

## Bidirectional Cross-talk Between Estrogen Receptor and Growth Factor Receptors in Breast Cancer Cell

Gyesik Min\*

Department of Nursing, College of Life Science, Gyeongsang National University of Science & Technology, Jinju 52725, Korea

Received February 14, 2018 / Revised February 20, 2018 / Accepted February 21, 2018

Estrogen (E2) is involved in the development and progression of breast cancer and is mediated by estrogen receptor (ER). ER plays important roles in cellular proliferation, migration, invasion and causing drug resistance through diverse cross-talks with epidermal growth factor receptor (EGFR) and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) signaling pathways in breast cancer cells. Breast cancer is caused mainly by break-down of homeostasis of endocrine signaling pathways especially by the uncontrolled expression and increased activities of E2/IGF-1/EGF, ER/G-protein estrogen receptor (GPER)/IGF-1R/EGFR and their intracellular signaling mediators. These changes influence the complex cross-talk between E2 and growth factors' signaling, eventually resulting in the progression of cancer and resistance against endocrine regulators. Thus, elucidation of the molecular mechanisms in stepwise of the cross-talk between E2 and growth factors will contribute to the customized treatment according to the diverse types of breast cancer. In particular, as strategies for the treatment of breast cancer with diverse genotypes and phenotypes, there can be use of aromatase inhibitors and blockers of E2 action for the ER+ hormone-dependent breast cancer cells and use of IGF-1R/EGFR activity blockers for suppression of cancer cell proliferation from the cross-talk between E2 and growth factors. Furthermore, changes in the expression of the ECM molecules regulated by the cross-talk between ER and EGFR/IGF-1R can be used for the targeted therapeutics against the migration of breast cancer cells. Therefore, it is required for the cross-talk among the signaling pathways of ER, GPER, IGF-1R and EGFR concerning cancer progression to be elucidated in more detail at the molecular level.

**Key words** : Cross-talk, epidermal growth factor receptor (EGFR), estrogen receptor (ER), extracellular matrix molecules (ECM), G-protein estrogen receptor (GPER), insulin-like growth factor receptor (IGFR)

### 서 론

에스트로겐(E2)은 여성 생식기관의 발달과 유지, 뼈와 지방의 대사, 그리고 정자생성과 같은 다양한 생물학적 작용에 중요한 역할을 한다[22, 31]. 또한, E2는 유방암을 포함한 여성 생식기관의 병리적 발달에 깊이 관여하는 것으로 잘 알려져 있다[22, 31]. 특히, 대부분의 유방암 발달은 E2에 의존한다. 이러한 E2의 작용은 두 가지 유형의 에스트로겐 수용체(ER)인 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 에 의해 매개된다. 지난 수 년간의 연구에서, E2는 성장인자들과의 다양한 신호전달 cross-talk을 통하여 협동작용을 하는 것으로 알려져 왔다. ER은 유방암세포에서 epidermal growth factor receptor (EGFR) 및 insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R)를 포함한 다수의 성장인자 수용체들

뿐만 아니라 이들에 의해 조절되는 세포 내 다양한 신호전달 매개단백질들과의 직간접적인 cross-talk을 통하여 세포질과 핵 내 모두에서 신호전달경로를 활성화시킴으로써 세포증식을 촉진하는 것으로 보고되고 있다[19, 58]. ER $\alpha$ 는 정상적인 유선상피세포의 성장과 분화를 조절하며 유방암의 호르몬요법에 대한 반응성 또는 저항성을 예측할 수 있는 지표로 사용된다[15]. 또한, EGFR (HER2, erbB2), IGF-1/2R 및 tumor growth factor (TGF) $\alpha/\beta$ R 등은 임상에서 흔히 사용되는 유방암의 진단과 치료를 위한 주요 예후 표지인자들이다[5]. 본 총설에서는, 최근에 밝혀진 E2와 IGF 및 EGF 사이의 cross-talk에 관한 주요한 분자적 기전을 중심으로 기술하고자 한다.

### 본 론

#### 에스트로겐의 작용기전

스테로이드 성호르몬인 E2는 ER의 주된 리간드로서 ER $\alpha$ 와 결합하여 유방암세포의 증식에 중요한 기능을 수행한다[52]. E2의 생물학적 기능은 ER $\alpha$ 에 의한 핵 내 유전자의 전사조절과 세포질에서 작용하는 신호전달조절에 의해 매개된다. 첫 번째 기전에서, E2와 결합된 ER $\alpha$ 는 heat shock protein-90 (Hsp90)

#### \*Corresponding author

Tel : +82-55-751-3651, Fax : +82-55-751-3659

E-mail : g-min@gntech.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로부터 방출되어 구조의 변화와 활성화된 이량체를 형성하여 표적유전자의 estrogen response element (ERE)에 직접 결합하거나 또는 AP-1과 Sp-1 전사조절인자에 결합하여 간접적으로 ERE를 활성화시킴으로써 다양한 co-activators의 동원과 함께 유전자의 발현과 단백질의 합성을 조절한다(Fig. 1) [26].

또한, ER-매개 전사활성은 ER의 인산화에 의해 주로 조절되는데, 이는 E2-ERE 복합체의 작용에 대한 하나의 보조적 조절수단이다. 두 번째 E2의 작용기전은 세포의 신속한 신호전달경로에 영향을 주어 세포유형과 자극상태에 따라 IGF-1, IGF-1R, EGFR, insulin receptor substrate (IRS), mitogen-activated

