

DOI: 10.13376/j.cbls/20240106

文章编号: 1004-0374(2024)08-1049-08

## 雌激素受体在卵巢癌中作用的研究进展

应桃<sup>1</sup>, 赵越<sup>2\*</sup>

(1 中国医科大学第一临床学院, 沈阳 110001; 2 中国医科大学生命科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, 染色质生物化学研究室, 沈阳 110122)

**摘要:** 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 是核受体超家族的重要成员, 主要以雌激素依赖的方式介导下游靶基因的表达, 并受到辅助调节因子和非编码 RNA 等的调控。诸多研究揭示, ERs 介导的基因表达调控在上皮性卵巢癌和卵巢颗粒细胞瘤的发生与发展中起到重要作用, 特别是子宫内膜样卵巢癌。本文主要综述了近年来新发现的辅助调节因子与非编码 RNA 在 ERs 介导转录调控中的作用、ERs 的靶基因以及 ERs 在子宫内膜异位症向其相关卵巢癌进展过程中的作用。本文旨在进一步总结 ERs 的生物学功能及其在上述类型的卵巢癌发病机制中的作用, 并为开发新的内分泌治疗策略提供思路与启示。

**关键词:** 雌激素受体; 卵巢癌; 基因转录调控; 辅助调节因子

中图分类号: Q74; R737.31 文献标志码: A

## Estrogen receptor-mediated transactivation in ovarian cancer

YING Tao<sup>1</sup>, ZHAO Yue<sup>2\*</sup>

(1 The First Clinical Department, China Medical University, Shenyang 110001, 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, School of Life Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China)

**Abstract:** Estrogen receptor (ER) is a crucial member of the nuclear receptor superfamily, playing a significant role in modulating the expression of target gene that can be regulated by co-regulatory factors and non-coding RNAs. Numerous studies have revealed that ERs-mediated transactivation is associated with the development of epithelial ovarian cancer and ovarian granulosa cell tumor, especially endometrioid ovarian cancer. Our review aims to summarize the newly discovered roles of co-regulatory factors, non-coding RNAs and the target genes in ERs-mediated transactivation, as well as the involvement of ERs in the progression of endometriosis to endometriosis-associated ovarian cancer. We believe this will provide insight into understanding the pathogenesis of those ovarian cancers and developing novel endocrine therapy strategies.

**Key words:** estrogen receptor; ovarian cancer; modulation of gene transcription; co-regulator

卵巢肿瘤是常见的妇科肿瘤, 具有高度的异质性, 在组织学上主要分为上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索-间质肿瘤及转移性肿瘤; 根据生物学行为的不同, 可进一步分为良性、交界性和恶性。其中恶性卵巢肿瘤, 即卵巢癌 (ovarian cancer, OC), 因其早期不易发现、缺乏有效的治疗手段, 致死率仍居妇科恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 是最常见的组织学亚型, 约占总体的 90%, 其又可分为高浆液性 (high-grade serous

ovarian cancer, HGSOC)、低浆液性 (low-grade serous ovarian cancer, LGSOC)、子宫内膜样 (endometrioid ovarian cancer, ENOC)、透明细胞性 (clear cell ovarian cancer, CCOC) 和黏液性 (mucinous ovarian cancer, MOC)。不同类型的卵巢癌中雌激素受体 (estrogen

收稿日期: 2024-06-01; 修回日期: 2024-07-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(32370634, 32170603)

\*通信作者: E-mail: yzhao30@cmu.edu.cn

receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 表达的情况不同: HGSOC 主要表现为 ER+/PR-, 其次为 ER+/PR+; LGSOC 则主要表现为 ER+/PR+, 其次是 ER+/PR-; ENOC 主要表现为 ER+/PR+; MOC 和 CCOC 都主要为 ER-/PR-<sup>[2]</sup>。而成人型的颗粒细胞瘤 (granulosa cell tumor, GCT) 属于恶性的性索-间质肿瘤, 具有分泌大量雌激素的特点。

一项针对 2 933 例卵巢癌患者的大规模研究发现, 在 HGSOC、LGSOC 和 ENOC 中, ER 的强阳性表达 (即细胞核染色  $\geq 50\%$ ) 分别占 60%、71% 和 60%, 显著高于 MOC 和 CCOC 中的 16% 和 14%<sup>[2]</sup>。这提示, ER 的差异性表达或许参与了不同类型卵巢癌的发生与发展。一项荟萃分析表明, 接受雌激素替代治疗的绝经后妇女罹患卵巢癌的风险会显著增加, 且主要为 LGSOC 和 ENOC<sup>[3]</sup>。尽管这些卵巢癌中存在活跃的雌激素信号转导, 但抗雌激素治疗的效果却不如乳腺癌<sup>[4]</sup>。同时, 诸多的体外研究揭示了 ERs 介导的基因表达可通过启动 PI3K/AKT、MAPK、NF- $\kappa$ B 等信号通路, 影响 EOC 细胞系的增殖、侵袭和上皮间质转化等生物学行为, 并且受到辅助调节因子和非编码 RNA 等的调控<sup>[4-11]</sup>。因此, 本文就 ERs 在上述类型的卵巢癌中作用的研究进展进行综述, 重点介绍参与的辅助调节因子、产生的下游效应以及 ERs 在子宫内膜异位症向其相关卵巢癌进展过程中所起作用的最新研究进展。

