

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003207

核受体转录因子 ERR α 在肿瘤发生发展中的研究进展刘嘉慧¹, 黄玲¹, 孙朝晖², 周泉¹

(1. 中国人民解放军南部战区总医院基础医学实验室, 广州 510010;

2. 中国人民解放军南部战区总医院检验科, 广州 510010)

【摘要】雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) 是核受体超家族成员之一, 属于无需与配体结合发挥生物学功能的孤儿受体。ERR α 参与雌激素信号转导通路, 是调控细胞能量代谢的重要转录因子。近年对 ERR α 的研究发现, 其与雌激素依赖性和非依赖性肿瘤的进展密切相关, 调控多种肿瘤的发生、发展、转移和耐药等过程。本文综述了 ERR α 的生理功能以及在多种癌症中的作用, 并总结了该领域的新进展。

【关键词】孤儿核受体; 雌激素相关受体 α ; 肿瘤; 治疗; 预后

【中图分类号】R730.231

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-02

Research advances of ERR α nuclear receptor transcription factor in cancer development and progressionLiu Jiahui¹, Huang Ling¹, Sun Zhaohui², Zhou Quan¹

(1. Laboratory of Basic Medical Science, General Hospital of Southern Theater Command of PLA;

2. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA)

【Abstract】Estrogen-related receptor α (ERR α) is a member of the nuclear receptor superfamily. ERR α is an orphan receptor, which does not need to bind with ligands to perform biological functions. ERR α is involved in the estrogen signal pathway and is an important transcription factor regulating cellular energy metabolism. In recent years, studies have found that ERR α is closely related to the progression of estrogen-dependent and non-estrogen-dependent tumors, and regulates the occurrence, progression, metastasis and drug resistance of various tumors. This article reviews the physiological function of ERR α and its role in a variety of cancers, and summarizes the new progress in this field.

【Key words】orphan nuclear receptor; estrogen-related receptor α ; cancer; therapy; prognosis

雌激素通过与靶细胞内雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合, 调节生长、分化和生殖等生理过程, 雌激素信号的异常与肿瘤的发生发展密切相关^[1]。雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) 是第一个被发现的孤儿核受体, 包括 ERR α 、ERR β 和 ERR γ 3 种类型^[2]。作为孤儿核受体, ERR 可在无配体情况下发挥生物学功能, 以不同的方式参与雌激素信号途径。近年研究发现, 在某些对雌激素有高应答反应的组织中只表达低水平的 ER, 提示 ERR 参与了雌

激素的复杂信号转导系统, 替代了 ER 的部分功能。

ERR α 在代谢调节中具有重要作用, 参与机体糖代谢、脂肪形成、骨骼形成和线粒体能量代谢。同时, 研究发现无论在激素依赖性肿瘤如乳腺癌^[3]、卵巢癌^[4]、子宫内膜癌^[5]、前列腺癌^[6], 还是非激素依赖性肿瘤如结直肠癌^[7]中, ERR α 的表达与癌症进程密切相关; 此外, ERR α 还能促进肿瘤耐药的发生^[8-9]。本文综述了 ERR α 的生理功能以及在多种癌症中的作用, 总结了该领域的新进展, 并推测 ERR α 有望成为肿瘤治疗新靶点。

1 ERR α 概述

孤儿核受体 (orphan nuclear receptors, ONRs) 是指没有配体或尚未发现配体的核受体, 属于核受体三大成员 (类固醇激素受体、非类固醇激素受体和孤儿核受体) 之一, 对各种生物过程具有广泛的调节作用。ERR α 是 ERR 家族的三名成

作者简介: 刘嘉慧, Email: ljiahui666@126.com,

研究方向: 临床检验诊断学。

通信作者: 周泉, Email: springzhou@yeah.net。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 31901035); 广东省自然科学基金资助项目 (编号: 2020A1515010951); 广州市科技计划资助项目 (编号: 202102021265)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230427.1722.020.html>

(2023-04-28)