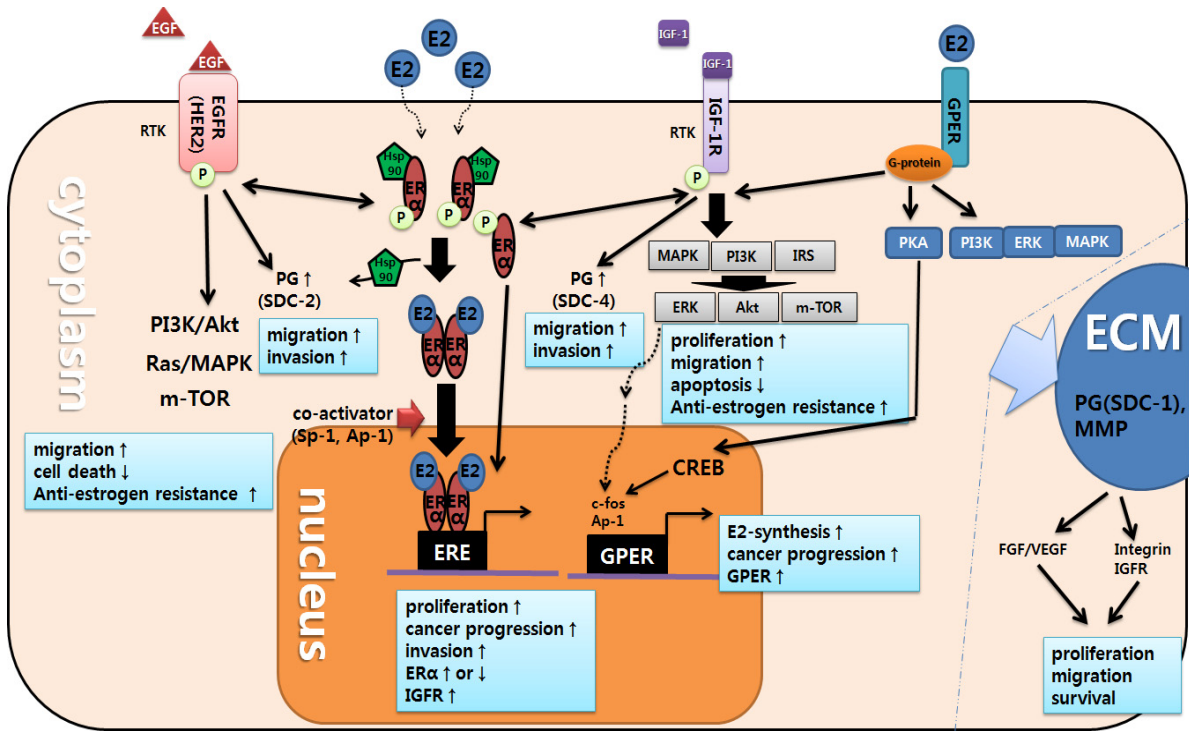


Fig. 1. Cross-talk between ER/GPER and IGF-1R/EGFR signaling pathways in breast cancer cell. ER can be activated both by E2 binding and by phosphorylation by the activated IGF-1R/EGFR signaling pathways. The E2-bound ER is released from Hsp90, changes conformation and binds to ERE of specific target gene promoters with the help of other transcription factors including Sp-1 and Ap-1, and regulates their transcription such as increased expression of IGF-1R and decreased expression of ER $\alpha$  resulting in the cellular proliferation and cancer progression. The cytoplasmic pathway of activated ER can stimulate signaling networks of MAPK, Ras and Akt to interact with IGF-1/EGF signaling causing phosphorylation and activation of their receptors and downstream mediators. Upon binding to IGF-1R, IGF-1, a receptor tyrosine kinase (RTK), stimulates RTK and downstream signaling cascade converging on the activation of MAPK, PI3K and IRS networks. These pathways, in turn, trigger the activation of ERK/mTOR signaling pathways and through recruitment of transcription factors promote transcription of target genes including ER $\alpha$  and GPER to cause cellular proliferation, and migration. The activated IGF-1R signaling can also stimulates ligand-independent ER phosphorylation and activation resulting in endocrine resistance. Ligand-activated EGFR stimulates downstream signaling cascade converging on the activation of PI3K/Akt, Ras/MAPK and mTOR networks to promote cell migration and antiapoptosis. EGFR can also cross-talk with ER to induce phosphorylation and activation of each other resulting in the development of both endocrine and therapeutic resistance. Both IGF-1R and EGFR can regulate synthesis of ECM molecules such as SDCs to promote cell migration and invasion. GPER, upon E2 binding, activates G-proteins which triggers multiple effectors including PKA, PI3K, ERK and MAPK converging on c-fos induction and its own gene activation. The resulting effects of these signaling and transcriptional events lead to enhanced mitogenic signals and cancer progression. Complex cross-talks between ER/IGF-1R/EGFR signaling and ECM molecules can regulate stromal remodeling to influence cellular proliferation and migration. Abbreviation. ER, estrogen receptor; IGF-1R, insulin-like growth factor-1 receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; GPER, G-protein estrogen receptor; PKA, protein kinase A; MAPK, mitogen activated protein kinases; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases; ERK, extracellular signal regulated kinases; PG, proteoglycans; SDC, syndecans; ECM, extracellular matrix; FGF, fibroblast growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; mTOR, mammalian target of rapamycin; ERE, estrogen response element; Akt, protein kinase B; CREB, cAMP response element binding protein; c-fos, FBJ murine osteosarcoma virus; Ap-1, Activator protein-1; RTK, receptor tyrosine kinase; Hsp90, heat shock protein-90.

protein kinase (MAPK), Akt 및 Ras/Raf 등과 같은 다양한 신호전달 매개분자들의 활성을 유도함으로써 유방암세포의 증식과 진행에 중요한 역할을 한다(Fig. 1) [2].

### 유방암세포에서 ER의 역할

유방암은 다양한 유전형 및 표현형을 가진 질환으로 ER의 존재여부는 많은 유방암 환자의 생존율을 결정한다[42]. ER은 E2와 같은 리간드에 의해 활성이 조절되는 전사조절인자로 작용하며[9], ESR1 및 ESR2 유전자에 의해 각각 암호화되는 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 의 두 유형으로 구성된다[49]. 특히 ER $\alpha$ 는 유방암 세포에서 많이 발현되며 크게 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 기전을 통해 E2의 생리적 또는 병리적 신호를 전달한다[34]. 리간드-의존성 경로는 정상적인 세포뿐만 아니라 암세포의 성장과 발달에 관여하며, 표적 유전자의 직접적인 발현 조절과 세포막을 통한 연속적인 신호전달망을 포함하는 반면, 리간드-비의존성 경로는 주로 암세포와 같은 병리적 상태에서 활성화되며, 다양한 성장인자들로부터 시작된 신호경로들 중의 특정 효과기들에 의해 활성화된다[18].

정상적인 상태에서는 두 ER의 수준이 낮게 유지되지만, 유방암과 같은 병리적 상태에서는 특히 ER $\alpha$ /ER $\beta$ 의 비율이 증가한다[56]. 유방암에서 ER $\beta$ 의 역할은 아직 분명하지 않지만, 두 유형의 ER은 유방암의 개시와 진행에 대하여 서로 차별적으로 조절하는 것으로 보고되고 있다[56]. 예를 들어, ER $\alpha$ 의 존재에서는 E2가 유방암세포의 증식을 촉진하는 반면, ER $\beta$ 의 존재는 이러한 효과를 억제한다[38].

