유방암에서 타목시펜 내성 발현과 세포 내 신호전달의 혼선

박우찬

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

Tamoxifen Resistance and Crosstalk of Signal Transduction in Breast Cancer

Woo-Chan Park

Departments of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract: In the hormonal therapy of breast cancer, tamoxifen is currently the standard treatment for estrogen receptor (ER)-positive patients. A response to tamoxifen has been reported in only 2/3 of patients treated with tamoxifen, with the other 1/3 regarded as tamoxifen resistant. In addition, this resistance could play a significant role in the recurrence or metastasis of breast cancer. Overcoming tamoxifen resistance would be an important advance in the conquest of breast cancer. With the recent rapid development of molecular biology, various pathways in signal transduction are known to be related with tamoxifen resistance, and crosstalk between the ER and growth factor receptor (GFR) pathways has been reported as the main mechanism in the development of tamoxifen resistance. In this paper, the crosstalk between the ER and GFR pathways has been summarized with respect to the signal transduction of cancer cells, and this concept could be useful in overcoming tamoxifen resistance due to the blocking of multiple pathways with new targeted agents.

(J Breast Cancer 2005;8: 04-09)

Key Words Breast cancer, Tamoxifen resistance, Signal transduction, Crosstalk

중심 단어 유방암, 타목시펜 내성, 신호 전달, 혼선

서 론

유방암의 내분비 치료에 사용되는 여러 약제 가운데 현재 표준요법으로 인정되고 있는 타목시펜은 1970 년대부터 유방암에 대한 치료 효과가 인정되어 사용되었고, 1998 년 NSABP P-1 연구 결과에서 유방암 예방 효과까지 입증되어 현재는 유방암의 치료와 예방에 세계에서 가장 널리 사용되는 약으로 자리 잡았다. 타목시펜은 에스트로겐 수용체와 결합 후 핵 내부로 이동하여 유전자의 전사 (transcription) 과정에 영향을 미치는 작용 기전을 가지며, 따라서 그 효과는 에스트로겐 수용체가 존재하는 경우에만 기대할 수 있다. 특히 에스트로겐 수용체의 핵 내부 작용의 대표적인 산물인 프로게스테론 수용체가 함께 존재하는 경우에 타목시펜의 최대 효과를 기대할 수 있으며 그 반응은 치료 대상의 약 2/3에서만 확인된다. 그렇다면 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 동시에 존재하면서도 타목시펜 치료에 반응을 보이지 않는 나머지 1/3 환자는 타목시펜의 효과가 없으며, 이는 곧 타목시펜 내성을 의미하고

책임저자 : 박우찬

150-713 서울시 영등포구 여의도동 62번지 가톨릭대학교 성모병원 외과

Tel:02-3779-1035, Fax:02-786-0802 E-mail : wcpark@catholic.ac.kr

따라서 타목시펜 내성에 대한 이해는 유방암의 치료에서 매우 중요한 의미를 갖는다. 처음에 타목시펜에 반응을 보이던 환자 중에서 유방암이 재발하거나 전이가 발생하는 경우도 결국 타목시펜에 대한 내성이 발생한 것으로 볼 수 있으며, 이 또한 타목시펜의 내성 발현 기전의 이해를 통해 재발 및 전이를 억제하거나 치료할 수 있을 것이다. 본 논문에서는 유방암에서 타목시펜 내성이 발현되는 기전 중에서 잘 알려진 중요한 신호전달 체계를 정리하고 이들 사이에 발생하는 신호 혼선 (crosstalk) 현상이 내성 발현에 미치는 영향을 정리해보고자 한다.