## 1 ERs

ERs 主要分为两大类: 经典核受体 (nER) 和膜性受体 (mER)。经典核受体又包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两个亚型, 分别由 *ESR1* 和 *ESR2* 基因编码。ER $\alpha$  和 ER $\beta$  具有相似的结构域: (1) A/B 结构域, 也被称为氨基酸末端域 (NH<sub>2</sub>-terminal domain, NTD), 内含一个配体非依赖的功能活化区 (activation function 1, AF-1); (2) C 区, 即 DNA 结合域 (DNA-binding domain, DBD), 与 DNA 上的雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE) 结合; (3) D 区, 铰链区 (hinge region), 连接 C 区与 E 区, 能够与伴侣蛋白结合; (4) E/F 区, 也被称为羧基末端配体结合域 (COOH-terminal ligand-binding domain, LBD), 内含配体依赖的转录激活区 (activation function 2, AF-2), 需与雌激素结合才能激活靶基因的转录<sup>[12]</sup>。

由于起始密码子的替代或选择性剪接的发生, ER $\alpha$  和 ER $\beta$  均存在异构体 (图 1)。ER $\alpha$  的异构体包括 ER $\alpha$ 46、ER $\alpha$ 36 等。ER $\alpha$ 46 缺乏 AF-1 结构域。

ER $\alpha$ 36 不仅缺失了 AF-1 区域, 其 AF-2 区域的 138 个氨基酸还被特异性序列取代<sup>[13]</sup>。ER $\beta$  则有 ER $\beta$ 1~5 五种亚型, 将在后文详述。

mER 主要包括 G 蛋白偶联的雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER)、G $\alpha$ q-ER、ER-X 以及核受体的膜性成分。近年来研究较多的是 GPER1, 其又称 GPR30。作为典型的 G 蛋白偶联受体家族的成员, GPER 由 7 个跨膜  $\alpha$ -螺旋区、4 个胞外段和 4 个胞质段组成<sup>[14]</sup>。

此外, 雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERRs) 也是一类属于核受体超家族的蛋白质分子, 包括 ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$  和 ERR $\gamma$  三个主要亚型。ERRs 以不依赖于雌激素结合的方式发挥作用, 常作为孤儿受体与其他分子相互作用来调控基因表达<sup>[15-16]</sup>。

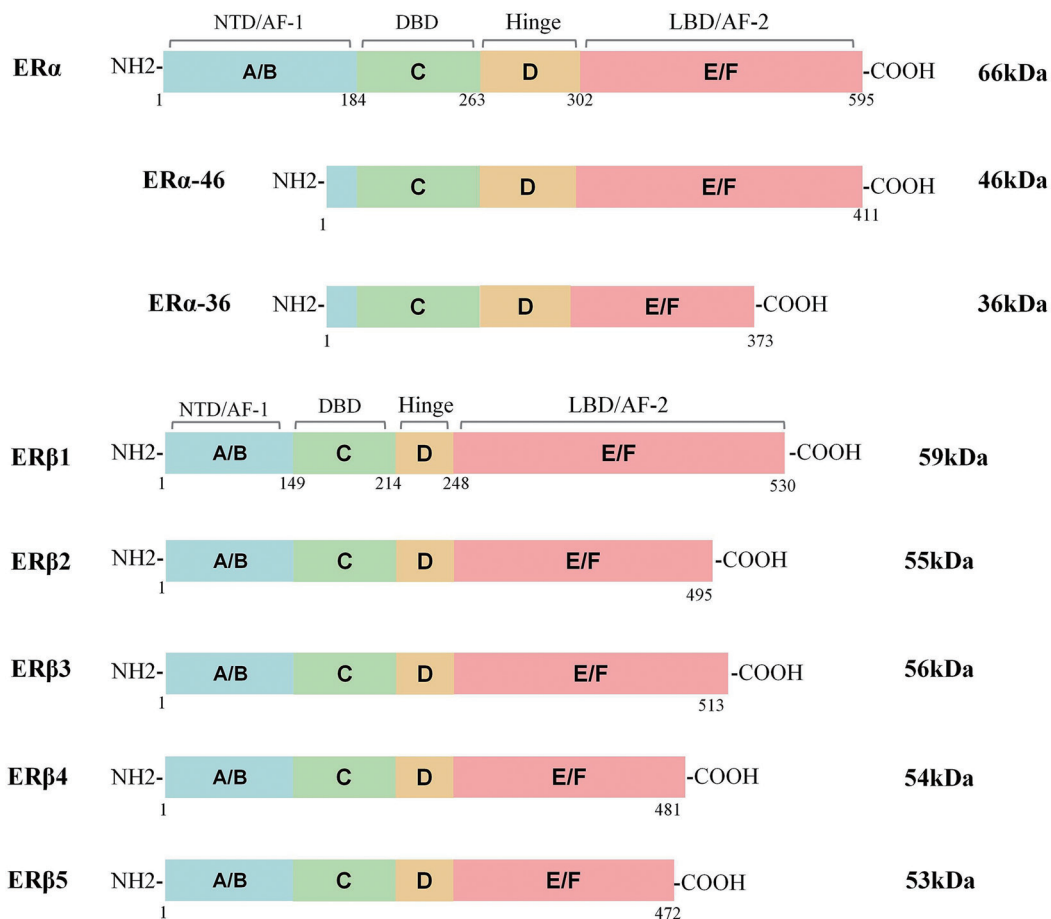
## 2 ERs介导的基因表达方式

ERs 介导的基因表达方式可分为直接基因组作用、间接基因组作用、mER 介导的信号通路作用和配体非依赖途径。

直接基因组作用是雌激素与经典 ERs 结合形成二聚体, 激活的二聚体从细胞质转移到细胞核内, 与靶基因启动子上的 ERE 结合, 从而诱导靶基因 *c-myc*、*GREB1*、*TFF1* 等的转录和翻译<sup>[17]</sup>。间接基因组作用则是由于部分靶基因缺乏 ERE, 导致其转录无法直接受到 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的调控, 而是间接通过 AP-1 (activator protein-1) 和 SP-1 (stimulating protein-1) 等转录因子调控<sup>[18]</sup>。

