40: 921-35
- [28] Castro-Rivera E, Samudio I, Safe S. Estrogen regulation of cyclin D1 gene expression in ZR-75 breast cancer cells involves multiple enhancer elements. *J Biol Chem*, 2001, 276: 30853-61
- [29] Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*, 2010, 20: 33-41
- [30] Kumar A, Klinge CM, Goldstein RE. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Int J Oncol*, 2010, 36: 1067-80
- [31] Antico-Arciuch VG, Dima M, Liao XH, et al. Cross-talk between PI3K and estrogen in the mouse thyroid predisposes to the development of follicular carcinomas with a higher incidence in females. *Oncogene*, 2010, 29: 5678-86
- [32] Huang Y, Dong W, Li J, et al. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- $\alpha$  and  $\beta$  in papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*, 2014, 14: 383
- [33] Mo XM, Li L, Zhu P, et al. Up-regulation of Hsp27 by ER $\alpha$ /Sp1 facilitates proliferation and confers resistance to apoptosis in human papillary thyroid cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 431: 71-87
- [34] White CD, Brown MD, Sacks DB. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis. *FEBS Lett*, 2009, 583: 1817-24
- [35] Meng D, Wu W, Li Z, et al. IQGAP1 modulates the proliferation and invasion of thyroid cancer cells in response to estrogen. *Int J Mol Med*, 2015, 36: 588-94
- [36] Dong W, Li J, Zhang H, et al. Altered expression of estrogen receptor  $\beta$ 2 is associated with different biological markers and clinicopathological factors in papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 7149-56
- [37] Sugiura H, Toyama T, Hara Y, et al. Expression of estrogen receptor  $\beta$  wild-type and its variant ER $\beta$ cx/ $\beta$ 2 is correlated with better prognosis in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37: 820-8
- [38] Shaaban AM, Green AR, Karthik S, et al. Nuclear and cytoplasmic expression of ER $\beta$ 1, ER $\beta$ 2, and ER $\beta$ 5 identifies distinct prognostic outcome for breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5228-35
- [39] Leung YK, Lam HM, Wu S, et al. Estrogen receptor  $\beta$ 2 and  $\beta$ 5 are associated with poor prognosis in prostate cancer, and promote cancer cell migration and invasion. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17: 675-89