(1) 에스트로겐 수용체 신호 전달 체계

1) 에스트로겐 수용체의 종류와 분포

에스트로겐 수용체는 알파 (ERα) 와 베타 (ERβ) 두 종류가 알려져 있다. 두 수용체의 구조는 매우 유사하여, 구조를 A/B, C, D, E/F 영역으로 구분할 때 DNA가 결합하는 부위인 C 영역에서 96%, 배위자 (ligand) 가 결합하는 E/F 영역 (activation function 2: AF-2)에서 53%, A/B 영역 (activation function 1: AF-1)과 경첩 구조를 보이는 D 영역에서 각각 30%의 구조가 서로 일치한다.(1) 두 수용체가 에스트로겐과 결합하는 힘은 비슷하지만 배위자의 종류에 따라 결합력의 차이를 보이는데, 에스트로겐 (estra- diol, E2)과 결합력을 100으로 할 때 알파 수용체에 대한 diethylstilbesterol의 결합력은 468, 4-hydroxy tamoxifen은 178, E2는 100, ICI1 64,384는 85, genistein은 5의 결합력을 보이고, 베타 수용체에서 4-hydroxy tamoxifen은 339, diethylstilbesterol은 295, ICI1 64,384는 166, genistein은 36의 결합력을 보이는 것으로 알려져 있다.(2) 또한 체내 수용체 분포에서도 약간의 차이를 보여 간에는 알파 수용체만 존재하고, 대장에는 베타 수용체만 존재하며, 유방, 뇌, 심혈관계, 요로생식계, 뼈에서는 두 수용체가 모두 존재하지만 그 분포 비율이 장기에 따라서 차이가 있는 것으로 알려져 있다.(3)

2) 에스트로겐 수용체의 기능

인체 조직에서 에스트로겐 수용체를 확인하는 방법으로 알파 수용체에 대해서는 면역조직화학염색법이 인정되어 사용되고 있으나, 베타 수용체에 대해서는 사용되는 항체의 종류에 따라 그 결과가 일치하지 않고 서로 상반된 결과를 보이는 경우도 있어 아직 표준 검사법이 정해지지 못한 상황이다. 따라서 수용체 존재 여부에 따른 기능과 역할에 대한 의견에도 많은 차이를 보여 이에 대한 보다 많은 연구가 필요한 실정이다. 그러므로 직접적으로 두 수용체 발현의 여부 비교를 통해서 수용체 기능을 파악하는 것은 현재 큰 의미가 없고, 간접적으로 이미 알려진 수용체의 유전자를 제거한 생쥐 (knockout mouse) 모델을 이용하여 여러 장기의 기능의 변화를 조사하여 두 수용체의 기능을 알 수 있다. 알파 수용체의 유전자를 제거한 암컷 생쥐는 유방 및 생식기가 발생은 되지만 발육되지 못하여 생식 기능이 없어진 불임상태가 되며, 골밀도는 감소하고 성적인 활동도 소실된다. 베타 수용체 유전자를 제거한 생쥐는 유방 및 생식기가 정상적으로 발육되고 그 기능이 감소하여 약간의 생식능력의 감소를 보이지만 골밀도 및 성적인 활동은 정상으로 유지되며, 알파와 베타 두 수용체 유전자를 모두 제거한 암컷 생쥐는 불임 상태로 생식기의 발육 부전을 보인다. 수컷에서 알파 수용체의 제거는 정자수 감소 등 생식 능력의 감소를 보이지만, 베타 수용체 제거는 별다른 영향이 없고, 두 수용체를 모두 제거한 경우에는 정자수 감소 등으로 불임상태가 된다.(4,5) 따라서 아직까지 베타 수용체의 중요한 역할은 확인되고 있지 않다.

3) 에스트로겐 수용체의 핵 내부 신호전달체계

① 표준 경로 (classical pathway)

체내에 존재하는 에스트로겐은 에스트로겐 수용체가 존재하는 세포 내부로 들어가 수용체와 결합하여 이합체 (dimer)를 형성하며, 이 때 에스트로겐 수용체는 에스트로겐과 결합하면서 분자의 입체구조가 변화 (conformational change) 하게 된다. 이렇게 형성된 이합체는 핵 내부로 이동하여 유전자의 촉진자염기서열 (promoter) 부위에 결합하는데 이 결합부위를 ERE (estrogen response