在上述过程中, ERs 能够招募转录因子、表观遗传相关的酶和染色质重塑因子等辅助调节因子 (co-regulators), 它们通过直接参与转录水平的调控或改变靶基因启动子区域的组蛋白修饰水平来调控转录。根据作用的不同, 辅助调节因子还可分为共激活因子 (co-activators) 和共抑制因子 (co-repressors)。共激活因子如 CBP/p300、PELP1、BAP18、MYSM1 等可对 ERs 的转录活性起促进作用, 而共抑制因子如 SMRT、NCOR1、BRCA1 等则起抑制作用<sup>[17, 19-20]</sup>。

mER 介导的信号通路作用, 可由 GPER 或核受体的膜性部分激活<sup>[18]</sup>。例如, GPER 被雌激素或 G-1 配体激活后, 先活化相连的 G 蛋白, 导致 G $\alpha$  $\beta$  $\gamma$  解离, 从而激活或抑制下游效应分子, 改变细胞内的第二信使的含量和分布, 通过 PI3K、cAMP、MAPK 和 IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> 等信号通路发挥快速的非基因组生理效应<sup>[21]</sup>。



ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 具有相似的结构域: A/B区(NTD/AF-1)、C区(DBD)、D区(Hinge)和E/F区(LBD/AF-2)。ER $\alpha$ 存在ER $\alpha$ 46、ER $\alpha$ 36等异构体, ER $\beta$ 有ER $\beta$ 1~5五种亚型。氨基酸末端域(NH<sub>2</sub>-terminal domain, NTD); 配体非依赖的功能活化区(activation function 1, AF-1); DNA结合域(DNA-binding domain, DBD); 雌激素反应元件(estrogen response element, ERE); 铰链区(hinge region); 羧基末端配体结合域(COOH-terminal ligand-binding domain, LBD); 配体依赖的转录激活区(activation function 2, AF-2)。

图1 ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 及其异构体结构示意图

配体非依赖途径则是一种不依赖于雌激素的激活ER的方式。目前发现,某些特定的生长因子信号,如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和表皮生长因子(EGF),可通过RAS-MAPK级联反应,使ER的AF-1结构域上第118位丝氨酸残基磷酸化,从而不依赖雌激素激活转录过程<sup>[22]</sup>。

此外,最近的研究还发现了ERs的一些新功能:ER $\alpha$ 的LBD区域存在点突变,使其构象改变为模拟雌激素结合状态,从而不依赖雌激素结合就可激活下游靶基因的转录<sup>[23]</sup>。Xu等<sup>[24]</sup>在乳腺癌中的研究发现,ER $\alpha$ 还是一种非经典的RNA结合蛋白,可调控UPR(unfolded protein response)通路中XBPI1 mRNA的可变剪接过程,并调节应激反应蛋白如eIF4G2和MCL1 mRNA的翻译。这些新功能的揭示也为卵巢癌的研究提供了新的方向。

### 3 ERs在卵巢癌中表达和作用

#### 3.1 ER $\alpha$

ER $\alpha$ 在ENOC、HGSOc、LGSOC和GCT中呈现高表达,而在MOC和CCOC中呈低表达<sup>[2]</sup>。在晚期卵巢肿瘤中,细胞核内的ER $\alpha$ 表达显著上升,而细胞质中的ER $\alpha$ 表达明显下降<sup>[25]</sup>。ER $\alpha$ 介导的基因转录在卵巢癌中起促癌作用:ER $\alpha$ 可通过上调c-fos、c-myc等与增殖有关的基因,促进EOC细胞的增殖;ER $\alpha$ 可通过降低E-cadherin和增加Snail、Slug的表达,促进EOC细胞的迁移和上皮-间质转化(EMT)<sup>[26-27]</sup>。此外,异构体ER $\alpha$ 36与乳腺癌细胞的增殖和转移有关,但在卵巢癌中尚未开展相关研究<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 ER $\beta$

由于存在选择性剪接,ER $\beta$ 具有ER $\beta$ 1~ER $\beta$ 5



五种亚型。其中 ER $\beta$ 1 是唯一具有完整功能的亚型,能够直接结合配体<sup>[29]</sup>。因此,目前开发的 ER $\beta$  激动剂和拮抗剂主要靶向 ER $\beta$ 1。ER $\beta$ 2~ER $\beta$ 5 在 LBD 结合域上存在缺陷,无法直接结合配体,但能与 ER $\beta$ 1 形成异源二聚体,从而也可以依赖配体的方式诱导转录<sup>[25]</sup>。ER $\beta$ 3 仅在睾丸中表达。

在正常卵巢组织中,ER $\beta$ 1 呈高水平表达,并随着卵巢肿瘤的进展而逐渐减少<sup>[29]</sup>。ER $\beta$ 1 被认为具有抗肿瘤效应,可降低卵巢癌干细胞的增殖、侵袭性和 EMT,促进细胞凋亡,并减少化疗耐药性和肿瘤复发的风险<sup>[30]</sup>;ER $\beta$ 1 能抑制 SKOV3 细胞的生长和活力,并通过激活 caspase 3/7 以及促进细胞膜磷脂酰丝氨酸的易位,诱导细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