员之一,ERR α 的编码基因全长约 20 kb,位于人 11 号染色体长臂 1 区 3 带。ERR α 具有核受体的典型结构特征:N 端结构域(N-terminal domain, NTD)、DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)和配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD)。保守度较低的 NTD 主要参与转录后的共价修饰;DBD 中含有 2 个锌指结构,能够识别包含 TNAAGGTCA 序列的 DNA 片段——雌激素相关受体反应元件(estrogen receptor response element, ERRE);LBD 负责介导其自身的二聚化、转录激活和转录抑制,并决定受体将与哪些调节因子相互作用。基因序列分析表明,ERR α 和 ER α 的 DBD 和 LBD 区域序列具有一致性,在 DBD 区域的一致性约为 68%,在 LBD 区域的一致性约为 33%^[10]。尽管 ERR 与 ER 相似,ERR 不会被雌激素或雌激素样分子激活;相反,在缺乏配体的情况下,ERR 的 LBD 构象变得活跃^[11]。

ERR α 在胚胎发育的后期表达,在骨、骨骼肌、软骨组织、乳腺、心脏、肝脏、肠、棕色脂肪组织、白色脂肪组织、巨噬细胞中都有表达^[12],在具有高能量需求的组织例如肌肉和棕色脂肪组织中高水平表达,且发挥不同功能。

2 ERR α 的生物学功能

2.1 ERR α 参与生理状况下的能量代谢

ERR α 被认为是多种环境中细胞能量代谢的主要调节因子。ERR α 的生理作用是作为能量传感器来控制细胞对能量的需求和对外界环境压力的适应。因此,ERR α 在具有高能量需求的组织中高水平表达,不表达活性 ERR α 的细胞在应激时无法产生足够的能量^[13]。Nie YH 和 Wong C^[14]认为,ERR α 处于葡萄糖和脂肪酸利用的十字路口充当稳态开关,通过调节 TCA 循环的通量、线粒体膜电位和糖酵解来维持稳定的 ATP 产生水平。使用 XCT-790 抑制脂肪细胞中的 ERR α ,会减少线粒体的生物发生和脂肪形成,但可增强糖酵解和基础葡萄糖摄取。ERR α 同样是线粒体活性的主要调节剂,参与有氧呼吸和 ATP 合成的正向调节。Singh BK 等^[15]发现,甲状腺激素的许多线粒体活动是通过刺激 ERR α 的表达和活性来介导的,通过 PPARGC1A-ESRR α -ULK1 途径调节线粒体的生物发生和细胞的有丝分裂。ERR 还是适应性能量代谢的关键参与者,Villena JA 等^[16]发现缺乏 ERR α 的小鼠暴露在寒冷环境中不能保持体温,证明 ERR α 在适应性产热中发挥了重要作用。因此 ERR α 是许多组织中能量平衡的重要调节因子,可能参与代谢疾病的发生。

2.2 ERR α 在雌激素信号转导系统中的作用方式

ERR α 与 ER α 在不同细胞中能竞争性地结合雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)和共激活因子^[17],但两者的作用方式不同。ER α 是一种在没有配体的情况下不活跃的配体依赖性转录因子。当雌激素与 ER 结合,二聚化的 ER-配体复合物与其应答基因 DNA 中的特异性 ERE 相互作用,激活靶基因的转录。ERR α 作为孤儿受体,其激活不

需要激素类配体的存在。ERR α 能够与 ER α 形成异源二聚体竞争性结合 ERE,除此之外 ERR α 还能以单体形式与 ERRE 结合^[18]。在代谢应激或饥饿状态下共激活蛋白例如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、PGC-1 β 或共加蛋白被诱导表达,起到 ERR α 配体的作用,使 ERR α 作为转录因子发挥作用。二聚化的 ERR α 复合物与其靶基因(如 TFF1)DNA 中的 ERRE 相互作用,激活靶基因的转录。

3 ERR α 与肿瘤

近年来,ERR α 与肿瘤的关系是研究热点。许多研究表明,ERR α 与肿瘤的进程以及临床预后密切相关。

3.1 乳腺癌

乳腺癌是一种雌激素依赖性肿瘤,是女性最常见的恶性肿瘤之一。ERR 与 ER 具有同源性,两者均在乳腺癌中发挥作用,在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)组织中 ERR α 的表达水平高于非三阴性乳腺癌组织^[19],这可能是由于在 TNBC 患者中 ERR α 代替 ER α 发挥作用。与正常乳腺组织相比,乳腺癌组织中 ERR α mRNA 的表达水平略高^[3]且与预后不良相关^[20]。