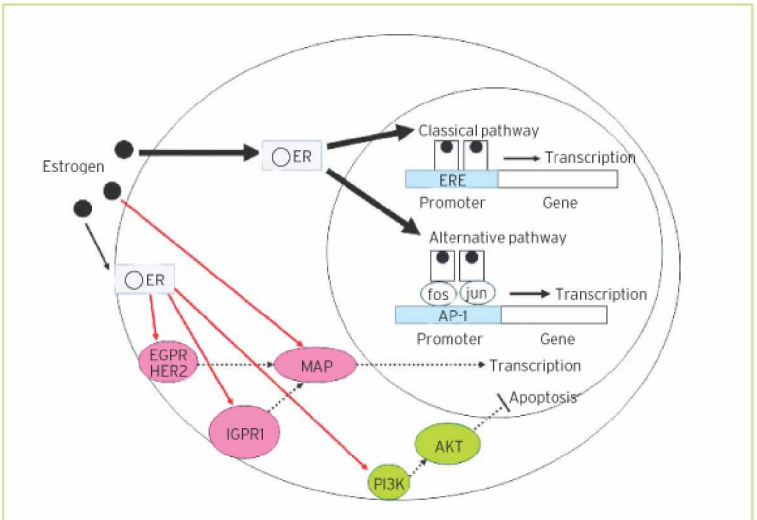

Fig 1. The action mechanisms of estrogen and estrogen receptor(ER) in ER-positive breast cell. Red arrows means the crosstalk between ER pathway (black solid arrows) and cell membrane receptor pathways (black dotted arrows). Estrogen acts mainly on ER pathway, but crosstalk can occur between the pathways of growth factor receptor and ER.

element) 라 부른다. ERE에 결합한 이합체에 유전자의 전사를 조절하는 보조인자 (cofactor) 가 결합하는데 활성인자 (coactivator) 가 결합하면 전사가 촉진되고, 억제인자 (corepressor) 가 결합하면 전사가 억제된다. 이러한 작용을 통하여 해당 유전자의 단백질을 합성되어 이들의 작용으로 세포증식을 비롯한 여러 작용이 이루어지게 된다.(6) 이러한 에스트로겐 수용체 작용 경로를 표준 경로라고 한다 (Fig 1).

② 대체 경로 (alternative pathway)

에스트로겐과 결합한 수용체의 이합체가 핵 내부로 이동하여 직접 유전자의 ERE에 결합하는 대신 핵 내부의 Fos, Jun 단백질과 결합하고, 이들 단백질이 유전자의 촉진자염기서열 AP-1 부위에 결합하여 해당 유전자의 전사를 이루는 과정을 이용하여 세포 증식 등의 작용을 이룰 수 있다. 이와 같이 에스트로겐 수용체가 핵 내부 단백질을 이용하여 유전자로 신호를 간접적으로 전달 과정을 대체 경로라고 하며,(7) 표준 경로와 대체 경로는 모두 핵 내부에서 이루어지는 신호 전달체계이다.

4) 에스트로겐 수용체의 핵 외부 (세포막) 신호전달 체계

에스트로겐 수용체는 세포질에 존재할 뿐만 아니라 세포막에도 결합되어 존재하는데 세포막 수용체에 에스트로겐이 결합하여 형성된 이합체의 신호는 세포막에 존재하는 다른 수용체에 전달되어 그 수용체의 신호 전달 체계를 통하여 핵 내부로 신호를 전달하고, 핵 내로 전달된 신호는 최종적으로 유전자의 작용을 조절하여 세포 증식이 이루어지게 된다.(8) 이 때 신호 전달에 사용되는 세포막 수용체는 주로 성장인자 수용체로 EGFR, HER2, IGF-1 등이 잘 알려져 있고, 이들 수용체는 배위자인 성장인자의 결합뿐만 아니라 에스트로겐 수용체 이합체를 통해서도 자체 신호 전달 경로가 활성화되기 때문에 신호 전달 과정의 혼선으로 볼 수 있으며 이는 타목시펜의 내성 발현에서 매우 중요한 기전으로 인정되고 있다.

