

UHRF1调控雌激素受体表达对甲状腺乳头状癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响*

许琳婉, 张潞渝, 苟茜, 邱伊波, 刘智敏[△]

重庆医科大学基础医学院 生物化学与分子生物学教研室 分子医学与肿瘤研究中心 (重庆 400016)

【摘要】目的 观察泛素样含PDH和环指域1 (UHRF1)对雌激素受体(ER) α 和ER β 表达比率的影响,探讨UHRF1影响甲状腺乳头状癌BCPAP细胞增殖、侵袭和迁移的机制。**方法** 应用Western blot、实时荧光定量(qRT)-PCR检测正常甲状腺细胞Nthy-ori3-1和甲状腺乳头状癌细胞BCPAP中UHRF1、ER α 和ER β 的蛋白及mRNA表达。分别用Scrambled siRNA、UHRF1 siRNA处理BCPAP细胞,qRT-PCR检测各组细胞中ER α 和ER β 的mRNA表达;MTT、Transwell分别检测各组细胞增殖、侵袭和迁移。**结果** 与Nthy-ori3-1细胞相比,BCPAP细胞中UHRF1和ER α 蛋白及mRNA表达水平上调($P<0.05$),而ER β 蛋白和mRNA表达水平下调($P<0.05$)。与空白对照组和Scrambled siRNA组相比,转染UHRF1 siRNA的BCPAP细胞中ER α mRNA表达降低($P<0.05$),ER β mRNA表达升高($P<0.05$);转染UHRF1 siRNA的BCPAP细胞增殖、侵袭和迁移降低($P<0.05$)。**结论** UHRF1可上调ER α /ER β 的表达比率,促进甲状腺乳头状癌BCPAP细胞增殖、侵袭和迁移。

【关键词】 UHRF1 ER α ER β 甲状腺乳头状癌

Effects of UHRF1 on Estrogen Receptor and Proliferation, Invasion and Migration of BCPAP Cells in Thyroid Papillary Carcinoma XU Lin-wan, ZHANG Lu-yu, GOU Xi, QIU Yi-bo, LIU Zhi-min[△]. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Molecular Medicine and Cancer, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[△] Corresponding author, E-mail: liuzm9999@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of ubiquitin-like PDH and ring finger domain 1 (UHRF1) on the expression ratio of estrogen receptor (ER) α /ER β , and to explore the experimental mechanism of UHRF1 affecting the proliferation, invasion and migration of BCPAP cells in papillary thyroid carcinoma. **Methods** The protein and mRNA expressions of UHRF1, ER α and ER β in normal thyroid Nthy-ori3-1 cells and thyroid papillary carcinoma BCPAP cells were detected by Western blot and qRT-PCR. BCPAP cells were treated with Scrambled siRNA and UHRF1 siRNA, respectively. The expressions of ER α and ER β mRNAs were detected by qRT-PCR. MTT and Transwell were used to determine the proliferation, invasion and migration in each group of BCPAP cells. **Results** Compared with Nthy-ori3-1 cells, the expressions of UHRF1 and ER α proteins and mRNAs in BCPAP cells were significantly up-regulated ($P<0.05$), while the expressions of ER β protein and mRNA were significantly down-regulated ($P<0.05$). Compared with the control group and Scrambled siRNA group, the expression of ER α mRNA in BCPAP cells transfected with UHRF1 siRNA was significantly decreased ($P<0.05$), while the expression of ER β mRNA was significantly increased ($P<0.05$). The proliferation, invasion and migration of BCPAP cells transfected with UHRF1 siRNA were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** UHRF1 upregulates ER α /ER β expression ratio and promotes proliferation, invasion and migration of BCPAP cells in papillary thyroid carcinoma.