ERR α 是人表皮生长因子受体 2/胰岛素样生长因子 1 受体(HER2/IGF-1R)的下游靶点。Chang CY 等^[21]发现,HER2/IGF-1R 信号通路的激活使得转录因子 c-Myc 稳定上调了 PGC-1 β 的表达。PGC-1 β 是 ERR α 的辅助因子,能够与 ERR α 结合,加速有关物质代谢来促进癌细胞增殖。乳腺癌中 ERR α 的功能相关因子 AIB1 能直接与 ERR α 相互作用,可增强 ER α 阴性乳腺癌细胞系中的 ERR α 转录活性^[22]。Stein RA 等^[23]发现 ERR α 的激活导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)mRNA 和蛋白质水平显著增加,这是由 ERR α 与 VEGF 启动子内的特定 ERR 反应元件相互作用产生的。Vargas G 等^[24]发现了 ERR α 的新靶点 RANK,原发性乳腺癌中的 ERR α 可以通过 RANK 促进癌细胞向骨的早期扩散。

ERR α 作为乳腺癌治疗中重要的潜在靶点,许多学者致力于探究 ERR α 特异性拮抗剂、miRNA 在乳腺癌中对 ERR α 的治疗效果。使用酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼对乳腺癌患者最初有一定的效益,但不可避免地会产生耐药性。Deblouis G 等^[8]发现拉帕替尼会诱导 ERR α 降解,但是在耐药的乳腺癌细胞中重新激活的 mTOR 信号恢复了 ERR α 的表达而产生耐药性。ERR α 在耐药细胞中的重新表达触发了代谢适应,通过增加谷氨酰胺代谢和在治疗性应激条件下的活性氧(reactive oxygen species, ROS)解毒能力,促进了线粒体能量代谢。使用 ERR α 反向激动剂能逆转这些代谢适应,从而恢复乳腺癌细胞对拉帕替尼的敏感性。类似的, Li X 等^[9]研究发现 ERR α 通过结合 SHMT2 启动子区激活 SHMT2 转录,

从而增强乳腺癌对拉帕替尼的抵抗力。ERR α 诱导的代谢重编程使得拉帕替尼耐药的癌细胞的存活率上升,而使用 ERR α 的抑制剂能逆转乳腺癌细胞对拉帕替尼的耐药性,表明抑制 ERR α 是一种潜在有效的辅助疗法。

雌激素可通过 ER α 通路介导 ERR α 的上调从而诱导下游调节基因的表达,促进乳腺癌细胞的增殖。Chisamore MJ 等^[25]报道了一种新型的 ERR α 特异性拮抗剂 Compound A,该拮抗剂可抑制 ERR α 的转录活性,破坏 ERR α 与核共激活因子之间的组成性相互作用,Du YL 等^[26]报道的化合物 Compound 11 也有类似作用。Zhang LD 等^[27]发现新型 ERR α 反向激动剂 HSP1604 能降低 ERR α 水平和其下游靶基因丙酮酸脱氢酶酶 4、pS2 和骨桥蛋白的 mRNA 水平,在体内抑制肿瘤的生长。许多 miRNA 在肿瘤细胞中起抑癌作用,miR-137 和 miR-135a 通过负调控 ERR α 的表达抑制乳腺癌细胞增殖和迁移^[28-29]。在乳腺癌中,ERR α 通过多种途径促进肿瘤的生长,目前许多研究已证实 ERR α 调节剂的抑癌作用,ERR α 已成为乳腺癌的一个重要治疗靶点。

3.2 卵巢癌

卵巢癌是一种侵袭性疾病,是所有妇科肿瘤中导致死亡的首要原因,近年来在世界范围内发病率迅速上升。有研究发现卵巢癌中 ERR α 的表达增加,且肿瘤标志物血清 CA-125 水平与 ERR α 表达呈正相关^[4],ERR α 的表达是生存不良的独立预后因素^[30]。