### E2와 IGF-1/EGF 사이의 cross-talk에 의한 ER의 조절 기전

ER $\alpha$ 는 정상적인 상태에서는 낮은 수준을 유지하지만, 유방암환자의 60%이상에서 발현이 증가되어 암의 발달과 진행에 중요한 역할을 하기 때문에 이의 발현과 활성조절이 유방암 치료에 특히 중요시되고 있다[4]. 특히, 최근의 보고를 통하여, ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 의 존재여부에 따라 ER과 IGF-1R/EGFR 사이의 긴밀한 상호의존적 cross-talk이 서로 다르게 나타남을 제시하고 있다[56]. ER $\alpha$  유방암세포주에서, ER $\alpha$ 의 구성적 유전자 발현은 주로 IGF1R을 통하여 매개되어 촉진되는 반면, ER $\alpha$ -/ER $\beta$ + 유방암세포에서 ER $\beta$ 의 구성적 유전자 발현은 주로 EGFR을 통하여 매개되어 억제된다[62]. 한편, ER $\alpha$  유방암세포를 E2로 처리할 경우, E2-매개에 의한 ER $\alpha$ 의 발현양상은 IGF1R에 의한 촉진과 EGFR에 의한 억제효과를 나타내었다[32]. 그러나, 만일 IGF1R과 EGFR 모두 차단될 경우, E2-ER 매개에 의한 신호전달경로는 ER $\alpha$  유전자의 발현을 억제하였다. 이러한 결과는 ER $\alpha$ + 유방암세포에서 E2 매개에 의한 ER $\alpha$ 의 발현이 IGF1R과 EGFR에 의해 서로 차별적으로 조절됨을 제시한다(Fig. 1).

한편 흥미롭게도, ER $\alpha$ -/ER $\beta$ + 유방암세포에서는, E2가 ER

$\beta$ 의 유전자 발현을 촉진할 뿐만 아니라, 이러한 E2-유도 ER $\beta$  유전자 발현은 IGF1R과 EGFR 모두의 신호전달경로에 의해 매개되었다[62]. 이러한 결과들을 모두 종합해 볼 때, 유방암세포에서 ER $\alpha$ 의 발현은 주로 IGF-1R에 의해 조절되는 반면, ER $\beta$ 의 발현은 주로 EGFR에 의해 조절된다고 볼 수 있다.

### ER/EGFR/IGF-1R의 cross-talk에 의한 proteoglycan (PG) 합성 조절

E2는 또한 EGFR과 IGF-1R의 신호전달경로를 통하여 유방암세포와 관련된 특이적 PG의 생합성을 조절하는데 중요한 역할을 한다[56]. ER $\alpha$ + 및 ER $\beta$ + 유방암세포 모두에서, syndecan (SDC)-2의 구성적 유전자 발현은 주로 IGF-1R 신호전달 경로에 의해 매개되고 SDC-4의 구성적 발현은 주로 EGFR 신호전달 경로를 통해 매개된다[56]. 그러나, E2 매개에 의한 SDC-2와 SDC-4의 유전자 발현은 ER $\alpha$ + 및 ER $\beta$ + 유방암세포에서 각각 EGFR과 IGF-1R 신호전달 경로에 의해 서로 다르게 조절된다[56]. 즉, ER $\alpha$ + 유방암세포에서, E2 매개에 의한 SDC-2의 발현은 EGFR 신호전달 경로에 의해 조절되는 반면(Fig. 1), E2-매개 SDC-4의 발현은 IGF-1R 신호전달 경로에 의해 조절된다[56]. 이와는 반대로, ER $\beta$ + 유방암세포에서는 E2-매개 SDC-2의 발현은 IGF-1R 신호전달 경로에 의해 조절되는 반면, E2-매개 SDC-4의 발현은 EGFR 신호전달 경로에 의해 조절된다(Fig. 1) [56].

### ER/IGF-1R/EGFR cross-talk을 통한 PG-매개 유방암 세포의 기능 조절

PG에 의한 유방암세포의 기능적 조절은 ER $\alpha$ + 및 ER $\beta$ + 유방암세포에서 서로 다른 기전들을 통해 일어난다[56]. ER $\alpha$ + 유방암세포에서, 유방암세포-연관 섬유아세포는 MT1-MMP를 합성하여 SDC-1을 절단한다[56]. 기질로 유리된 SDC-1은 syndecan-derived factor (SDF)-1과 fibroblast growth factor (FGF)의 도움을 받아 유방암세포의 증식을 촉진한다(Fig. 1) [56]. 한편, ER $\beta$ + 유방암세포에서는, SDC-1이 vascular endothelial (VE)-cadherin- 및 vascular endothelial growth factor (VEGF)-매개  $\alpha\gamma\beta$ -integrin의 활성을 조절할 뿐만 아니라, IGF1R 매개를 통하여 유방암세포의 증식을 유도하고 세포사멸을 억제한다(Fig. 1) [56]. 또한, SDC-1은  $\beta$ -integrin 및 interleukin (IL)-6의 매개를 통하여 세포의 이주와 부착을 유도한다(Fig. 1) [56]. 이러한 결과들은 E2가 EGF 및 IGF와의 다양한 cross-talk을 통하여 유방암의 진행과 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지는 암세포의 막과 세포외간질 내 특이적 PG의 발현과 이들에 의한 기능을 조절함으로써 암세포의 성질과 표현형의 변화를 촉진함을 시사한다(Fig. 1) [56].

### ER과 IGF-1R 사이의 Cross-talk IGF의 작용 기전

IGF-1R은 IGF-1과 같은 리간드 결합으로 내재적 tyrosine kinase를 활성화시켜[11], IRS를 포함한 특이적 효과기 단백질의 인산화를 유도하고 활성화함으로써 downstream에 위치한 다수의 세포신호전달경로를 조절한다[14]. 첫째, 활성화된 IRS는 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)와 상호작용하여 PI3K/Akt 및 MAPK 신호전달경로를 활성화시켜 대사촉진을 통한 세포의 증식과 성장을 촉진한다(Fig. 1) [27]. 둘째, 활성화된 IGF-1R는 Ras/Raf/ERK 신호전달경로를 자극하여 세포의 증식과 분화, 사멸 및 이주 등에 관여하는 유전자들의 발현을 조절한다[1]. 셋째, 이들은 또한 mammalian target of rapamycin (mTOR) 신호전달경로를 활성화시켜 PI3K/Akt 및 Ras/Raf/ERK의 신호전달경로를 통합하여 단백질의 합성을 조절함으로써 세포의 대사와 증식에 중요한 역할을 한다[25]. 그리고, IGF는 ER과 같은 다른 수용체 신호전달경로와 상호작용하여 정상적인 세포의 항상성유지만 아니라 암세포의 증식과 암화의 진행에 중요한 역할을 한다[18].

