

雌激素受体及信号通路在宫颈癌中的研究进展

任丽娟, 索 静*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月27日

摘 要

雌激素可以调节宫颈的功能和代谢。研究认为, 宫颈癌的发生可能与雌激素及雌激素受体(ER)相关, 雌激素通过结合雌激素受体激活一系列信号事件, 影响宫颈癌的发生和进展。现将雌激素在宫颈癌中的作用机理的研究进展综述如下。

关键词

雌激素, 雌激素受体, 宫颈癌, 信号通路

Research Progress of Estrogen Receptor and Signal Pathway in Cervical Cancer

Lijuan Ren, Jing Suo*

Inner Mongolia Medical University, Huhhot Inner Mongolia

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 27th, 2021

Abstract

Estrogen can regulate the function and metabolism of the cervix. Studies suggest that the occurrence of cervical cancer may be related to estrogen and estrogen receptor (ER). Estrogen activates a series of signal events by binding to estrogen receptor, which affects the occurrence and progression of cervical cancer. The research progress on the mechanism of estrogen in cervical cancer is summarized as follows.

*通讯作者。

Keywords

Estrogen, Estrogen Receptor, Cervical Cancer, Signal Pathway

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 严重危害妇女健康。高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染是宫颈病变的始动环节, 但宫颈病变的发生、进展与很多信号通路及分子相关联, 受多种因素影响。作为女性重要的性激素之一, 雌激素可通过与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合激活转录过程或信号事件, 控制基因表达, 调控女性生殖系统的功能, 刺激靶细胞的发育、增殖、迁移和存活。宫颈是雌激素的靶器官, 宫颈癌大多数起源于宫颈鳞-柱交接部, 此处未成熟的化生鳞状上皮代谢活跃, 对激素高度敏感, 有学者认为雌激素在宫颈病变过程中可能发挥了致癌作用。

2. 雌激素与宫颈癌的相关性

早在1996年就有研究者在转基因小鼠中发现慢性雌激素暴露与HPV16癌基因之间存在协同合作[1]。2002年Moreno V等[2]研究发现, 服用避孕药5~9年的女性发生宫颈癌的相对危险度约为未服用者的3倍, 服用避孕药10年以上者发生宫颈癌的相对危险度约为未服用者的4倍。在Luhn P等[3]的研究中服用避孕药10年以上者发生宫颈癌及各级宫颈病变的相对危险度约为未服用者的2.42倍, 并且与低级别宫颈上皮内病变相比, 长期使用口服避孕药与高级别宫颈上皮内病变风险增加相关(OR = 1.97), 认为雌激素在宫颈癌前病变的进展中发挥了重要作用。有研究者认为从20岁开始使用10年口服避孕药与50岁时浸润性宫颈癌的累积发病率增加有[4]。Brake等[5]的研究证实持续给予生理水平的雌激素可有效促进转基因小鼠宫颈癌的发生, 若撤去外源性雌激素的作用, 宫颈病变会减少, 之前已形成的肿瘤也会部分转归。有研究认为雌二醇诱导HeLa细胞和SIHA细胞表达HPV的E6/E7癌基因, 并且可参与线粒体电子传递链、氧化磷酸化系统、糖酵解、戊糖磷酸途径和代谢信号通路的调控, 这不仅与宫颈的癌变过程密切相关, 并且有利于宫颈癌细胞的代谢适应和存活[6][7]。

3. 雌激素发挥作用的方式

雌激素发挥作用的方式复杂多样, 现已发现的雌激素介导的信号传导机制有如下4种: 1) 直接基因组信号: 雌激素与ER结合, 结合后的复合物二聚化并易位至细胞核, 诱导雌激素反应基因的转录变化, 此途径又分为经典雌激素反应元件(Estrogen Response Element, ERE)基因组模式和非ERE依赖基因组模式, 该通路起作用较缓慢, 通常需要数小时才能形成; 2) 间接基因组信号传导: 膜结合受体诱导细胞质事件, 例如调节膜的离子通道、第二信使级联和转录因子, 此途径相对比较迅速, 一般只需数秒至几分钟时间; 3) 不依赖于ER: 雌激素以不依赖ER的方式发挥抗氧化作用。4) 雌激素独立: 不依赖配体的基因组事件。其中最常见也最被研究者重视的是由雌激素受体介导的直接基因组效应和间接基因组效应。