Salzman J 等^[31]使用深度配对末端测序方法在浆液性卵巢癌样本中检测到一种新的、复发性的 ERR α 融合转录本。ERR α 的 5'端外显子能与 C11orf20 的 3'外显子结合,成为一个新的融合转录产物。此外,对卵巢肿瘤样本中与该融合序列相对应的基因组区域进行测序,发现基因组中 ESRRA 位点的染色体重排和局部拷贝数变异。然而 ESRRA-C11orf20 融合基因在卵巢癌中仅有低频率表达,可能在卵巢癌的发生发展中起潜在作用^[32]。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌症进展的关键因素,Lam SS 等^[33]发现在卵巢癌中 ERR α 能促进卵巢癌细胞的 EMT,有针对性地抑制 ERR α 会抑制 EMT 相关蛋白 Snail 的表达,因此靶向 ERR α 可能是卵巢癌治疗中一种有效的方法。山柰酚能抑制 ERR α 的表达,通过 HIF 非依赖性途径抑制人卵巢癌细胞中 VEGF 的表达和血管生成。山柰酚的细胞毒性低,可以应用于卵巢癌的治疗^[34]。

3.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌是一种激素依赖性肿瘤,临床上分为 I 型和 II 型。I 型是雌激素依赖型,ER 通常为阳性;II 型是非雌激素依赖型,ER 通常为阴性。ER α 阳性子宫内膜癌组织中 ERR α 的 mRNA 表达水平低于正常子宫内膜组织,而 ER α 阴性子宫内膜癌组织中 ERR α 表达水平较高,这可能是由于在 ER α 阳性的子宫内膜癌组织中 ERR α 的表达受到抑制,而在 ER α 阴性患者中 ERR α 代替 ER α 在子宫内膜癌中发挥作用^[35]。ERR α mRNA 水平随临床分期和肌层浸润而升高,提

示 ERR α 的上调可能与子宫内膜癌的肿瘤生长和进展加速有关^[5]。

Huang XM 等^[36]研究发现 ERR α 可以直接与 TGFB1 的启动子结合,促进转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的正反馈调节来触发细胞的迁移和侵袭。同时靶向抑制 ERR α /TGF- β 可协同抑制子宫内膜癌细胞的体外侵袭。目前,激素治疗的手段通常是阻断雌激素与 ER 结合,临床上最常见的 2 种选择性雌激素受体调节剂是他莫昔芬和雷诺昔芬。Mao XD 等^[37]发现雌激素拮抗剂他莫昔芬能抑制子宫内膜癌细胞 ER α 和 ERR α 表达,联合他莫昔芬和 ERR α 特异性拮抗剂 XCT790 对子宫内膜癌细胞抑制作用最强。体外敲低 ERR α 可抑制 VEGF 的表达,通过诱导细胞凋亡抑制细胞增殖^[38]。尽管外源性 XCT790 和内源性 siRNA-ERR α 均能降低 ERR α 的表达,但外源性 XCT790 下调 ERR α 对 ER 阳性子宫内膜癌细胞具有较高的抗肿瘤作用,而内源性 siRNA 靶向 ERR α 对 ER α 阴性子宫内膜癌细胞具有较好的内分泌治疗作用。ERR α 下调对子宫内膜癌细胞的不同抗肿瘤作用取决于 ER α 是否在子宫内膜癌细胞中表达^[39]。目前的大量研究均表明 ERR α 是子宫内膜癌预后不良的指标,可以作为治疗子宫内膜癌的新型分子靶标,ERR α 拮抗剂和 siRNA 对子宫内膜癌都有抗肿瘤作用。

3.4 前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的癌症之一,在老年男性中发病率较高。雄激素信号在前列腺癌的发生发展中起重要作用,越来越多的研究证明 ERR 在前列腺癌中也发挥重要作用。ERR α 表达较高的患者有较短的生存率,ERR α 是前列腺癌的重要预后因素^[6]。