与 ER $\beta$ 1 的抑制作用相反,ER $\beta$ 2 和 ER $\beta$ 5 在卵巢癌中可表现出促进癌细胞迁移和侵袭的作用。特别是在 HGSOC 中,ER $\beta$ 2 在细胞质中高表达,并与患者低生存率及化疗耐药性密切相关<sup>[32]</sup>。ER $\beta$ 2 能促进癌细胞的迁移和侵袭,并可通过在线粒体中与 BAD 结合而抑制凋亡<sup>[25,32]</sup>;ER $\beta$ 5 则通过激活 FAK/c-src 通路,促进 ES-2 和 OVAC420 卵巢癌细胞的迁移、侵袭和增殖<sup>[25]</sup>。

### 3.3 ERRs

ERRs 在各类型的卵巢癌中频繁表达。高表达的 ERR $\beta$  和 ERR $\gamma$  显著降低浆液性卵巢癌患者的总生存期,且 ERR $\gamma$  是该类型患者 OS 的独立预后标志物<sup>[15]</sup>。在 HO8910 细胞系中,ERR $\alpha$  可增强 EMT,促进 EOC 侵袭和转移<sup>[33]</sup>。

## 4 ERs介导基因转录调控在卵巢癌中的作用

### 4.1 EVI1

亲嗜性病毒整合位点 1 (ecotropic viral integration site-1, EVI1) 是一种致癌转录因子<sup>[34]</sup>。2021 年的一项研究探讨了 EVI1 在 HGSOC 中的作用,特别是其与雌激素信号转导的关系。该研究发现,EVI1 在 HGSOC 中扩增和过表达的比例高达 30%;更重要的是,EVI1 可作为 ER $\alpha$  的共激活因子,增强 ER $\alpha$  介导的雌激素信号转导,促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和异种移植生长<sup>[5]</sup>。

### 4.2 BP-1

2,4-二羟基二苯甲酮 (2,4-Dihydroxybenzophenone, BP-1) 是一种存在于个人护理产品中的新兴污染物,可在体内蓄积并导致内分泌紊乱等健康问题<sup>[35]</sup>。BP-1 可通过 ER $\alpha$  介导的信号通路,促进 BG-1 卵巢癌细胞生长,上调细胞周期中 cyclin D1 的表达,

并促进异种移植小鼠模型的肿瘤生长<sup>[35]</sup>。研究发现,BP-1 是 ER $\alpha$  的共激活因子,可与 ER $\alpha$  配体结合域 LBD 稳定结合,从而促进  $\beta$ -catenin 进入细胞核,引发 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的异常活化,并促进 SKOV3 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT<sup>[6]</sup>。

### 4.3 DOT1L

类端粒沉默干扰体 1 (disruptor of telomeric silencing-1-like, DOT1L) 是一种组蛋白甲基转移酶,可特异性地催化组蛋白 H3 的第 79 位赖氨酸 (H3K79) 发生单甲基化、二甲基化和三甲基化<sup>[36]</sup>。DOT1L 首先在乳腺癌中被证实是 ER $\alpha$  的共激活因子,它可通过甲基化改变染色质状态,促进 ER $\alpha$  结合靶基因启动子并增强转录<sup>[37]</sup>。随后,Salvati 等<sup>[4]</sup>在浆液性卵巢癌细胞中也证实了 ER $\alpha$  的共激活作用。他们的研究都发现,当使用拮抗剂抑制 ER $\alpha$  和 (或) DOT1L 时,基因启动子中 H3K79me2 和 H3K4me3 的活性转录标记会减少,下调包括 ESR1 基因在内的多种靶基因的表达,从而表现为癌细胞增殖下降,细胞周期停滞,凋亡增加<sup>[4,37]</sup>。因这种靶向上游 ER $\alpha$  共调节因子的方法可阻碍 ER $\alpha$  信号转导,并降低 ER $\alpha$  水平,或许可成为克服乳腺癌内分泌治疗耐药和卵巢癌内分泌治疗效果不明显的治疗靶点。

### 4.4 KDM1A

组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1A (lysine-specific histone demethylase 1A, KDM1A/LSD1) 是一种表观遗传修饰酶,可使组蛋白 H3 的第四位赖氨酸 (H3K4) 和第九位赖氨酸 (H3K9) 发生去甲基化或去二甲基化。KDM1A 可作为类固醇激素受体的共调节分子,协助调控 ER $\alpha$  和雄激素受体介导的基因表达<sup>[38]</sup>。研究发现,KDM1A 在卵巢癌中是一种 ER $\beta$  的共抑制因子,可阻碍 ER $\beta$  发挥抑癌作用。当联合应用 KDM1A 抑制剂和 ER $\beta$  激动剂时,可通过增加启动子上相关组蛋白甲基化来增强 ER $\beta$  转录活性,改变与细胞凋亡、细胞周期和 EMT 相关的基因表达,降低人卵巢癌细胞系的增殖和侵袭能力,并抑制卵巢癌小鼠模型中肿瘤的生长<sup>[7]</sup>。因此,利用染色质修饰药物或许能够重新激活沉默的 ER $\beta$  表达,进而作为一种潜在策略来克服他莫昔芬耐药性。

### 4.5 非编码RNA

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类由基因组转录而成但不编码蛋白质的 RNA 分子,主要包括微小 RNA (microRNAs, miRNAs)、长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 等。ncRNA 可通过表观遗传、转录后调节等基因表达调控机制,