#### 유방암세포에서 ER과 IGF-1R 사이의 Cross-talk

IGF system이 적절히 조절되지 않을 경우, 암의 진행과 전이를 촉진하고 항암제에 대한 저항성을 나타낸다[13, 53]. 예로, 유방암세포에서 IGF-1R의 과발현 및 높은 농도의 혈장 IGF 수준이 관찰되었다[21, 23, 59]. IGF system과 E2는 서로 협동적으로 작용해 정상적인 세포의 성장과 발달뿐만 아니라 암세포의 진행과 전이 등을 유도하며 이는 신호전달경로들 사이의 다양한 cross-talk에 기인한다. E2와 IGF system 사이의 cross-talk은 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 경로 모두에서 일어난다[18]. 유방암세포에서, 리간드-의존성 에스트로젠 수용체의 자극은 다수의 cross-talk 경로를 통하여 IGF 신호를 촉진한다[33]. 첫째, E2에 의한 ER $\alpha$ 의 활성화는 IGF-1R의 인산화를 유도하여 downstream 신호전달경로를 촉진한다[30]. 둘째, E2는 IGF군 내 다수의 구성성분들의 발현을 조절한다. 예를 들어, E2에 의해 활성화된 ER $\alpha$ 는 직간접적으로 ERE의 활성화를 통하여 IGF-1, IGF-2, IGF-1R 및 IRS의 발현을 증가시킨다[35, 37, 40, 54]. E2에 의한 IGF-1R의 발현증가는 전사조절인자 sp-1을 경유하여 일어나며, IRS-1의 발현증가는 다시 자신의 프로모터에 결합하여 IRS-1의 발현을 촉진하는 양성조절기능을 수행한다[37, 40].

한편, 리간드-비의존성 ER $\alpha$ 의 자극에 의해 활성화된 IGF-1R은 PI3K/Akt 또는 mTOR 경로를 통한 ER의 인산화를 유도하여 이체는 리간드-비의존성 ER을 활성화시킴으로써 ERE 결합 및 암세포의 성장과 증식에 관여하는 표적유전자의 발현을 촉진하는 상호 긴밀한 cross-talk을 일으킨다[12, 20, 39].

다수의 보고에 의하면, 비유전성 세포질 내 신호전달경로에 대한 ER $\alpha$ 의 작용과 성장인자수용체-매개 신호전달경로 사이의 cross-talk이 유방암세포의 내분비저항성 발달에 대한 하나의 중요한 기전으로 제시되고 있다(Fig. 1) [45]. 먼저, E2와 IGF-1 신호경로들 사이의 직접적인 상호작용은 이들 리간드

각각의 수용체수준에서 매개될 수 있는데, 이에 대한 증거로 MCF-7 유방암세포주에서 E2에 의한 IGF-1R의 인산화유도이다[30]. 또한, 유방암세포에 대한 E2 처리는 IGF-1, IGF-1R 및 IRS-1 등과 같은 다수의 성장인자 신호전달 매개분자들의 상호조절을 통하여 IGF-1 신호를 자극함으로써 E2의 생리적 효과를 지엽적으로 매개할 수 있게 한다[40]. 이러한 결과들은 IGF-1R 매개 신호전달경로가 E2의 작용에 중요한 역할을 함을 의미한다. 한편, extracellular matrix (ECM) 구성성분은 E2-의존적 방식으로 IGF-1에 의한 유선상피세포의 증식효과를 조절한다. 이러한 결과들은 ER, IGF-1 및 ECM 사이의 긴밀한 기능적 상호작용이 작동함을 의미한다[65].

#### ER과 EGFR 사이의 Cross-talk

EGFR/human epidermal growth factor receptor (HER)2는 EGF 및 TGF $\alpha$ 와 같은 리간드 결합으로 활성화되는 receptor tyrosine kinase로서, 세포의 증식과 이주 및 세포사멸 방지를 포함한 다양한 생물학적 과정에 관여한다[24]. EGFR은 ER $\alpha$ 와의 cross-talk을 통하여 ER-매개 유방암세포의 성장과 발달에 관여하는 것으로 여겨진다. 침윤성 유방암의 약 15%에서 HER2의 유전자가 증폭되고 과발현되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 환자들은 악성진행, 약물저항성 및 높은 재발율을 갖는다[6, 57]. ER+/HER+ 유방암에서는, ER $\alpha$  또는 HER2 모두 암세포의 증식과 생존에 대한 주요한 촉진자로서 기능할 수 있다. ER $\alpha$ 의 발현증가는 HER2 억제에 대한 하나의 생존기전으로 제공될 수 있으며, HER2 및 다른 HER 군의 구성성분들을 통한 신호증가는 ER $\alpha$ + 유방암세포에서 내분비요법에 대한 저항성을 매개하는 것으로 보고되어 왔다[44, 46]. 특히, HER와 IGF-1R과 같은 다른 성장인자 수용체들을 통한 PI3K/Akt 및 Ras/MAPK 신호경로들의 지속적 활성화는 내분비저항을 유도하는 가장 중요한 기전으로 간주된다(Fig. 1)[44, 46]. 두 가지 또 다른 기전은 어떻게 ER $\alpha$ 가 HER2의 발현을 조절하여 tamoxifen에 대한 저항성을 유도하는지를 설명해준다[60]. 첫째, PAX2의 억제는 ER $\alpha$ -매개 HER2의 전사 상향조절을 통해 tamoxifen 저항을 유발한다[28]. 둘째, co-activator HOXB7과 ER $\alpha$  사이의 상호작용은 ER $\alpha$ -표적유전자인 HER2와 Myc의 과발현을 통하여 tamoxifen 저항을 유발한다[29]. 이러한 보고는 HER2가 ER $\alpha$ 의 표적유전자이며, ER $\alpha$ 에 의한 HER2 발현의 상향조절은 내분비저항을 유도할 수 있음을 의미한다(Fig. 1).