5) 타목시펜 내성 발현과 에스트로겐 수용체의 변화

타목시펜에 대한 내성이 생긴 후 타목시펜은 에스트로겐 수용체와 결합하여 에스트로겐의 작용을 억제하는 대신에 에스트로겐과 유사한 작용을 보이게 된다. 이와 같은 현상에 대한 설명으로는 1) 에스트로겐 수용체 자체의 돌연변이, 2) 유전자 전사에 관여하는 보조인자의 변화, 3) 베타 수용체의 역할, 4) 성장인자의 과발현 등으로 정리할 수 있다. 동물 실험에서 타목시펜에 내성을 보이는 종양에 타목시펜을 장기간 투여하면 종양은 오히려 성장이 촉진되는데 이 때 종양의 알파 수용체에서 D351Y 돌연변이가 발생하는 것이 확인되었다.(9) 이러한 변화는 수용체의 입체구조 변화를 유도하여 유전자 전사 억제보조인자가 결합하기는 어렵고, 전사 활성인자는 쉽게 결합할 수 있도록 변화되며 그 작용으로 세포의 증식이 가능하게 된다.(6) 그러나 실제로 유방암 환자의 종양에서 시행한 수용체 검사에서는 이러한 돌연변이는 매우 드물어 임상적 의미는 크지 않다.(10) 한편 에스트로겐 수용체의 분포 비율에 따라 내성이 발생할 수 있다는 주장이 있으나,(11) 아직 베타 수용체 검사법이 정립되지 않아 이를 확인하기 어렵다. 마지막으로 내성 발현 후 내성 전에 발현되지 않았던 성장인자 수용체의 발현이 증가하고 이들의 작용은 에스트로겐 수용체의 작용에도 영향을 미치는 것으로 알려져 현재 가장 설득력 있는 주장으로 받아들여지고 있다.(12,13) 즉, 수용체 자체의 변화보다는 수용체의 신호 전달 체계의 변화 즉 신호 혼선이 타목시펜의 내성에 가장 설득력있는 주장으로 받아들여지고 있다.

(2) 타목시펜 내성 발현과 관련된 성장인자 수용체 작용 기전

인체의 세포는 외부에서 오는 다양한 신호에 적절히 반응하여 인체의 항상성을 유지하려는 체계를 갖추고 있다. 따라서 세포막에 존재하는 많은 수용체는 신호를 핵까지 전달하려는 매우 복잡한 신호 전달 체계를 각각 구축하고 있다. 이 중에서 타목시펜 내성 발현과 관련된 몇 가지 성장인자의 작용 경로를 살펴보고자 한다 (Fig 2).

1) Akt 단백활성효소 경로

많은 성장 인자들은 세포막 수용체 결합 후 세포막에 존재하는 지질활성효소 PI3-K (phosphoinositide 3-kinase)를 활성화 시키고, 활성화된 PI3-K는 Akt 단백활성효소를 세포막으로 불러 모아 활성화시킨다. 활성화된 Akt 단백활성효소는 세포자멸사를 억제하게 된다. 즉, 세포자멸사를 유도하는 단백질인 Bad를 인산화시켜 불활성화시키고, FoxO 계열 단백질을 핵 외부로 방출시켜 세포자멸 기전을 억제하고, 세포자멸사를 억제하는 NF-κB (nuclear factor-kappa B)를 활성화 시킨다. 또한 Akt 단백활성효소는 serine-threonine kinase인 mTOR (mammalian target of rapamycin) 를 인산화하여 포도당을 비롯한 영양물질을 세포 내로 이동시켜 당분해 작용을 촉진하는 암세포의 특징을 보이는 데 매우 중요한 역할을 하게 된다. 이러한 Akt 단백활성효소의 작용은 PTEN의 인산분해효소 작용에 의해서 억제된다.(14)

2) 에스트로겐 수용체와 Akt 단백활성효소 경로

세포막에 결합되었거나 세포질에 존재하는 에스트로겐 수용체가 배위자와 결합하여 활성화되면 세포막에 존재하는 PI3K 효소를 활성화시키고 이어서 Akt 단백활성효소 경로를 활성화시켜 핵 내부로 신호가 전달되며 세포자멸사 기전이 억제되어 세포는 생존하게 된다.(15-17) 이는 유방암 세포에서도 잘 알려져 있는 사실이며,(18) 따라서 에스트로겐 수용체가 핵 외부에서 작용하는 세포 신호 전달 체계의 혼선을 보이는 대표적인 한 예라고 할 수 있다.