促进或抑制卵巢癌相关基因的表达,具有靶向治疗不同类型卵巢癌的巨大潜力。

He等<sup>[39]</sup>发现,miR-26b可靶向*ESR1*的3'UTR,抑制*ESR1*基因表达ER $\alpha$ ,从而抑制SKOV3卵巢癌细胞的生长和EMT。Qiu等<sup>[11]</sup>研究发现,E2可通过ER $\alpha$ 介导的基因转录上调TC0101441,并通过CDK4、CDK6和cyclin D1促进EOC细胞增殖。因其可被雌激素调控,TC0101441又被称为雌激素诱导的长链非编码RNA-1(ElncRNA1)。在EOC中ncRNA与ERs是可以互相调节的:ERs可以配体依赖的方式,调控ncRNA的表达;相反,ncRNA也可以调控ERs的表达以及其介导的基因表达调控。由于ncRNAs可以存在于血清、唾液和尿液等体液中,并且其表达可随疾病进展而发生改变,有望成为卵巢肿瘤诊断和预后判断的生物学标志物。

## 5 ERs调控的下游靶基因在卵巢癌中的潜在作用

### 5.1 *GREB1*

*GREB1* (growth regulation by estrogen in breast cancer 1)是ER $\alpha$ 的靶基因,其表达水平可随着ER $\alpha$ 的激活而增加。然而,也有研究表明*GREB1*是ER $\alpha$ 的共调节因子,但在卵巢癌中的机制尚不清楚<sup>[40]</sup>。Hodgkinson等<sup>[8]</sup>研究发现,敲除*GREB1*基因能显著延长卵巢癌细胞移植小鼠的存活时间;*GREB1*可促进卵巢癌细胞的增殖和迁移能力,并诱导与Colla2(编码胶原蛋白I亚基)相关的间充质形态转变;*GREB1*在ER $\alpha$ 阳性的正常女性生殖道组织中均有表达,并且在浆液性、子宫内膜样和黏液性卵巢癌中常表现出*ESR1*和*GREB1*共同阳性。在卵巢颗粒细胞肿瘤的研究中也发现,ER $\alpha$ 可通过上调*GREB1*表达来促进肿瘤细胞生长<sup>[41]</sup>。

### 5.2 *RAD51*

*RAD51*是一种同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因,它编码的蛋白质是HRR中关键的重组酶,能够识别受损的单链DNA,并将其与同源的双链DNA配对,从而精确修复DNA双链断裂损伤<sup>[42]</sup>。因此,研究中常用*RAD51*的表达水平来反映HRR机制的功能状态。Hao等<sup>[43]</sup>的研究发现,*RAD51*是ER $\alpha$ 介导基因表达的下游靶基因,并且ER $\alpha$ 可通过AP-1介导的非经典模式招募共抑制因子CtBP,直接作用于*RAD51*上游的启动子,抑制*RAD51*的表达而导致HRR的功能缺陷;同时,该过程还增强了EOC细胞对化疗药物的敏感性<sup>[43]</sup>。这提示,尽管DNA损伤修复机制缺陷能

促进EOC的进展,但似乎也可通过雌激素影响HRR机制而增强肿瘤的化疗效果。

### 5.3 *PTEN*

*PTEN* (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten)是一种抑癌基因,其表达产物PTEN蛋白可通过PI3K通路调节细胞增殖、迁移和存活。在以往的研究中,*PTEN*基因的缺失已被认为是卵巢癌的常见驱动因素之一,且该缺失与HGSOE和CCOC组织中激素受体的表达存在相关性<sup>[44]</sup>。Li等<sup>[45]</sup>的研究进一步揭示了它与ER之间的复杂关系:雌激素通过ER $\alpha$ 介导的通路降低*PTEN*表达水平,并通过GPR30-PKC非基因组通路磷酸化PTEN蛋白,激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而促进癌细胞增殖和迁移,加剧卵巢癌的发展。

### 5.4 *FOXL2*

翼状螺旋/叉头转录因子2(winged-helix/forkhead transcription factor 2, FOXL2)位于人类染色体3q23,属于叉头盒转录因子超家族的一员,是ER $\beta$ 调控的下游靶基因。超过95%的成人型GCT中可检测到*FOXL2*突变,且普遍观点认为该突变与肿瘤的高雌激素分泌特性有关<sup>[46]</sup>。Wu等<sup>[47]</sup>在人卵巢颗粒样肿瘤细胞系KGN中的研究揭示了雌激素通过其受体反馈调节*FOXL2*的表达并促进凋亡的机制:大剂量雌激素可通过ER $\beta$ 介导的基因表达上调*FOXL2* mRNA和蛋白表达,增加caspase 3和PTEN mRNA表达,从而抑制肿瘤细胞增殖和促进凋亡;而一部分增加的*FOXL2*又可被雌激素介导的GPR30-PKC信号通路磷酸化。

## 6 ERs在子宫内膜异位症相关卵巢癌中的作用

目前流行病学和组织病理学已证实,CCOC和ENOC是子宫内膜异位症相关卵巢癌(endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC)<sup>[48-49]</sup>,并认为基因突变、表观遗传修饰及卵巢微环境引起的雌激素和ERs信号的改变,是导致子宫内膜异位症向卵巢癌转变的潜在机制。

一项基于中国人群的临床研究同样证实了CCOC中ER、PR呈低表达,且预后较差;而ENOC中ER、PR呈高表达,发病趋向年轻化,并且常伴发子宫内膜癌<sup>[48]</sup>。进一步的研究发现,CCOC中*ESR1*基因启动子呈高度甲基化,且ER $\alpha$ 和其相关转录因子结合位点(如FOXA1/2和GATA3)也都呈现较高的甲基化;而ENOC中ER $\alpha$ 结合位点的甲基化水平则较低,与该类型中ER $\alpha$ 信号的过度激活