EGFR/HER2 매개 Kinase의 활성화는 ER 인산화를 유도할 수 있으며, 이는 E2-비의존성 ER의 활성화를 초래할 수 있다[3, 16, 64]. Downstream protein kinase 경로의 활성화는 tamoxifen 및 aromatase 억제제-유도 E2 제거에 대한 하나의 cross-talk 매개 저항기전이다. Kinase의 활성화는 또한 ER 자체의 인산화를 유도할 수 있으며, 이렇게 활성화된 ER은 리간드 결합과 무관하게 표적 DNA의 ERE에 결합하여 전사촉진과

암의 성장을 초래할 수 있다.

E2 결핍과 ER 차단을 통한 호르몬요법에 대한 저항성을 억제하기 위하여, ER과 EGFR/HER2 사이의 cross-talk을 차단하는 여러 시도가 진행되어 왔다. 즉, Trastuzumab을 이용한 EGFR/HER2 receptor kinase의 활성화차단과 gefitinib, erlotinib 및 pertuzumab 등과 같은 다수의 세포 내 tyrosine kinase 억제제들이 이러한 저항성을 감소시킬 뿐만 아니라, 이들 억제제들의 조합을 통한 HER2 receptor kinase와 세포내 tyrosine kinase의 동시차단이 암의 억제효과를 높일 수 있음을 보임으로써, ER-EGFR 사이의 cross-talk이 호르몬저항성에 긴밀히 관여하고 있음을 제시하였다[8, 43, 61].

최근의 결과는 carfilzomib 및 bortezomib과 같은 proteasome inhibitor (PI)가 ER+/HER2+ 유방암세포에서 ERα/HER2의 양방향 신호경로를 현저히 억제하는 것으로 나타났다[60]. ER+/HER2+ 유방암세포에서, PI는 ERα의 발현과 HER2의 활성을 억제하여 HER2의 downstream PI3K/Akt 신호경로를 차단하였다[46]. PI는 HER2-특이적 tyrosine phosphatase를 안정화시켜 HER2와 Akt 활성을 억제함으로써 PI-매개 세포사멸에 대한 민감성을 증가시켰다[60]. 이러한 결과는 PI가 ER+/HER2+ 유방암 치료를 위해 지금까지 사용되는 치료요법과는 다른 기전을 통하여 ERα와 HER2 신호전달경로 사이의 cross-talk을 방해함을 의미한다[60].

구체적인 기능적 측면에서 본다면, E2는 EGF와 상호협력적 교류를 통하여 collagen과 fibronectin 등과 같은 세포외간기질을 구성하는 분자들의 종류와 구조를 변화시켜 유방암세포의 증식과 전이를 촉진한다[65]. E2는 EGFR 신호에 대한 직접적인 효과를 통하여 암세포의 이주를 조절할 수 있으며, EGF 또한 E2-의존성 기전을 통하여 세포의 운동성을 촉진시킬 수 있다[10]. EGFR/HER2의 과발현, 그리고 EGF 또는 ER에 의한 EGFR의 활성화는 중앙 미세환경 내 ECM 분자들의 구조뿐만 아니라 유방암의 진행에 영향을 미친다. 따라서, EGFR의 활성화와 그로 인한 PI3K/Akt, MAPK 및 mTOR 신호경로의 활성화, 그리고 이들과 ER에 의해 조절되는 유전자들과의 상호작용은 유방암의 진행에 관여한다[47].

### G-protein estrogen receptor (GPER)와 growth factor receptors 사이의 Cross-talk

#### GPER의 신호전달기전 및 기능

최근의 연구들에 의하면 G-protein 연계수용체의 하나인 GPER이 정상세포뿐만 아니라 악성종양세포 및 암연관섬유아세포에서 E2 신호전달에 관여하는 것으로 보고되었다. 특히, GPER은 유방암세포와 암연관섬유아세포에서 aromatase의 발현을 증가시켜 E2의 합성을 촉진하였다[17, 36]. 이는 E2가 세포막에 위치한 독특한 GPER을 통하여 PI3K/MAPK/ERK 또는 PKA와 같은 신속한 downstream 신호전달경로를 이용하여 특정 생리적 반응을 일으킬 수 있음을 의미한다(Fig. 1).

GPER은 EGF와 TGFα에 의해 조절되며, 이의 발현증가는 특히 유방암 발생의 높은 위험성 및 호르몬-비의존성 악성 유방암의 진행을 증가시키는 반면, 세포막 내 GPER의 부재는 ER을 함유한 유방암을 tamoxifen과 같은 항에스트로젠으로 치료할 경우 좋은 예후를 나타내는 것으로 보고되었다[7, 48, 55, 63]. 따라서 GPER의 발현여부는 E2 및 내분비 치료제에 대한 민감성과 암세포의 악성진행을 예측할 수 있는 지표로 이용될 수 있다.

#### GPER과 IGF-1 사이의 cross-talk

GPER과 IGF system 사이의 cross-talk은 대사조절과 같은 다양한 생리적 기능을 조절하는데, IGF-1은 GPER 작용제와 서로 협동적으로 작용하여 유방암세포의 증식을 촉진한다[51]. 또한 최근의 보고에 의하면, ERα+ MCF-7 유방암세포주에서 IGF-1이 GPER 프로모터의 활성을 촉진시켜 전사와 번역을 증가시켰다[50]. 이러한 IGF-1에 의한 GPER의 발현유도는 신속한 PKC 및 ERK1/2 신호전달경로와 GPER의 프로모터에 위치한 AP-1부위에 동원되는 c-fos 전사조절인자의 활성화를 통하여 매개되는 것으로 여겨진다(Fig. 1) [18].

## 결론

유방암의 발생 및 진행에 대한 기전은 매우 복잡하고 다양하지만, 내분비신호전달의 항상성조절 붕괴가 주요 원인들 중 하나로 여겨진다. 특히 리간드, 수용체 및 세포내 신호전달 매개인자들의 과발현 또는 통제되지 않는 활성증가를 포함하는 성장인자신호전달경로의 변화뿐만 아니라, ERα 및 GPER과 같은 ER 및 관련 매개인자들의 발현과 이들의 활성조절 변화 등이 그 주요 원인들에 해당한다[18, 56]. 이러한 신호전달경로의 변화는 E2와 성장인자 신호전달 사이의 복잡한 cross-talk에 영향을 주어 결국 암세포의 세포분열 촉진과 내분비조절인자들에 대한 저항성 발생 등을 유도하여 암화의 진행과 전이 및 침습을 일으키게 된다[18, 56]. 따라서, E2와 성장인자들 사이의 cross-talk에 관한 복잡한 분자적 기전을 구체적 단계별로 규명하는 것은 유방암의 다양한 유형에 따른 맞춤형 예방과 치료를 위한 특이적 표적인자들의 개발에 기여할 것으로 사료된다.