3) MAP 활성효소 경로

MAP (mitogen-activated protein) 활성효소는 ERK (extracellular regulated kinase)로 불리기도 하는데 주로 세포막에서 microtubule과 관련된 세포구조물에 포함되어 존재하며, 활성화되면 핵 내로 이동하여 세포 증식이나 세포자멸사에 관여한다. EGF, IGF-1, 프로락틴, 인슐린, heregulin, TGF-α, -β등의 성장인자가 세포막에 존재하는 해당 수용체와 결합하면 각 수용체의 세포 내 구성요소인 타이로신 활성효소가 활성화되고, 연쇄적으로 세포내 단백질과 결합하여 세포막 단백질 Ras과 GTP의 복합체를 형성하며, 이는 Raf, MEK, MAP 효소를 순서적으로 활성화시킨다. 활성화된 MAP 효소는 RSK 등 여러 단백질을 통하여 염색질 (chromatin)의 변형을 촉진하여 전사 조절 인자들이 쉽게 접근을 하도록 만들고, 전사 활성인자나 억제인자가 작용함에 따라서 유전자의 발현이 조절되어 세포의 증식이나 세포자멸사 작용이 이루어진다.(19)

4) 유방암에서 MAP 활성효소 경로

유방암 세포 가운데 에스트로겐 수용체 양성인 세포에서는 MAP 효소가 직접 혹은 간접적으로 에스트로겐 수용체를 활성화시킬 수 있으며,(20, 21) 반대로 에스트로겐은 세포막에 부착된 에스트로겐 수용체에 작용하여 Shc를 비롯한 여러 단백질의 활성화를 통해 MAP 효소를 활성화시킬 수 있다.(22, 23) 에스트로겐 수용체 음성인 유방암 세포에서도 에스트로겐은 수용체의 존재에 관계없이 G 단백질을 통한 기전으로 MAP 효소를 활성화시킬 수 있으며,(24) 주로 EGF, IGF-1, 프로락틴, 인슐린, heregulin, TGF-α, -β 등 성장인자의 작용을 통하여 MAP 효소가 활성화될 수 있다.

(3) 에스트로겐 수용체 경로와 성장인자 수용체 경로 사이의 혼선

에스트로겐 수용체 양성인 유방암에서 타목시펜을 사용하면 암세포의 생존을 위한 주된 신호 전달 경로인 에스트로겐 신호 전달 체계가 봉쇄당하게 되어 세포의 증식과 성장이 어렵게 된다. 이러한 어려움은 새로운 신호 전달 체계를 이용하여 해결될 수 있으며 그 결과로 타목시펜 내성이 생긴다. 즉, 암세포의 생존을 위한 주된 신호 전달 경로가 에스트로겐 수용체 경로에서 EGFR 및 HER2등의 성장인자 수용체를 통한 경로로 바뀌게 되는데, 이러한 현상은 내성 발현 전에는 없었던 성장인자 수용체가 내성 발현 후 세포나 조직에서 발현되는 현상으로 알 수 있다.(11,12)