ERR α 以雄激素反应元件(androgen response element, ARE)依赖性方式激活含 ARE 的启动子,例如前列腺癌标志物 PSA 的表达^[40]。Xu ZY 等^[41]研究发现 ERR α 可以通过 ERRE 和 ARE 依赖的方式直接激活前列腺癌细胞中的 TMPRSS2:ERG(T:E)融合基因,异位 T:E 表达可促进雄激素阴性前列腺癌细胞的体外侵袭和体内转移,表明靶向 ERR α 可能是治疗侵袭性 T:E 阳性前列腺癌的潜在策略。PGC1- α 是一种前列腺肿瘤抑制因子,Valcarcel-Jimenez L 等^[42]证明了 PGC1 α -ERR α 复合物能通过调节代谢和信号转导抑制肿瘤的侵袭。肖利佳等^[43]研究发现 ERR α 反向激动剂 XCT790 能通过抑制 E-钙黏蛋白的表达抑制前列腺癌细胞的转移能力。ERR α 能作为前列腺癌的潜在治疗靶点,但还需要进一步的研究才能为临床提供可靠证据。

3.5 结直肠癌

结直肠癌是世界范围内发病率和死亡率较高的消化道恶性肿瘤之一。与在其他肿瘤中观察到的相似,ERR α 在结肠癌组织中的 mRNA 表达明显升高,被认为是结直肠癌患者独立的预后因素^[7]。

Zhou Y 等^[44]发现 ERR α 在结直肠癌中的新靶点 OTUB1、ERR α 与 OTUB1 启动子结合,通过 OTUB1 诱导波形蛋白表

达促进结肠癌细胞的迁移。Boudjadi S 等^[45]研究证实 ERR α 通过与骨桥蛋白启动子结合,调节结肠癌细胞中骨桥蛋白的表达。骨桥蛋白作为 ERR α 在结肠癌中的直接靶点,是肿瘤细胞外基质的组成部分,被认为是结肠癌进展的重要标志。有研究发现 ERR α 可通过上调白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)的表达,触发结肠癌细胞的增殖和迁移。ERR α 反向激动剂 XCT-790 能降低结肠癌细胞 IL-8 的表达。靶向抑制 ERR α /IL-8 可能是治疗结直肠癌和药物开发的一个潜在途径^[46]。Zhou S 等^[47]发现抑制 ERR α 可提高结肠癌细胞对曲美替尼的敏感性,辛伐他汀能抑制 ERR α 的转录活性,联合应用曲美替尼和辛伐他汀能提高对肿瘤的杀伤能力。

4 结 语

本文综述了 ERR α 在肿瘤中的最新研究进展。在激素依赖性肿瘤和非激素依赖性肿瘤中,ERR α 的表达和癌症进程密切相关。相同的是,ERR α 在不同癌症中都有较高的表达水平;不同的是,它通过多种不同途径促进组织特异性癌症的生长。在激素依赖性肿瘤中 ERR α 主要通过参与雌激素-雌激素受体信号通路对肿瘤的发生发展过程进行调控,在非激素依赖性肿瘤中 ERR α 通过激活其他靶基因的转录来影响肿瘤增殖转移过程。ERR α 被认为是多种肿瘤中的不良独立预后因素,且在肿瘤的获得性耐药过程中起关键作用。ERR α 作为肿瘤的潜在治疗靶点,利用 ERR α 特异性拮抗剂、miRNA、siRNA 等方法对肿瘤进行治疗可以起到一定的效果,但目前的研究仅停留在体外细胞和体内动物实验上,还需要进一步的研究才能为临床提供可靠证据。综上所述,ERR α 是肿瘤发生发展的重要调节因子,可能是未来肿瘤药物治疗的重要靶点,然而其对不同肿瘤的调控机制十分复杂,目前的研究尚不能完全阐明其作用机制,需要更加深入地研究 ERR α 所参与的网络信号,并进一步评估靶向 ERR α 疗法在肿瘤治疗中的效益,才能为临床治疗肿瘤提供可靠依据。