E2와 성장인자들 사이의 다양한 cross-talk에 비추어 볼 때, 다양한 유전형 및 표현형을 가진 유방암의 치료를 위한 전략적 고려가 중요할 것으로 사료된다. 즉, ER+인 호르몬의존성 유방암세포의 성장에 관여하는 유전자의 발현을 촉진하는 것은 ER에 대한 E2의 작용이 중요하기 때문에, aromatase 억제제와 같은 E2 생성차단제 또는 항에스트로젠과 같은 E2작용차단제가 효과적으로 사용된다[41]. 그리고, E2와 성장인자들 사이의 cross-talk에 의한 암세포의 증식을 억제하기 위하여, IGF-1R/EGFR의 활성을 차단하는 치료요법이 활용될 수 있다. 또한 특히, ER과 EGFR/IGF-1R 사이의 cross-talk은 유방

암세포와 기질 내 ECM 구성분자들의 합성을 위한 주요한 분자적 기전으로 간주된다. 따라서, 암세포에 의해 합성, 분비되거나 또는 기질세포와의 직접적 작용으로 분비되는 PG 및 glycoprotein과 같은 ECM 분자들의 발현변화는 이 분자들이 암의 전이에 대한 표지인자로 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 유방암세포의 성장과 침윤 및 혈관신생작용을 억제하기 위한 잠재적 치료약물 표적으로도 활용될 수 있음을 시사한다. 그러나, 이러한 일부의 표지인자만을 차단하는 경우, 암세포는 대체 신호전달경로를 사용하여 그러한 불활성부위를 극복할 수 있기 때문에, 다원적인 신호전달경로의 차단효과를 통한 암세포-특이적 불활성화 전략이 포함된 치료개발의 중요성이 더욱 강조된다. 따라서, 이를 위해서는 암의 진행과 관련된 유방암세포의 유전적 특성과 표현형의 변화에 있어서 ER의 역할과 ER, IGF-1R 및 EGFR 매개에 의한 신호전달경로들 사이의 cross-talk의 연관성을 보다 더 자세히 규명하는 것이 필요하다.

### 감사의 글

이 논문은 2016년도 경남과학기술대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사 드립니다.

### References

- Ahmad, T., Farnie, G., Bundred, N. J. and Anderson, N. G. 2004. The mitogenic action of insulin-like growth factor I in normal human mammary epithelial cells requires the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.* **279**, 1713-1719.
- Alexaki, V. I., Charalampopoulos, I., Kampa, M., Vassalou, H., Theodoropoulos, P., Stathopoulos, E. N., Hatzoglou, A., Gravanis, A. and Castanas, E. 2004. Estrogen exerts neuroprotective effects via membrane estrogen receptors and rapid Akt/NOS activation. *FASEB J.* **18**, 1594-1596.
- Ali, S. and Coombes, R. C. 2002. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 101-112.
- Allred, D. C. and Mohsin, S. K. 2000. Biological features of premalignant disease in the human breast. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **5**, 351-364.
- Allred, D. C. 2010. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod. Pathol.* **23**, S52-S59.
- Andrulis, I. L., Bull, S. B., Blackstein, M. E., Sutherland, D., Mak, C., Sidlofsky, S., Pritzker, K. P., Hartwick, R. W., Hanna, W., Lickley, L., Wilkinson, R., Qizilbash, A., Ambus, U., Lipa, M., Weizel, H., Katz, A., Baida, M., Mariz, S., Stoik, G., Dacamara, P., Strongitharm, D., Geddie, W. and McCready, D. 1998. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* **16**, 1340-1349.
- Arias-Pulido, H., Royce, M., Gong, Y., Joste, N., Lomo, L., Lee, S. J., Chaher, N., Verschraegen, C., Lara, J., Prossnitz, E. R. and Cristofanilli, M. 2010. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **123**, 51-58.
- Arpino, G., Gutierrez, C., Weiss, H., Rimawi, M., Massarweh, S., Bharwani, L., De Placido, S., Osborne, C. K. and Schiff, R. 2007. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multi-agent HER targeted therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 694-705.
- Ascenzi, P., Bocedi, A. and Marino, M. 2006. Structure - function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol. Aspects Med.* **27**, 299-402.
- Azios, N. G. and Dharmawardhane, S. F. 2005. Resveratrol and estradiol exert disparate effects on cell migration, cell surface actin structures, and focal adhesion assembly in MDAMB-231 human breast cancer cells. *Neoplasia* **7**, 128-140.
- Baserga, R., Peruzzi, F. and Reiss, K. 2003. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. Cancer* **107**, 873-877.
- Becker, M. A., Ibrahim, Y. H., Cui, X., Lee, A. V. and Yee, D. 2011. The IGF pathway regulates ERα through a S6K1-dependent mechanism in breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.* **25**, 516-528.
- Belfiore, A. 2007. The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. *Curr. Pharm. Des.* **13**, 671-686.
- Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L. and Vigneri, R. 2009. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr. Rev.* **30**, 586-623.
- Brufsky, A. M. and Dickler, M. N. 2018. Estrogen receptor-positive breast cancer: exploiting signaling pathways implicated in endocrine resistance. *Oncologist* doi: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
- Campbell, R. A., Bhat-Nakshatri, P., Patel, N. M., Constantinidou, D., Ali, S. and Nakshatri, H. 2001. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J. Biol. Chem.* **276**, 9817-9824.
- Catalano, S., Giordano, C., Panza, S., Chemi, F., Bonfiglio, D., Lanzino, M., Rizza, P., Romeo, F., Fuqua, S. A., Maggiolini, M., Andò, S. and Barone, I. 2014. Tamoxifen through GPER upregulates aromatase expression: a novel mechanism sustaining tamoxifen-resistant breast cancer cell growth. *Breast Cancer Res. Treat.* **146**, 273-285.
- De Marco, P., Cirillo, F., Vivacqua, A., Malaguarnera, R., Belfiore, A. and Maggiolini, M. 2015. Novel aspects concerning the functional cross-talk between the insulin/IGF-I system and estrogen signaling in cancer cells. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **6**, PMID: PMC4351617.
- Fox, E. M., Andrade, J. and Shupnik, M. A. 2009. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids* **74**, 622-627.