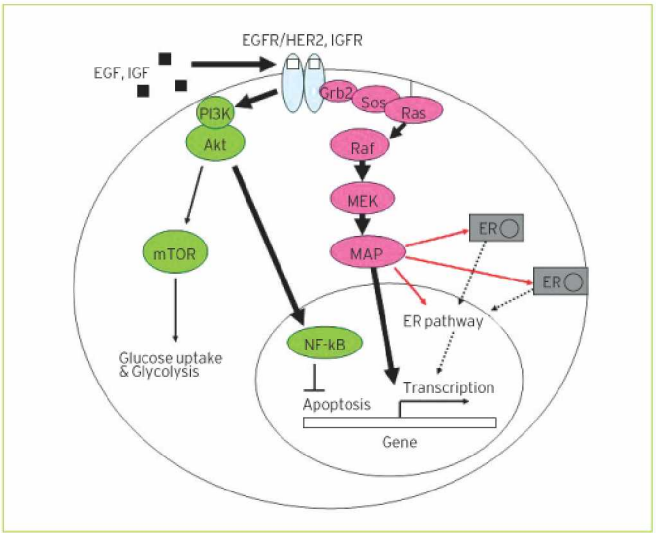

Fig 2. Signal transduction pathways of growth factors. Red arrows means the crosstalk between growth factor receptor pathways (black solid arrows) and ER pathway (black dotted arrow). Growth factors act on their receptor for cell growth, however the signal transduction can activate ER pathway without estrogen.

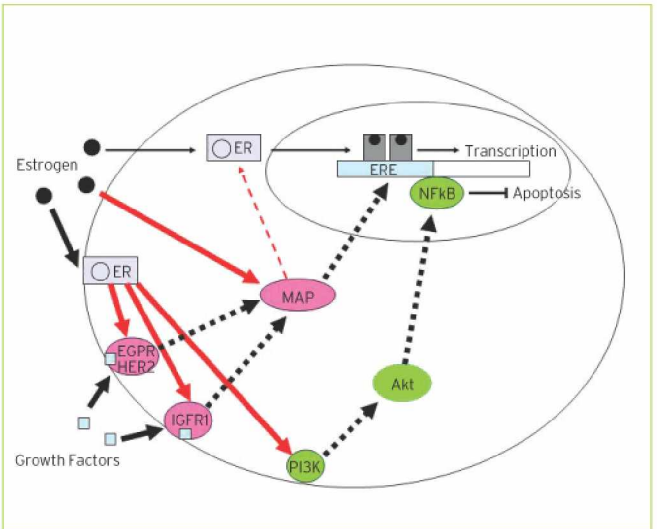

Fig 3. In tamoxifen-resistant breast cancer cell, growth factor pathways play a dominant role in signal transduction for cell growth. Multiple inhibitors in these pathways of signal transduction are required to overcome the resistance.

HER2가 과발현되는 유방암 세포에서 에스트로겐 수용체가 비록 양성이더라도 타목시펜을 비롯한 내분비치료가 효과적이지 못하고 쉽게 내성이 생기는 이유를 알 수 있다. 그러므로 다양한 경로를 통해 생존을 모색하는 암세포의 증식을 억제하기 위해서 에스트로겐 수용체 경로 하나만을 차단하는 것은 불충분한 치료법이며 효과적인 유방암의 내분비 치료를 위해서는 여러 가능한 세포 증식 경로를 확인하고 가능하다면 활성화된 경로를 모두 차단하는 것이 가장 이상적인 유방암의 치료법이 될 것이며, 이는 또한 내성을 극복할 수 있는 최선의 방법이 될 수 있을 것으로 판단된다 (Fig 3).

(4) 타목시펜 내성 극복을 위한 표적 치료

위에서 언급한 여러 신호 전달 과정이 밝혀지면서 그 경로를 차단하여 세포 증식을 억제하려는 표적 치료제가 최근 많이 개발되었다. 이러한 약제들은 신호 전달 과정을 선택적으로 차단하기 때문에 비교적 적은 부작용으로 기대하였던 효과를 얻을 수 있어 현재 항암치료에 사용되고 있다. 이와 같은 표적 치료의 효시라 할 수 있는 타목시펜의 내성 문제를 극복하기 위해서 새로운 표적 치료제를 사용하는데, 이러한 표적치료의 기본 개념은 에스트로겐 수용체와 성장인자 수용체 간의 신호 혼선의 차단이며 이를 위해서 가능한 신호 전달 경로를 파악하고 이 중에서 가능한 표적을 확인하여 이를 동시 다발적으로 차단하는 것이 중요하다.