4. 雌激素核受体及其介导的基因组效应信号通路

雌激素通过与核受体(nuclear estrogen receptor, nER)结合发挥慢速基因组效应。又分为ERE途径和非

ERE 途径。

ERE 途径:

ERE 途径是指无雌激素激活时, nER 处于静息的状态, 并与热休克蛋白 Hsp90 形成寡聚体锚定于胞浆内。当雌激素激活 nER 后, nER 与其形成复合体, 并发生构象改变, 使 Hsp90 蛋白解离, 发生受体二聚化, 入核, 进一步结合 ERE, 调节靶基因的表达。

非 ERE 途径:

非 ERE 依赖的基因组模式是指 nER 被雌激素激活后, 通过募集激活蛋白 1 (Activator Protein, AP1)、刺激蛋白 1 (Stimulator Protein, SP1)、NF- κ B、p53 和转录激活子-5 (STAT5)等发生交叉反应进而调节靶基因转录。

参与基因组效应的核受体包括 ER α 和 ER β 两种亚型, 两者在 DNA 结合域有 97%同源性, 而在配体结合域和转录活化功能域分别只有 55%和 30%的氨基酸相同[8]。ER α 和 Er β 的组织分布不同, 同一组织中的表达量也有差异, 在功能上似乎也发挥着不同的效应。

ER α 为第一种被发现的雌激素受体, 其转录活化功能域募集辅因子活性强, 启动效率高。研究者对 ER α 高表达的转基因鼠使用雌激素可最终导致宫颈癌的发生, 而对 ER α 表达缺乏的转基因鼠使用雌激素却不能诱发宫颈癌, 认为 ER α 在该小鼠模型中宫颈癌发生的早期阶段起着至关重要的作用, 而使用 ER α 拮抗剂可以预防已经发生宫颈病变的小鼠进展为宫颈癌, 甚至清除宫颈病变[9] [10]。在另一项研究中, 研究者敲除了转基因小鼠宫颈上皮中的 ER α 编码基因保留了基质中的 ER α 编码基因, 发现仍可促进小鼠宫颈上皮内病变和宫颈癌的发展, 并且所有肿瘤上皮细胞的 ER α 均为阴性, 由此认为宫颈基质细胞的 ER α 是雌激素诱发宫颈癌的作用位点, 雌激素信号传导须通过基质微环境中活化的成纤维细胞间接进行[11]。Lee SA 等人的研究也发现在表达人乳头瘤病毒(HPV)癌基因的小鼠模型中, 外源性雌激素通过间质 ER α 促进宫颈癌。有研究认为当 Er β 和 ER α 两者同时存在时, Er β 以浓度依赖的方式对 ER α 介导的转录活性进行拮抗[12]。但在宫颈癌中并没有观察到 Er β 对 ER α 的负向调节, 宫颈癌中 Er β 多呈阴性[10]。

5. 雌激素膜受体及其介导的非基因组效应信号通路

雌激素通过与膜受体(membrane receptor, mER)结合发挥快速非基因组效应。雌激素膜受体结合后可诱导细胞质事件, 如雌激素刺激的腺苷酸环化酶途径(cyclic adenosine mono-phosphate, cAMP)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)途径、钙离子通路(Cat²⁺)、丝裂原激活蛋白酶途径/细胞外调节蛋白激酶(mitogen activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase, MAPK/ERK)等。

现已发现的雌激素膜受体:

1) 不同剪切体的 ER α

ER α 有不同的截短变体, 主要有 ER- α 66、ER- α 46 和 ER- α 36。主要截短变体为 ER α 66, 即野生型 ER- α , 属于核型雌激素受体, 而 36 ku 的 ER α 36、46 ku 的 ER α 46 与 ER α 家族的其他核受体不同, 其定位于细胞膜, 属膜型雌激素受体。ER- α 36 主要介导非基因组雌激素信号传导, 可能参与癌症的细胞生长、增殖和分化。有研究结果显示 ER α 36 在宫颈鳞癌种的表达强度显著高于正常宫颈组织, ER- α 36 在宫颈癌组织中过度表达, ER- α 36 表达升高与宫颈癌患者预后不良有关(P < 0.01) [13]。ER- α 36 的下调显著抑制细胞侵袭、迁移和增殖。此外, ER α 36 的上调增加了 CaSki 和 HeLa 细胞系的侵袭、迁移和增殖能力。多项研究均证实 ER- α 36 的高表达促进了雌激素介导的宫颈癌细胞的增殖、侵袭和转移, 而沉默 ER- α 36 则具有相反的作用[14] [15]。