20. Gaben, A. M., Sabbah, M., Redeuilh, G., Bedin, M. and Mester, J. 2012. Ligand-free estrogen receptor activity complements IGF1R to induce the proliferation of the MCF-7 breast cancer cells. *BMC Cancer* **12**, doi: 10.1186/1471-2407-12-291.
21. Giovannucci, E., Pollak, M., Liu, Y., Platz, E. A., Majeed, N., Rimm, E. B. and Willett, W. C. 2003. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **12**, 84-89.
22. Bado, I, Gugala, Z., Fuqua, S. A.W. and Zhang, X. H. 2017. Estrogen receptors in breast and bone: from virtue of remodeling to vileness of metastasis. *Oncogene* **36**, 4527-4537.
23. Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Michaud, D. S., Deroo, B., Rosner, B., Speizer, F. E. and Pollak, M. 1998. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* **359**, 1393-1396.
24. Hart, S., Fischer, O. M., Prenzel, N., Zwick-Wallasch, E., Schneider, M., Hennighausen, L. and Ullrich, A. 2005. GPCR-induced migration of breast carcinoma cells depends on both EGFR signal transactivation and EGFR-independent pathways. *Biol. Chem.* **386**, 845-855.
25. Hay, N. and Sonenberg, N. 2004. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* **18**, 1926-1945.
26. Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Strom, A., Treuter, E., Warner, M. and Gustafsson, J. A. 2007. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol. Rev.* **87**, 905-931.
27. Hers, I, Vincent, E. E. and Tavaré, J. M. 2011. Akt signalling in health and disease. *Cell. Signal.* **23**, 1515-1527.
28. Hurtado, A., Holmes, K. A., Geistlinger, T. R., Hutcheson, I. R., Nicholson, R. I., Brown, M., Jiang, J., Howat, W. J., Ali, S. and Carroll, J. S. 2008. Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. *Nature* **456**, 663-666.
29. Jin, K., Park, S., Teo, W. W., Korangath, P., Cho, S. S., Yoshida, T., Györfy, B., Goswami, C. P., Nakshatri, H., Cruz, L. A., Zhou, W., Ji, H., Su, Y., Ekram, M., Wu, Z., Zhu, T., Polyak, K. and Sukumar, S. 2015. HOXB7 is an ER $\alpha$  cofactor in the activation of HER2 and multiple ER target genes leading to endocrine resistance. *Cancer Discov.* **5**, 944-959.
30. Kahlert, S., Nuedling, S., van Eickels, M., Vetter, H., Meyer, R. and Grohe, C. 2000. Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. *J. Biol. Chem.* **275**, 19447-18453.
31. Kato, S., Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kobayashi, Y., Takeyama, K. I., Endoh, H. and Yanagisawa, J. 2000. Molecular mechanism of a cross-talk between oestrogen and growth factor signalling pathways. *Genes Cells* **5**, 593-601.
32. Kousidou, O., Berdiaki, A., Kletsas, D., Zafiropoulos, A., Theocharis, A. D., Tzanakakis, G. N. and Karamanos, N. K. 2008. Estradiol - estrogen receptor: a key interplay of the expression of syndecan-2 and metalloproteinase-9 in breast cancer cells. *Mol. Oncol.* **2**, 223-232.
33. Lanzino, M., Morelli, C., Garofalo, C., Panno, M. L., Mauro, L., Andò, S. and Sisci, D. 2008. Interaction between estrogen receptor alpha and insulin/IGF signaling in breast cancer. *Curr. Cancer Drug Targets* **8**, 597-610.
34. Lau, K. M., LaSpina, M., Long, J. and Ho, S. M. 2000. Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation. *Cancer Res.* **60**, 3175-3182.
35. Lee, A. V., Weng, C. N., Jackson, J. G. and Yee, D. 1997. Activation of estrogen receptor-mediated gene transcription by IGF-I in human breast cancer cells. *J. Endocrinol.* **152**, 39-47.
36. Luo, H., Yang, G., Yu, T., Luo, S., Wu, C., Sun, Y., Liu, M. and Tu, G. 2014. GPER-mediated proliferation and estradiol production in breast cancer-associated fibroblasts. *Endocr. Relat. Cancer* **21**, 355-369.
37. Maor, S., Mayer, D., Yarden, R. I., Lee, A. V., Sarfstein, R., Werner, H. and Papa, M. Z. 2006. Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells: involvement of transcription factor Sp1. *J. Endocrinol.* **191**, 605-612.
38. Marotti, J. D., Collins, L. C., Hu, R. and Tamimi, R. M. 2010. Estrogen receptor-beta expression in invasive breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod. Pathol.* **23**, 197-204.
39. Martin, M. B., Franke, T. F., Stoica, G. E., Chambon, P., Katzenellenbogen, B. S., Stoica, B. A., McLemore, M. S., Olivo, S. E. and Stoica, A. 2000. A role for Akt in mediating the estrogenic functions of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I. *Endocrinology* **141**, 4503-4511.
40. Mauro, L., Salerno, M., Panno, M. L., Bellizzi, D., Sisci, D., Miglietta, A., Surmacz, E. and Andò, S. 2001. Estradiol increases IRS-1 gene expression and insulin signaling in breast cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **288**, 685-689.
41. Mitropoulou, T. N., Tzanakakis, G. N., Kletsas, D., Kalofonos, H. P. and Karamanos, N. K. 2003. Letrozole as a potent inhibitor of cell proliferation and expression of metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) by human epithelial breast cancer cells. *Int. J. Cancer* **104**, 155-160.
42. Mook, S., Van 't Veer, L. J., Rutgers, E. J., Ravdin, P. M., van de Velde, A. O., van Leeuwen, F. E., Visser, O. and Schmidt, M. K. 2011. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 585-597.
43. Nahta, R. 2012. Pharmacological strategies to overcome HER2 cross-talk and trastuzumab resistance. *Curr. Med. Chem.* **19**, 1065-1075.
44. Nardone, A., De Angelis, C., Trivedi, M. V., Osborne, C. K. and Schiff, R. 2015. The changing role of ER in endocrine resistance. *Breast* **S2**, S60-S66.
45. Nicholson, R. I. and Johnston, S. R. 2005. Endocrine therapy—current benefits and limitations. *Breast Cancer Res. Treat.* **93**, S3-S10.
46. Osborne, C. K. and Schiff, R. 2011. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu. Rev. Med.* **62**, 233-247.