【Key words】 UHRF1 ER α ER β Papillary thyroid carcinoma

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)约占甲状腺癌总数80%,是最常见的一种甲状腺癌^[1]。近年来,PTC发病率的增长速度位居女性肿瘤首位^[2],目前已知PTC的发生发展会受到激素、遗传、环境等因素的影响^[3]。有研究报道,雌激素在PTC的发展中发挥关键作用,而雌激素对PTC细胞的作用主要由雌激素受体(ER) α 和ER β 介导,其中ER α 表达与细胞异常增殖和恶性肿瘤的发展有关,相反,ER β 可抑制细胞增殖、迁移和侵袭^[4]。

泛素样含PDH和环指域1(UHRF1)是与细胞增殖和

表观遗传调节相关的多结构域蛋白,是一种众所周知的肿瘤标志物^[5]。近年来研究发现UHRF1在乳腺癌^[6]、胃癌^[7]、宫颈癌^[8]等肿瘤中不仅自身表达失调,而且抑制抑癌基因,参与多种肿瘤的增殖、侵袭和迁移等过程。目前,UHRF1在PTC发展中的作用机制尚不清楚。鉴于ER β 在PTC发展中发挥抑癌基因的作用,我们猜测:UHRF1能否调控抑癌基因ER β 表达,进而改变ER α /ER β 表达比率并参与PTC发生发展过程?这种调控机制国内外鲜见报道。

本研究以人PTC的BCPAP细胞为模型,探讨UHRF1对雌激素受体ER α /ER β 表达和PTC发展的影响,为PTC临床治疗和靶向研究提供更多的理论依据。

* 国家自然科学基金(No.81272937)资助

[△] 通信作者, E-mail: liuzm9999@aliyun.com

1 材料与方法

1.1 主要试剂

胎牛血清(FBS)和RPMI1640培养基购自Gibco公司;胰蛋白酶购自Hyclone公司;RIPA裂解液、PMSF、SDS-PAGE凝胶试剂盒和免疫印迹化学发光剂ECL购自碧云天生物技术有限公司;RNA提取试剂盒和定量PCR试剂盒SYBR Premix Ex Taq™购自TaKaRa公司;兔抗人UHRF1和 β -actin多克隆抗体购自Biorworld公司;兔抗人ER α 和ER β 多克隆抗体购自Abcam公司;Lipofectamine RNAiMAX购自Invitrogen公司;PCR引物、Scrambled siRNA、UHRF1 siRNA序列由上海生工生物工程有限公司合成;MTT试剂盒购自美国Sigma公司;Transwell小室和Matrigel基质胶购自美国BD公司。

1.2 细胞培养及转染

将本实验室保存的人PTC细胞BCPAP和人甲状腺滤泡上皮正常细胞Nthy-ori3-1贴壁培养于含100 mL/L FBS、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的RPMI1640培养基,在37 $^{\circ}$ C、体积分数为5%CO₂的细胞培养箱环境下培养细胞,根据细胞生长状态换液或传代,随后按照Lipofectamine RNAiMAX使用说明书转染对数生长期的BCPAP细胞。转染前一天将BCPAP细胞按 3×10^5 /孔接种于6孔板内培养,待细胞融合度达到60%~80%时转染siRNA。UHRF1 siRNA正义链:5'-GUGGCAAGAAUAGCAAGUATT-3',反义链:5'-UACUUGCUAUUCUUGCCACTT-3';Scrambled siRNA正义链:5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3',反义链:5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'。用无血清无抗生素的RPMI1640培养基稀释UHRF1 siRNA、Scrambled siRNA和Lipofectamine RNAiMAX,室温静置5 min后,再将两者混匀室温静置20 min,随后将混合溶液加入对应细胞孔并置于37 $^{\circ}$ C、体积分数为5%CO₂的细胞培养箱环境下培养6 h后,更换含100 mL/L FBS的RPMI1640培养基继续培养48 h后收取细胞。将PTC细胞BCPAP分为空白对照组、Scrambled siRNA组和UHRF1 siRNA组。