2) G 蛋白偶联受体 30 (G protein-coupled receptor 30-GPR30)

GPR30 是一种新型的雌激素受体, 是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族成员之一, 包括长度为 1128 bp

的开放读码框架, 编码一个包含 375 个氨基酸的蛋白, 其基因位于人类 7 号染色体 p22 区域, mRNA 全长为 2604 bp [16]。在上个世纪 90 年代末由几个研究团队将其从不同细胞中克隆分离而出。GPR30 和配体雌激素结合后, 快速激活第二信号通路, 如 ERK-MAPK 途径、GFR-ERK 途径、C-cAMP-PKA-MAPK 途径及 PI3K-Akt 途径等[17], 通过各种细胞内信号事件间接调节基因表达, 参与全身各个系统的多种病理生理活动。GPR30 在子宫、宫颈、乳腺、卵巢等器官中均可见表达。关于 GPR30 介导的雌激素对乳腺癌、子宫内膜癌影响的研究已有很多。GPR30 介导的非基因组信号通路在宫颈癌中的作用研究较少。李敏[18]通过在体外利用 GPR30 受体的激动剂和拮抗剂分别作用于宫颈癌细胞株, 结果发现宫颈癌细胞株中存在 GPR30, 体外调节 GPR30 的表达可影响宫颈癌细胞的生长。Friese, K 等[19]宫颈癌患者标本进行 GPR30 免疫组织化学染色, 发现 82.7% (129/156) 肿瘤细胞内 GPR30 阳性表达, 并且慢性宫颈炎、LSIL 及 HSIL 中 GPR30 的阳性表达率分别为: 20.00%, 52.00 和 87.5%, 三组之间具有统计学意义($P < 0.05$), 提示 GPR30 高表达可能在宫颈低级别病变进展为高级别病变的过程中发挥重要的作用。刘智博[20]的研究中宫颈癌组织中 GPR30 的表达明显高于对照组, 提示 GPR30 的异常活化可能促进了宫颈癌的发生, 由此认为 GPR30 有可能作为治疗宫颈癌的潜在靶点。研究者证实 GPR30 在宫颈腺癌的细胞膜和细胞质中有强表达, 尤其侵袭前沿表达最强, 能较好地鉴别肿瘤与非肿瘤性腺体(敏感性 75%), 是宫颈腺癌潜在的诊断和预后指标[21]。