47. Paruthiyil, S., Parmar, H., Kerekatte, V., Cunha, G. R., Firestone, G. L. and Leitman, D. C. 2004. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res.* **64**, 423-428.
48. Prossnitz, E. R. and Barton, M. 2014. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Mol. Cell. Endocrinol.* **389**, 71-83.
49. Rettberg, J. R., Yao, J. and Brinton, R. D. 2014. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front. Neuroendocrinol.* **35**, 8-30.
50. Rozengurt, E. 2007. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors. *J. Cell. Physiol.* **213**, 589-602.
51. Rozengurt, E., Sinnott-Smith, J. and Kisfalvi, K. 2010. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* **16**, 2505-2511.
52. Saha, Roy. S. and Vadlamudi, R. K. 2012. Role of estrogen receptor signaling in breast cancer metastasis. *Int. J. Breast Cancer* doi: 10.1155/2012/654698.
53. Samani, A. A., Yakar, S., LeRoith, D. and Brodt, P. 2006. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr. Rev.* **28**, 20-47.
54. Sisci, D., Morelli, C., Cascio, S., Lanzino, M., Garofalo, C., Reiss, K., Garcia, M., Russo, A., Andò, S. and Surmacz, E. 2007. The estrogen receptor alpha:insulin receptor substrate 1 complex in breast cancer: structure-function relationships. *Ann. Oncol.* **18**, 81-85.
55. Sjöström, M., Hartman, L., Grabau, D., Fornander, T., Malmström, P., Nordenskjöld, B., Sgroi, D. C., Skoog, L., Stål, O., Leeb-Lundberg, L. M., Fernö, M. 2014. Lack of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in the plasma membrane is associated with excellent long-term prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **145**, 61-71.
56. Skandalis, S. S., Afratis, N., Smirlaki, G., Nikitovic, D., Theocharis, A. D., Tzanakakis, G. N. and Karamanos, N. K. 2014. Cross-talk between estradiol receptor and EGFR/IGF-IR signaling pathways in estrogen-responsive breast cancers: focus on the role and impact of proteoglycans. *Matrix Biol.* **35**, 182-193.
57. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. and McGuire, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235**, 177-182.
58. Song, R. X., Barnes, C. J., Zhang, Z., Bao, Y., Kumar, R. and Santen, R.J. 2004. The role of Shc and insulin-like growth factor 1 receptor in mediating the translocation of estrogen receptor alpha to the plasma membrane. *PNAS* **101**, 2076-2081.
59. Stattin, P., Rinaldi, S., Biessy, C., Stenman, U. H., Hallmans, G. and Kaaks, R. 2004. High levels of circulating insulin-like growth factor-I increase prostate cancer risk: a prospective study in a population-based nonscreened cohort. *J. Clin. Oncol.* **22**, 3104-3112.
60. Thaler, S., Schmidt, M., Roßwag, S., Thiede, G., Schad, A. and Sleeman, J. P. 2017. Proteasome inhibitors prevent bidirectional HER2/estrogen-receptor cross-talk leading to cell death in endocrine and lapatinib-resistant HER2+/ER+ breast cancer cells. *Oncotarget* **8**, 72281-72301.
61. Tisman, G. 2009. Inhibition of HER2/estrogen receptor cross-talk, probable relation to prolonged remission of stage IV breast cancer: a case report. *Tumori* **95**, 804-807.
62. Tsonis, A. I., Afratis, N., Gialeli, C., Ellina, M. I., Piperigkou, Z., Skandalis, S. S., Theocharis, A. D., Tzanakakis, G. N. and Karamanos, N. K. 2013. Evaluation of the coordinated actions of estrogen receptors with epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor in the expression of cell surface heparan sulfate proteoglycans and cell motility in breast cancer cells. *FEBS J.* **280**, 2248-2259.
63. Vivacqua, A., Lappano, R., De Marco, P., Sisci, D., Aquila, S., De Amicis, F., Fuqua, S. A., Andò, S. and Maggiolini, M. 2009. G protein-coupled receptor 30 expression is up-regulated by EGF and TGF alpha in estrogen receptor alpha-positive cancer cells. *Mol. Endocrinol.* **23**, 1815-1826.
64. Weigel, N. L. and Zhang, Y. 1998. Ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *J. Mol. Med.* **76**, 469-479.
65. Woodward, T. L., Xie, J., Fendrick, J. L. and Haslam, S. Z. 2000. Proliferation of mouse mammary epithelial cells in vitro: interactions among epidermal growth factor, insulin-like growth factor I, ovarian hormones, and extracellular matrix proteins. *Endocrinology* **141**, 3578-3586.



## 초록 : 유방암세포에서 에스트로겐 수용체와 성장인자 수용체 사이의 양방향 상호작용

민계식\*

(경남과학기술대학교 생명과학대학 간호학과)

에스트로겐(E2)은 유방암의 발달과 진행에 관여하며, 에스트로겐 수용체(ER)에 의해 매개된다. ER은 유방암세포에서 epidermal growth factor receptor와 insulin-like growth factor-1 receptor의 신호전달경로들 사이에서 다양한 cross-talk을 통하여 세포의 증식, 이주, 침습 및 약물에 대한 저항성을 일으키는데 중요한 역할을 수행한다. 유방암은 내분비신호전달의 항상성 붕괴에 의해 주로 발생되며, 특히 E2/IGF-1/EGF와 ER/G-protein estrogen receptor (GPER)/IGF-1R/EGFR, 그리고 이들의 세포내 신호전달 매개인자들의 통제되지 않는 발현과 활성증가에 의해 유발된다. 이러한 변화는 E2와 성장인자 신호전달 사이의 복잡한 cross-talk에 영향을 주어 결국 암의 진행과 내분비조절인자들에 대한 저항성을 갖게 된다. 따라서, E2와 성장인자들 사이의 cross-talk에 관한 분자적 기전을 단계별로 규명하는 것은 유방암의 다양한 유형에 따른 맞춤형 치료에 기여할 것으로 사료된다. 특히, 다양한 유전형 및 표현형을 가진 유방암의 치료를 위한 전략으로서, ER+ 호르몬의존성 유방암세포에 대한 aromatase 억제제 및 E2작용 차단제의 사용과 E2와 성장인자들 사이의 cross-talk에 의한 암세포의 증식억제를 위한 IGF-1R/EGFR 활성차단제의 사용 등을 들 수 있다. 뿐만 아니라, ER과 EGFR/IGF-1R 사이의 cross-talk에 의해 조절되는 ECM 분자들의 발현변화는 유방암세포의 전이에 대한 표적치료제를 위해 활용될 수 있다. 따라서, 암의 진행과 관련된 ER, GPER, IGF-1R 및 EGFR 매개에 의한 신호전달경로들 사이의 cross-talk에 관한 보다 더 자세한 분자적 수준의 규명이 필요할 것으로 사료된다.