参 考 文 献

- [1] Kulkoyluoglu-Cotul E, Arca A, Madak-Erdogan Z. Crosstalk between estrogen signaling and breast cancer metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(1): 25-38.
- [2] Giguere V, Yang N, Segui P, et al. Identification of a new class of steroid hormone receptors[J]. Nature, 1988, 331(6151): 91-94.
- [3] Jarzabek K, Koda M, Kozłowski L, et al. The significance of the expression of ERR α as a potential biomarker in breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 113(1/2): 127-133.
- [4] Sun PM, Sehoul J, Denkert C, et al. Expression of estrogen receptor-related receptors, a subfamily of orphan nuclear receptors, as new tumor biomarkers in ovarian cancer cells[J]. J Mol Med (Berl), 2005, 83(6): 457-467.
- [5] Fujimoto J, Sato E. Clinical implication of estrogen-related receptor (ERR) expression in uterine endometrial cancers[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 116(1/2): 71-75.
- [6] Fujimura T, Takahashi S, Urano T, et al. Increased expression of estrogen-related receptor alpha (ERR α) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2007, 120(11): 2325-2330.
- [7] Liang R, Lin Y, Yuan CL, et al. High expression of estrogen-related receptor α is significantly associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5933-5939.
- [8] Deblois G, Smith HW, Tam IS, et al. ERR α mediates metabolic adaptations driving lapatinib resistance in breast cancer[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12156.
- [9] Li X, Zhang KJ, Hu Y, et al. ERR α activates SHMT2 transcription to enhance the resistance of breast cancer to lapatinib via modulating the mitochondrial metabolic adaption[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20192465.
- [10] Stein RA, McDonnell DP. Estrogen-related receptor α as a therapeutic target in cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(Suppl 1): S25-S32.
- [11] Villena JA, Kralli A. ERR α ; a metabolic function for the oldest orphan[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(8): 269-276.
- [12] Tremblay AM, Giguère V. The NR3B subgroup: an overview[J]. Nucl Recept Signal, 2007, 5: e009.
- [13] May FE. Novel drugs that target the estrogen-related receptor alpha: their therapeutic potential in breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2014, 6: 225-252.
- [14] Nie YH, Wong C. Suppressing the activity of ERR α in 3T3-L1 adipocytes reduces mitochondrial biogenesis but enhances glycolysis and basal glucose uptake[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(9b): 3051-3060.
- [15] Singh BK, Sinha RA, Tripathi M, et al. Thyroid hormone receptor and ERR α coordinately regulate mitochondrial fission, mitophagy, biogenesis, and function[J]. Sci Signal, 2018, 11(536): eaam5855.
- [16] Villena JA, Hock MB, Chang WY, et al. Orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha is essential for adaptive thermogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(4): 1418-1423.
- [17] Huss JM, Garbacz WG, Xie W. Constitutive activities of estrogen-related receptors: Transcriptional regulation of metabolism by the ERR pathways in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2015, 1852(9): 1912-1927.
- [18] Johnston SD, Liu X, Zuo F, et al. Estrogen-related receptor alpha 1 functionally binds as a monomer to extended half-site sequences including ones contained within estrogen-response elements[J]. Mol Endocrinol, 1997, 11(3): 342-352.
- [19] 欧阳伊雯. ERR α 在乳腺癌中的表达及临床意义[D]. 汕头: 汕头大学, 2016.
- [20] Ouyang YW. Expression and clinical significance of ERR α in breast cancer[D]. Shantou: Shantou University, 2016.
- [20] Ning Y, Chen HF, Du YL, et al. A novel compound LingH2-10 inhibits the growth of triple negative breast cancer cells *in vitro* and *in*