综上所述, 雌激素受体及其作用方式复杂多样, 并且提示其在宫颈癌的发生中可能起着重要作用, 雌激素受体在未来或许可以成为治疗和预防宫颈癌的有效靶点。

参考文献

- [1] Arbeit, J.M., Howley, P.M. and Hanahan, D. (1996) Chronic Estrogen-Induced Cervical and Vaginal Squamous Carcinogenesis in Human Papillomavirus Type 16 Transgenic Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**, 2930-2935. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.7.2930>
- [2] Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., et al. (2002) Effect of Oral Contraceptives on Risk of Cervical Cancer in Women with Human Papillomavirus Infection: The IARC Multicentric Case-Control Study. *The Lancet*, **359**, 1085-1092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3)
- [3] Luhn, P., et al. (2013) The Role of Co-Factors in the Progression from Human Papillomavirus Infection to Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **128**, 265-270. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.003>
- [4] Gadducci, A., Cosio, S. and Fruzzetti, F. (2020) Estro-Progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. *Anticancer Research*, **40**, 5995-6002. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14620>
- [5] Brake, T. and Lambert, P.F. (2005) Estrogen Contributes to the Onset, Persistence, and Malignant Progression of Cervical Cancer in a Human Papillomavirus-Transgenic Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 2490-2495. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409883102>
- [6] Ramírez-López, I.G., Ramírez de Arellano, A., Jave-Suárez, L.F., Hernández-Silva, C.D., García-Chagollan, M., Hernández-Bello, J., Lopez-Pulido, E.I., Macias-Barragan, J., Montoya-Buelna, M., Muñoz-Valle, J.F. and Pereira-Suárez, A.L. (2019) Interaction between 17 β -Estradiol, Prolactin and Human Papillomavirus Induce E6/E7 Transcript and Modulate the Expression and Localization of Hormonal Receptors. *Cancer Cell International*, **19**, 227. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0935-6>
- [7] Riera Leal, A., Ortiz-Lazareno, P.C., Jave-Suárez, L.F., Ramírez De Arellano, A., Aguilar-Lemarroy, A., Ortiz-García, Y.M., Barrón-Gallardo, C.A., Solís-Martínez, R., Luquin De Anda, S., Muñoz-Valle, J.F. and Pereira-Suárez, A.L. (2020) 17 β -Estradiol-Induced Mitochondrial Dysfunction and Warburg Effect in Cervical Cancer Cells Allow Cell Survival under Metabolic Stress. *International Journal of Oncology*, **56**, 33-46. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4912>
- [8] Gustafsson, J.A. (1999) Estrogen Receptor Beta—A New Dimension in Estrogen Mechanism of Action. *Journal of Endocrinology*, **163**, 379-383. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1630379>
- [9] Chung, S.H. and Lambert, P.F. (2009) Prevention and Treatment of Cervical Cancer in Mice Using Estrogen Receptor Antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 19467-19472. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911436106>
- [10] Chung, S.H., Wiedmeyer, K., Shai, A., Korach, K.S. and Lambert, P.F. (2008) Requirement for Estrogen Receptor Alpha in a Mouse Model for Human Papillomavirus-Associated Cervical Cancer. *Cancer Research*, **68**, 9928-9934.

- <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2051>
- [11] Son, J., Park, Y. and Chung, S.H. (2018) Epithelial Oestrogen Receptor α Is Dispensable for the Development of Oestrogen-Induced Cervical Neoplastic Diseases. *The Journal of Pathology*, **245**, 147-152. <https://doi.org/10.1002/path.5069>
- [12] Lee, S.A., Baik, S. and Chung, S.H. (2021) Functional Roles of Female Sex Hormones and Their Nuclear Receptors in Cervical Cancer. *Essays in Biochemistry*, **65**, 941-950. <https://doi.org/10.1042/EBC20200175>
- [13] Wang, C., Zhang, T., Wang, K., Zhang, S., Sun, Q. and Yang, X. (2021) ER- α 36 Promotes the Malignant Progression of Cervical Cancer Mediated by Estrogen via HMGA2. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 712849. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.712849>
- [14] 孙清. 雌激素受体 ER- α 36 对宫颈癌生物学行为的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [15] Sun, Q., Liang, Y., Zhang, T., Wang, K. and Yang, X. (2017) ER- α 36 Mediates Estrogen-Stimulated MAPK/ERK Activation and Regulates Migration, Invasion, Proliferation in Cervical Cancer Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **487**, 625-632. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.105>
- [16] Bologa Cristian, G., *et al.* (2006) Virtual and Biomolecular Screening Converge on a Selective Agonist for GPR30. *Nature Chemical Biology*, **2**, 207-212. <https://doi.org/10.1038/nchembio775>
- [17] Revankar, C.M., Cimino, D.F., Sklar, L.A., Arterburn, J.B. and Prossnitz, E.R. (2005) A Transmembrane Intracellular Estrogen Receptor Mediates Rapid Cell Signaling. *Science*, **307**, 1625-1630. <https://doi.org/10.1126/science.1106943>
- [18] 李敏, 闫楠, 唐荣荣, 瞿全新, 钮础础, 刘佳佳, 王玉亮. GPR30在宫颈癌细胞生长中的作用及其机制研究[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(1): 18-21.
- [19] Friese, K., Kost, B., Vattai, A., *et al.* (2018) The G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER/GPR30) May Serve as a Prognostic Marker in Early-Stage Cervical Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **144**, 13-19. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2510-7>
- [20] 刘智博. 宫颈癌与正常宫颈组织中 ER、GPR30 表达情况的相关研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [21] Ino, Y., Akimoto, T., Takasawa, A., Takasawa, K., Aoyama, T., Ueda, A., Ota, M., Magara, K., Tagami, Y., Murata, M., Hasegawa, T., Saito, T., Sawada, N. and Osanai, M. (2020) Elevated Expression of G Protein-Coupled Receptor 30 (GPR30) Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Uterine Cervical Adenocarcinoma. *Histology and Histopathology*, **35**, 351-359.