相一致。CCOC 和 ENOC 中 RNA 的表达情况分别与正常子宫内膜在月经周期的分泌期和增殖期相似<sup>[50]</sup>, 这表明它们可能起源于不同时期的子宫内膜异位症组织。此外, 4-OH-E2 等毒性雌激素代谢物可损伤 DNA 并诱导突变, 推测 ERs 可能会将代谢物集聚在 DNA 上, 从而加剧 DNA 损伤和突变; E2 还可通过 ER $\beta$  诱导强烈的炎症反应, 并以旁分泌的方式传递给邻近的上皮细胞<sup>[51]</sup>。He 等<sup>[52]</sup> 的研究发现, 子宫内膜异位症和 EAOE 中低表达的 miR-148a 可降低 Bax/Bcl-2 比值和 caspase3/9 活性, 增加 HLA-G 蛋白表达, 提高细胞活力, 抑制凋亡, 从而促进卵巢子宫内膜异位症和子宫内膜性卵巢癌的发生发展。

## 7 卵巢癌的内分泌治疗

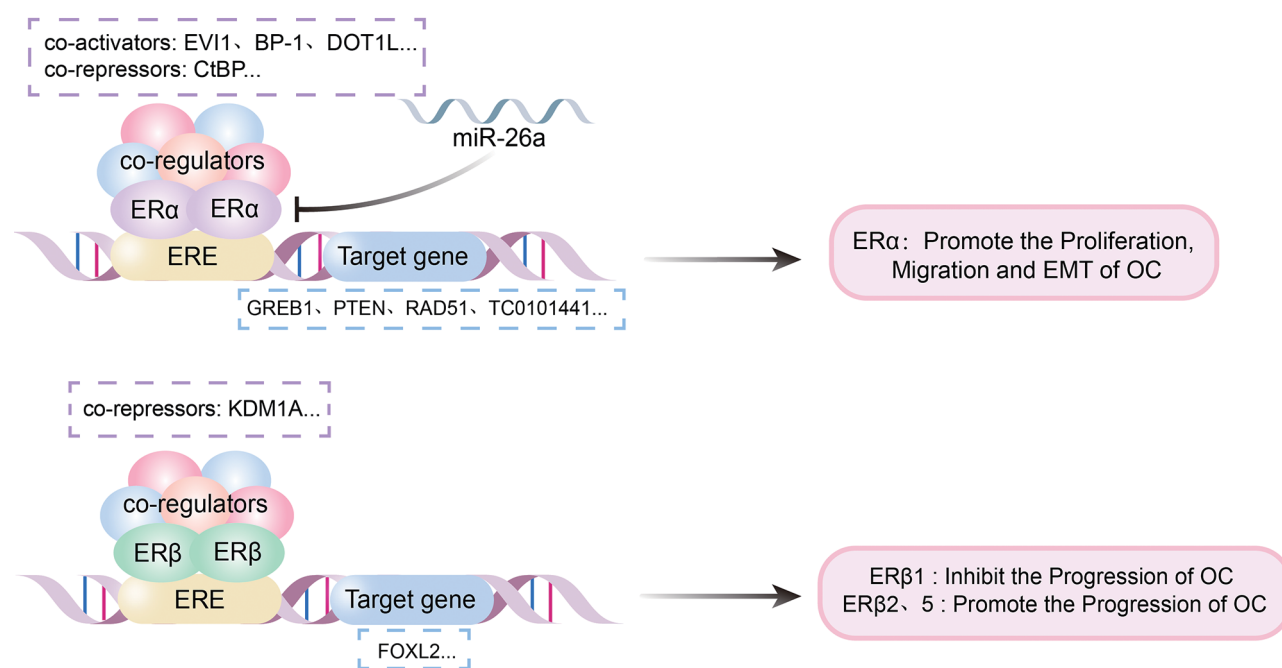
针对 ERs 信号通路的内分泌治疗, 被广泛应用于 ER $\alpha$  阳性的乳腺癌的治疗中。常用的抗雌激素药物包括: 芳香化酶抑制剂 (AIs), 如来曲唑可通过抑制芳香化酶来降低雌激素水平; 选择性雌激素受体调节剂 (SERMs), 如他莫昔芬可与雌激素竞争并调节 ERs 的转录, 从而发挥拮抗作用; 选择性雌激素受体降解剂 (SERDs), 如氟维司群可通过结合、阻断并降解 ERs, 实现 ERs 信号的完全抑制等<sup>[53]</sup>。

在卵巢癌中, 尽管内分泌治疗可应用于 ERs 表达较高的 LGSOC、G1 级 ENOC 以及复发性卵巢癌,

但其效果通常一般且不稳定。基于对 ERs 在卵巢癌中作用机制的分析, 认为可能与以下几种原因有关。(1) ERs 通路与其他信号通路之间存在复杂的交互作用, 抑制一种通路并不能完全消除细胞中 ERs 的调节作用。(2) 尽管卵巢癌和乳腺癌都表达 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ , 且通常认为 ER $\alpha$  起促癌作用, ER $\beta$  起抑癌作用, 但在卵巢癌中 ER $\beta$  的作用似乎更为重要。因此, 使用内分泌治疗可能会降低 ER $\beta$  的抑癌作用, 从而导致针对卵巢癌的治疗效果不明显。(3) 卵巢与乳腺组织中 ERs 的辅助调节因子库存在差异, 这决定了 ERs 在两种组织中对基因的调节具有不同和不重叠的影响<sup>[4, 8, 20]</sup>。