1.3 Western blot检测UHRF1、ER α 和ER β 的蛋白表达

用RIPA裂解液和PMSF提取培养48 h后Nthy-ori3-1和BCPAP细胞与转染后的各组细胞总蛋白,测定UHRF1、ER α 和ER β 的蛋白浓度。配置分离胶和浓缩胶后,每孔加入30 μ g蛋白进行电泳,随后将分离的目的条带电转移到PVDF膜上,50 g/L脱脂奶粉封闭PVDF膜2 h, PBST洗膜后放入一抗稀释液4 $^{\circ}$ C孵育过夜, PBST洗膜后再将膜放入二抗稀释液37 $^{\circ}$ C孵育2 h, PBST洗膜后发光显

影,分析实验数据,以目的条带与 β -actin灰度值的比值为目的蛋白的相对含量。实验重复3次。

1.4 实时荧光定量(qRT)-PCR检测UHRF1、ER α 和ER β 的mRNA表达水平

首先用RNA提取试剂盒提取培养48 h后Nthy-ori3-1和BCPAP细胞与转染后的各组细胞总RNA,然后逆转录成cDNA,最后按照SYBR Premix Ex Taq™说明书进行扩增,引物设计如下:UHRF1上游引物5'-CAGGCA GACAAGCTGTTGG-3',下游引物:5'-AACAGCTCCT GGATCTTCCG-3';ER α 上游引物:5'-AGCCTCCTGTCTA CCGACTC-3',下游引物:5'-GCAGGAGAAAGGAG CATGGA-3';ER β 上游引物:5'-TTGACATGCTCCTG GCAACT-3',下游引物:5'-GGCCAGCTGTGTGAT TACT-3'; β -actin上游引物:5'-GGAGAAGATGACCCA GATCA-3',下游引物5'-GATCTTCATGAGCTAGTCAG-3'。所有基因均使用 β -actin为内参,实验所用引物均由上海生工生物工程有限公司合成,实验重复3次,用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算基因相对表达量。

1.5 MTT检测BCPAP细胞增殖

将对数生长期的BCPAP细胞,经胰酶消化后制成单细胞悬液,以 5×10^3 /孔的细胞数接种于96孔板,培养于37 $^{\circ}$ C、体积分数为5%CO₂孵育箱中,孵育24 h;细胞贴壁后分组处理细胞,继续培养48 h,每孔加入20 μ L MTT(5 mg/mL)继续培养4 h。终止培养弃去培养液,每孔加入150 μ L DMSO,充分溶解,震荡10 min,显色,570 nm处测定每孔吸光度值,以空白对照组细胞活力为100%,计算各组细胞增殖率,公式:增殖率=(实验组值-空白孔组值)/(空白对照组值-空白孔组值) $\times 100\%$ 。实验重复3次。

1.6 Transwell检测BCPAP细胞侵袭和迁移

侵袭实验:无血清RPMI1640培养基按8:1稀释Matrigel胶后,在Transwell小室上室中每孔均匀铺入60 μ L,小室放于24孔培养板中,37 $^{\circ}$ C孵育1 h。转染24 h后收集空白对照组、Scrambled siRNA组和UHRF1 siRNA组的细胞。按 1×10^5 /孔细胞密度接种于上室,并加入100 μ L RPMI1640无血清培养基,将600 μ L含100 mL/L FBS的RPMI1640培养基加入下室。37 $^{\circ}$ C孵育箱培养24 h后甲醇固定30 min,1 g/L结晶紫染色10 min,计数200倍光镜下随机选取的5个视野的细胞数目,实验重复3次。

迁移实验:在实验中不铺Matrigel胶,取出在37 $^{\circ}$ C、体积分数为5%CO₂环境下培养24 h后的小室,其余步骤与侵袭实验一致。

1.7 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用t检验、单因素

方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Nthy-ori3-1和BCPAP细胞中UHRF1、ER α 、ER β 的蛋白表达