- in vivo* as a selective inverse agonist of estrogen-related receptor A[J]. *Bio-medicine Pharmacother*, 2017, 93:913–922.
- [21] Chang CY, Kazmin D, Jasper JS, et al. The metabolic regulator ERR α , a downstream target of HER2/IGF-1R, as a therapeutic target in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4):500–510.
- [22] Heck S, Rom J, Thewes V, et al. Estrogen-related receptor alpha expression and function is associated with the transcriptional coregulator AIB1 in breast carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12):5186–5193.
- [23] Stein RA, Gaillard S, McDonnell DP. Estrogen-related receptor alpha induces the expression of vascular endothelial growth factor in breast cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 114(1/2):106–112.
- [24] Vargas G, Bouchet M, Bouazza L, et al. ERR α promotes breast cancer cell dissemination to bone by increasing RANK expression in primary breast tumors[J]. *Oncogene*, 2019, 38(7):950–964.
- [25] Chisamore MJ, Cunningham ME, Flores O, et al. Characterization of a novel small molecule subtype specific estrogen-related receptor alpha antagonist in MCF-7 breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5624.
- [26] Du YL, Song LH, Zhang LD, et al. The discovery of novel, potent ERR-alpha inverse agonists for the treatment of triple negative breast cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 136:457–467.
- [27] Zhang LD, Liu PH, Chen HF, et al. Characterization of a selective inverse agonist for estrogen related receptor α as a potential agent for breast cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789:439–448.
- [28] Zhao YY, Li YP, Lou GY, et al. MiR-137 targets estrogen-related receptor alpha and impairs the proliferative and migratory capacity of breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39102.
- [29] Tribollet V, Barenton B, Kroiss A, et al. miR-135a inhibits the invasion of cancer cells via suppression of ERR α [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0156445.
- [30] Fujimoto J, Alam SM, Jahan I, et al. Clinical implication of estrogen-related receptor (ERR) expression in ovarian cancers[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 104(3/4/5):301–304.
- [31] Salzman J, Marinelli RJ, Wang PL, et al. ESRRA-C11orf20 is a recurrent gene fusion in serous ovarian carcinoma[J]. *PLoS Biol*, 2011, 9(9):e1001156.
- [32] Micci F, Panagopoulos I, Thorsen J, et al. Low frequency of ESRRA-C11orf20 fusion gene in ovarian carcinomas[J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(2):e1001784.
- [33] 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[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(4):743–751.
- [34] Luo HT, Rankin GO, Liu LZ, et al. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(4):554–563.
- [35] Gao M, Sun P, Wang J, et al. Expression of estrogen receptor-related receptor isoforms and clinical significance in endometrial adenocarcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2):827–833.
- [36] Huang XM, Wang XL, Shang J, et al. Estrogen related receptor alpha triggers the migration and invasion of endometrial cancer cells via up regulation of TGFBI[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(6):538–547.
- [37] Mao XD, Dong BH, Gao M, et al. Dual targeting of estrogen receptor α and estrogen-related receptor α : a novel endocrine therapy for endometrial cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:6757–6767.
- [38] Matsushima H, Mori T, Ito F, et al. Anti-tumor effect of estrogen-related receptor alpha knockdown on uterine endometrial cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34131–34148.
- [39] Sun PM, Mao XD, Gao M, et al. Novel endocrine therapeutic strategy in endometrial carcinoma targeting estrogen-related receptor α by XCT790 and siRNA[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:2521–2535.
- [40] Teyssier C, Bianco S, Lanvin O, et al. The orphan receptor ERR α interferes with steroid signaling[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(16):5350–5361.
- [41] Xu ZY, Wang YL, Xiao ZG, et al. Nuclear receptor ERR α and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2: ERG fusion gene in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(48):6259–6274.
- [42] Valcarcel-Jimenez L, Macchia A, Crosas-Molist E, et al. PGC1 α suppresses prostate cancer cell invasion through ERR α transcriptional control[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(24):6153–6165.
- [43] 肖利佳, 郝建华, 李江, 等. 基因沉默孤儿核受体 ERR α 抑制前列腺癌细胞的体内转移[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10):1855–1857, 1865.
- Xiao LJ, Hao JH, Li J, et al. Knockdown ERR α inhibits *in vivo* metastasis in prostate cancer cells[J]. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15(10):1855–1857, 1865.
- [44] Zhou Y, Jia QZ, Meng XQ, et al. ERR α regulates OTUB1 expression to promote colorectal cancer cell migration[J]. *J Cancer*, 2019, 10(23):5812–5819.
- [45] Boudjadi S, Bernatchez G, Beaulieu JF, et al. Control of the human osteopontin promoter by ERR α in colorectal cancer[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(1):266–276.
- [46] Ding SJ, Tang ZH, Jiang YJ, et al. IL-8 is involved in estrogen-related receptor α -regulated proliferation and migration of colorectal cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12):3438–3446.
- [47] Zhou S, Xia HW, Xu HJ, et al. ERR α suppression enhances the cytotoxicity of the MEK inhibitor trametinib against colon cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):218.

(责任编辑:唐秋姍)