## 8 结语与展望

本文回顾了近年来 ERs 信号通路在卵巢癌中作用的最新研究成果。ERs 在 GCT 和 ENOC、HGSOC 等 EOC 类型中起调控作用, 并介导子宫内膜异位症向 EAOE 的转变。但总的来说, ERs 与 ENOC 之间的关系最密切, 在其发生与发展中扮演着最为核心的角色。同时, 本文还聚焦于辅助调节因子与非编码 RNA 在 ERs 介导的基因表达调控中的作用, 以及由此激发的靶基因和下游反应网络 (图 2)。这些研究将有助于更好地了解卵巢癌的发生、发展和转归机制, 也为卵巢癌的预防和治疗提供了新的实



该图总结了 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  在卵巢癌中的基因调控机制, 包括参与其中的辅助调节因子 (co-regulator)、非编码 RNA 以及所被调控的下游靶基因。辅助调节因子根据作用的不同分为共激活因子 (co-activator) 和共抑制因子 (co-repressor)。

图2 ERs介导的基因表达调控在卵巢癌中作用的机制



验和理论依据。虽然不同类型的卵巢癌中 ERs 表达情况存在显著差异,其相应的分子机制各不相同,但这也为卵巢癌的精准化和个体化治疗提供了新思路。

值得注意的是,细胞系中 ERs 的表达可能与实际临床患者的情况存在差异,影响实验研究的准确性。例如,卵巢癌细胞系 A2780 和 OVCAR3 分别属于 ENOC 和 HGSOc,却不表达 ER $\alpha$ 。目前大多数探究 ERs 功能的实验主要使用 SKOV3 细胞系,其病理类型属于浆液性,因而所得到的结论也具有一定的局限性。综上所述,未来期待有更多研究在深入探索 ERs 介导的基因转录调控在特别类型卵巢癌中作用机制的基础上,发现与特异性卵巢癌密切相关的 ERs 辅助调节因子、非编码 RNA 和靶基因,从而更深入地揭示不同类型卵巢癌的发病机制,并为开发卵巢癌治疗新策略提供实验依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy. *Nat Cancer*, 2023, 4: 1239-57
- [2] Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 853-62
- [3] Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2015, 385: 1835-42
- [4] Salvati A, Gigantino V, Nassa G, et al. The histone methyltransferase DOT1L is a functional component of estrogen receptor  $\alpha$  signaling in ovarian cancer cells. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1720
- [5] Wang Z, Li Y, Wang N, et al. EVI1 overexpression promotes ovarian cancer progression by regulating estrogen signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 534: 111367
- [6] Liu X, Zhan T, Gao Y, et al. Benzophenone-1 induced aberrant proliferation and metastasis of ovarian cancer cells via activated ER $\alpha$  and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways. *Environ Pollut*, 2022, 292: 118370
- [7] Venkata PP, Jayamohan S, He Y, et al. Pharmacological inhibition of KDM1A/LSD1 enhances estrogen receptor  $\beta$ -mediated tumor suppression in ovarian cancer. *Cancer Lett*, 2023, 575: 216383
- [8] Hodgkinson K, Forrest LA, Vuong N, et al. GREB1 is an estrogen receptor-regulated tumour promoter that is frequently expressed in ovarian cancer. *Oncogene*, 2018, 37: 5873-86
- [9] Shen W, Song M, Liu J, et al. MiR-26a promotes ovarian cancer proliferation and tumorigenesis. *PLoS One*, 2014, 9: e86871
- [10] Lam SS, Mak AS, Yam JW, et al. Targeting estrogen-related receptor alpha inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell properties of ovarian cancer cells. *Mol Ther*, 2014, 22: 743-51
- [11] Qiu JJ, Zhang XD, Tang XY, et al. ElncRNA1, a long non-coding RNA that is transcriptionally induced by oestrogen, promotes epithelial ovarian cancer cell proliferation. *Int J Oncol*, 2017, 51: 507-14
- [12] Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem*, 2021, 65: 867-75
- [13] Mahboobifard F, Dargahi L, Jorjani M, et al. The role of ER $\alpha$ 36 in cell type-specific functions of estrogen and cancer development. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105307
- [14] Mauvais-Jarvis F, Lange CA, Levin ER. Membrane-initiated estrogen, androgen, and progesterone receptor signaling in health and disease. *Endocr Rev*, 2022, 43: 720-42
- [15] Schöler-Toprak S, Weber F, Skrzypczak M, et al. Expression of estrogen-related receptors in ovarian cancer and impact on survival. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147: 2555-67
- [16] Crevet L, Vanacker JM. Regulation of the expression of the estrogen related receptors (ERRs). *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 4573-9
- [17] Luan R, He M, Li H, et al. MYSM1 acts as a novel co-activator of ER $\alpha$  to confer antiestrogen resistance in breast cancer. *EMBO Mol Med*, 2024, 16: 10-39
- [18] Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, et al. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 6834
- [19] Sun G, Wei Y, Zhou B, et al. BAP18 facilitates CTCF-mediated chromatin accessible to regulate enhancer activity in breast cancer. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 1260-78
- [20] Sun G, Wang C, Wang S, et al. An H3K4me3 reader, BAP18 as an adaptor of COMPASS-like core subunits co-activates ER $\alpha$  action and associates with the sensitivity of antiestrogen in breast cancer. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 10768-84
- [21] Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19: 407-24
- [22] Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science*, 1995, 270: 1491-4
- [23] Irani S, Tan W, Li Q, et al. Somatic estrogen receptor  $\alpha$  mutations that induce dimerization promote receptor activity and breast cancer proliferation. *J Clin Invest*, 2024, 134: e163242
- [24] Xu Y, Huangyang P, Wang Y, et al. ER $\alpha$  is an RNA-binding protein sustaining tumor cell survival and drug resistance. *Cell*, 2021, 184: 5215-29.e17
- [25] Chan KKL, Siu MKY, Jiang YX, et al. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and