见图1。与Nthy-ori3-1细胞比较, BCPAP细胞中的

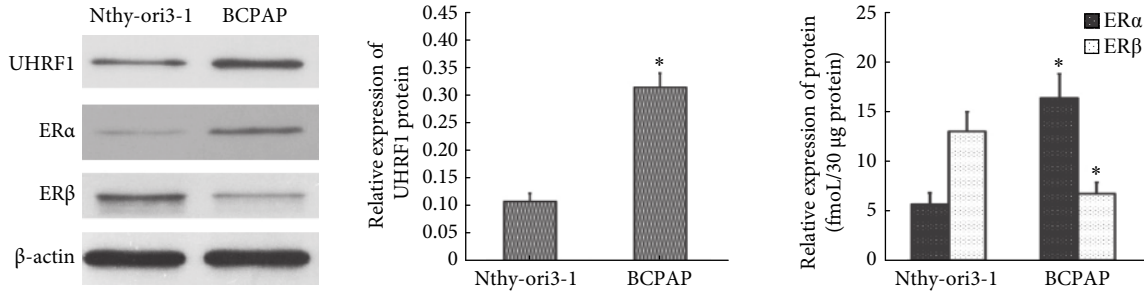


图1 Western blot检测Nthy-ori3-1、BCPAP细胞中UHRF1、ER α 和ER β 的蛋白表达

Fig 1 The protein expressions of UHRF1, ER α and ER β in Nthy-ori3-1 and BCPAP cells detected by Western blot

* $P < 0.05$, vs. Nthy-ori3-1 group ($n=3$)

2.2 Nthy-ori3-1和BCPAP细胞中UHRF1、ER α 、ER β 的mRNA表达

见图2。BCPAP细胞中UHRF1 mRNA表达水平(16.91 \pm 1.59)高于Nthy-ori3-1细胞(6.36 \pm 0.73)。与Nthy-ori3-1细胞比较, BCPAP细胞中ER α mRNA表达水平增高, 而ER β mRNA表达水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在Nthy-ori3-1细胞中, ER α mRNA表达水平明显低于ER β mRNA表达水平, ER α mRNA/ER β mRNA比率为0.35, 而在BCPAP细胞中, ER α mRNA表达水平明显高于ER β mRNA表达水平, ER α mRNA/ER β mRNA比率为2。结果与蛋白表达结果一致。

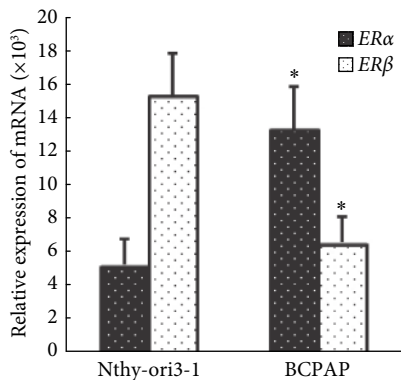


图2 qRT-PCR检测Nthy-ori3-1、BCPAP细胞中ER α 和ER β 的mRNA表达
Fig 2 The mRNA expressions of ER α and ER β in Nthy-ori3-1 and BCPAP cells detected by qRT-PCR

* $P < 0.05$, vs. Nthy-ori3-1 group ($n=3$)

UHRF1和ER α 的蛋白表达水平增高, 而ER β 蛋白表达水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在Nthy-ori3-1细胞中, ER α 蛋白表达水平明显低于ER β 蛋白表达水平, ER α /ER β 蛋白比率为0.44, 而在BCPAP细胞中, ER α 蛋白表达水平高于ER β 蛋白表达水平, ER α /ER β 蛋白比率为2.37。

2.3 UHRF1对ER α 和ER β 蛋白及mRNA表达影响

见图3。将Scrambled siRNA和UHRF1 siRNA转入BCPAP细胞后, 与空白对照组和Scrambled siRNA组相比, UHRF1 siRNA组细胞ER β 蛋白和mRNA表达水平升高的同时, ER α 蛋白和mRNA表达水平降低, 导致ER α /ER β 比率降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果说明: UHRF1抑制ER β 表达的同时增加ER α 表达, 进而上调ER α /ER β 比率。