현재 진행 유방암이나 전이 유방암에서 타목시펜이나 아로마타제 억제제를 사용하는 기존의 내분비 치료에 성장인자 수용체에 대한 단클론항체인 trastuzumab, 타이로신 활성효소 억제제인 gefitinib, lapatinib, farnesyl transferase 억제제인 tipifarnib등을 함께 사용하여 치료 효과를 높이고자 하는 시도가 진행 중이다.[25]

결 론

유방암에서 표준 내분비 치료제인 타목시펜의 내성의 극복을 위해서는 에스트로겐 수용체와 성장인자 수용체 등의 여러 신호전달 경로를 파악하고, 특히 두 경로간의 혼선으로 인해 발생하는 내성의 발현 과정을 잘 이해하는 것이 중요하고, 가능한 여러 경로를 차단하는 표적치료 약제를 병합하여 치료하는 것이 타목시펜의 내성을 극복할 수 있는 좋은 방법으로 기대된다.

REFERENCES

1 Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, Hiroi H, Orimo A, Hosoi T, et al. The complete primary structure of human estrogen receptor beta (hER beta) and its heterodimerization with ER alpha in vivo and in vitro. Biochem Biophys Res Commun 1998;243:122-6.

2 Kuiper GG, CarlssonB, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997;138:863-70.

3 Gustafsson JA. Estrogen receptor beta--a new dimension in estrogen mechanism of action. J Endocrinol 1999;163:379-83.

4 Couse JF, Curtis Hewitt S, Korach KS. Receptor null mice reveal contrasting roles for estrogen receptor alpha and beta in reproductive tissues. J Steroid Biochem Mol Biol 2000;74:287-96.

5 Curtis Hewitt S, Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor transcription and transactivation: Estrogen receptor knockout mice: what their phenotypes reveal about mechanisms of estrogen action. Breast Cancer Res 2000;2:345-52.

6 Pearce ST, Jordan VC. The biological role of estrogen receptors alpha and beta in cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:3-22.

7 Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, et al. Estrogen receptor pathways to AP-1. J Steroid Biochem Mol Biol 2000;74:311-7.

8 Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:926-35.

9 Wolf DM, Jordan VC. The estrogen receptor from a tamoxifen stimulated MCF-7 tumor variant contains a point mutation in the ligand binding domain. Breast Cancer Res Treat 1994;31:129-38.

10 Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 1994;331:1056-61.

11 Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. Cancer Res 1999;59:5421-4.

12 Nicholson RI, McClelland RA, Gee JM, Manning DL, Cannon P, Robertson JF, et al. Epidermal growth factor receptor expression in breast cancer: association with response to endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 1994;29:117-25.

13 Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D,

Coronado E, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. Breast Cancer Res Treat. 1993;24:85-95.
14 Thompson JE, Thompson CB. Putting the rap on Akt. J Clin Oncol 2004;22:4217-26.
15.Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with theregulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. Nature 2000;407:538-41.
15 Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Akts. Genes Dev 1999;13:2905-27.
16 Haynes MP, Sinha D, Russell KS, Collinge M, Fulton D, Morales-Ruiz M, et al. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-Akt pathway in human endothelial cells. Circ Res 2000;87:677-82.
17 Castoria G, Migliaccio A, Bilancio A, Di Domenico M, de FalcoA, Lombardi M, et al. PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells. Embo J 2001;20:6050-9.
18 Santen RJ, Song RX, McPherson R, Kumar R, Adam L, Jeng MH, et al. The role of mitogen-activated protein (MAP) kinase in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2002;80:239-56.
19 Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. Science 1995;270:1491-4.
20 Joel PB, Smith J, Sturgill TW, Fisher TL, Blenis J, Lannigan DA. pp90rsk1 regulates estrogen receptor-mediated transcription through phosphorylation of Ser-167. Mol Cell Biol 1998;18:1978-84.
21 Migliaccio A, Piccolo D, Castoria G, Di Domenico M, Bilancio A, Lombardi M, et al. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor. Embo J 1998;17:2008-18.
22 Razandi M, Pedram A, Park ST, Levin ER. Proximal events in signaling by plasma membrane estrogen receptors. J Biol Chem 2003;278:2701-12.
23 Filardo EJ, Quinn JA, Bland KI, Frackelton AR, Jr. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. Mol Endocrinol 2000;14:1649-60.
24 Johnston SR. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations. Clin Cancer Res 2005;11:889s-99s.