- prognosis. *BMC Cancer*, 2017, 17: 606
- [26] Kozielec MJ, Piastowska-Ciesielska AW. Estrogens, estrogen receptors and tumor microenvironment in ovarian cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14673
- [27] Park SH, Cheung LW, Wong AS, et al. Estrogen regulates Snail and Slug in the down-regulation of E-cadherin and induces metastatic potential of ovarian cancer cells through estrogen receptor  $\alpha$ . *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 2085-98
- [28] Park M, Lee SH, Bui QT, et al. The essential role of YAP in ER $\alpha$ -mediated proliferation and the epithelial-mesenchymal transition in MCF-7 breast cancer cells. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1057276
- [29] Hua H, Zhang H, Kong Q, et al. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol*, 2018, 7: 24
- [30] He Y, Alejo S, Venkata PP, et al. Therapeutic targeting of ovarian cancer stem cells using estrogen receptor  $\beta$  agonist. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 7159
- [31] Treeck O, Pfeiler G, Mitter D, et al. Estrogen receptor  $\beta$ 1 exerts antitumoral effects on SK-OV-3 ovarian cancer cells. *J Endocrinol*, 2007, 193: 421-33
- [32] Langdon SP, Herrington CS, Hollis RL, et al. Estrogen signaling and its potential as a target for therapy in ovarian cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1647
- [33] Huang W, Chen L, Sun P. ER $\alpha$  expression in ovarian cancer and promotes ovarian cancer cells migration *in vitro*. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305: 1525-34
- [34] Lux S, Milsom MD. EVI1-mediated programming of normal and malignant hematopoiesis. *Hemasphere*, 2023, 7: e959
- [35] Park MA, Hwang KA, Lee HR, et al. Benzophenone-1 stimulated the growth of BG-1 ovarian cancer cells by cell cycle regulation via an estrogen receptor  $\alpha$ -mediated signaling pathway in cellular and xenograft mouse models. *Toxicology*, 2013, 305: 41-8
- [36] Lin H, Cheng K, Kubota H, et al. Histone methyltransferase DOT1L is essential for self-renewal of germline stem cells. *Genes Dev*, 2022, 36: 752-63
- [37] Nassa G, Salvati A, Tarallo R, et al. Inhibition of histone methyltransferase DOT1L silences ER $\alpha$  gene and blocks proliferation of antiestrogen-resistant breast cancer cells. *Sci Adv*, 2019, 5: eaav5590
- [38] Metzler VM, De Brot S, Haigh DB, et al. The KDM5B and KDM1A lysine demethylases cooperate in regulating androgen receptor expression and signalling in prostate cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1116424
- [39] He G, Liu X, Liu L. microRNA-26b inhibits growth and cellular invasion of ovarian cancer cells by targeting estrogen receptor  $\alpha$ . *3 Biotech*, 2022, 12: 168
- [40] Mohammed H, D'santos C, Serandour AA, et al. Endogenous purification reveals GREB1 as a key estrogen receptor regulatory factor. *Cell Rep*, 2013, 3: 342-9
- [41] Cluzet V, Devillers MM, Petit F, et al. Estradiol promotes cell survival and induces Greb1 expression in granulosa cell tumors of the ovary through an ER $\alpha$ -dependent mechanism. *J Pathol*, 2022, 256: 335-48
- [42] Torres-Esquius S, Llop-Guevara A, Gutiérrez-Enríquez S, et al. Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Netw Open*, 2024, 7: e247811
- [43] Hao D, Li J, Wang J, et al. Non-classical estrogen signaling in ovarian cancer improves chemo-sensitivity and patients outcome. *Theranostics*, 2019, 9: 3952-65
- [44] Martins FC, Couturier DL, Paterson A, et al. Clinical and pathological associations of PTEN expression in ovarian cancer: a multicentre study from the Ovarian Tumour Tissue Analysis Consortium. *Br J Cancer*, 2020, 123: 793-802
- [45] Li X, Miao C, Wang L, et al. Estrogen promotes epithelial ovarian cancer cells proliferation via down-regulating expression and activating phosphorylation of PTEN. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 743: 109662
- [46] Pilsworth JA, Todeschini AL, Neilson SJ, et al. FOXL2 in adult-type granulosa cell tumour of the ovary: oncogene or tumour suppressor gene? *J Pathol*, 2021, 255: 225-31
- [47] Wu J, Miao C, Lv X, et al. Estrogen regulates forkhead transcription factor 2 to promote apoptosis of human ovarian granulosa-like tumor cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 194: 105418
- [48] Zhou L, Yao L, Dai L, et al. Ovarian endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma: a 21-year retrospective study. *J Ovarian Res*, 2021, 14: 63
- [49] Steinbuch SC, Lüß AM, Eltrop S, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: from molecular pathologies to clinical relevance. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 4306
- [50] Beddows I, Fan H, Heinze K, et al. Cell state of origin impacts development of distinct endometriosis-related ovarian carcinoma histotypes. *Cancer Res*, 2024, 84: 26-38
- [51] Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer. *Endocrinology*, 2019, 160: 626-38
- [52] He SZ, Li J, Bao HC, et al. G protein-coupled estrogen receptor/miR-148a/human leukocyte antigen-G signaling pathway mediates cell apoptosis of ovarian endometriosis. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 1141-8
- [53] Bhatia N, Hazra S, Thareja S. Selective estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: an overview. *Eur J Med Chem*, 2023, 256: 115422