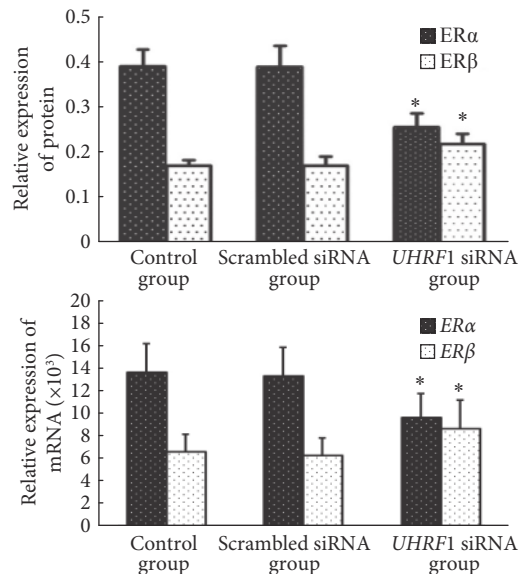


图3 3组BCPAP细胞中ER α 、ER β 蛋白和mRNA表达

Fig 3 The protein and mRNA expression levels of ER α and ER β in 3 groups of BCPAP cells

* $P < 0.05$, vs. control and Scrambled siRNA groups ($n=3$)

2.4 UHRF1对BCPAP细胞增殖的影响

将Scrambled siRNA和UHRF1 siRNA转染入BCPAP细胞后, MTT检测到各组细胞增殖率变化, 与空白对照组(100%)和Scrambled siRNA组[(99.67±9.02)%]相比, UHRF1 siRNA组细胞增殖率[(79.67±6.11)%]降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组和Scrambled siRNA组差异无统计学意义。结果说明UHRF1促进BCPAP细胞

增殖。

2.5 UHRF1对BCPAP细胞侵袭和迁移的影响

与空白对照组和Scrambled siRNA组相比, UHRF1 siRNA组细胞侵袭(图4)和迁移(图5)均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组和Scrambled siRNA组差异无统计学意义。结果说明UHRF1促进BCPAP细胞侵袭和迁移。

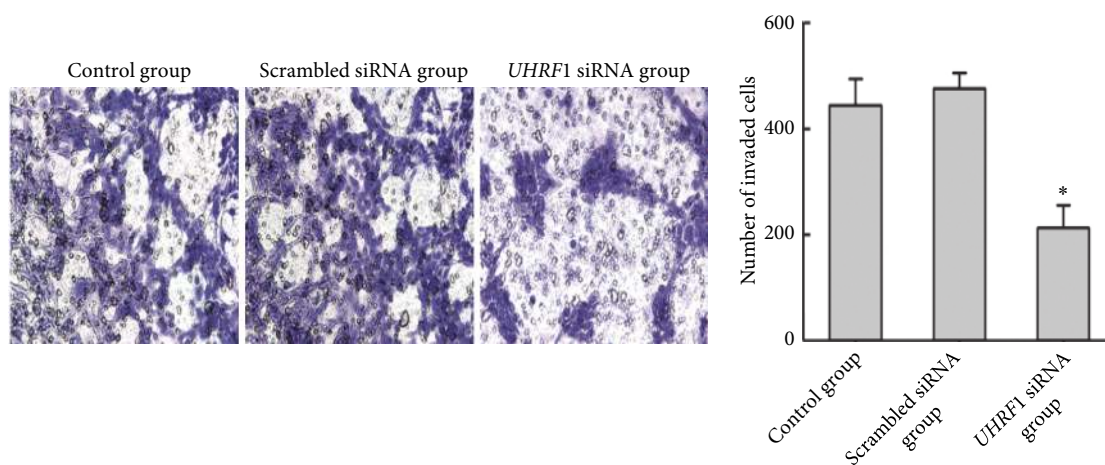


图 4 Transwell检测BCPAP细胞侵袭。×200

Fig 4 The invasion of BCPAP cells detected by Transwell. ×200

* $P < 0.05$, vs. control and Scrambled siRNA groups ($n=3$)

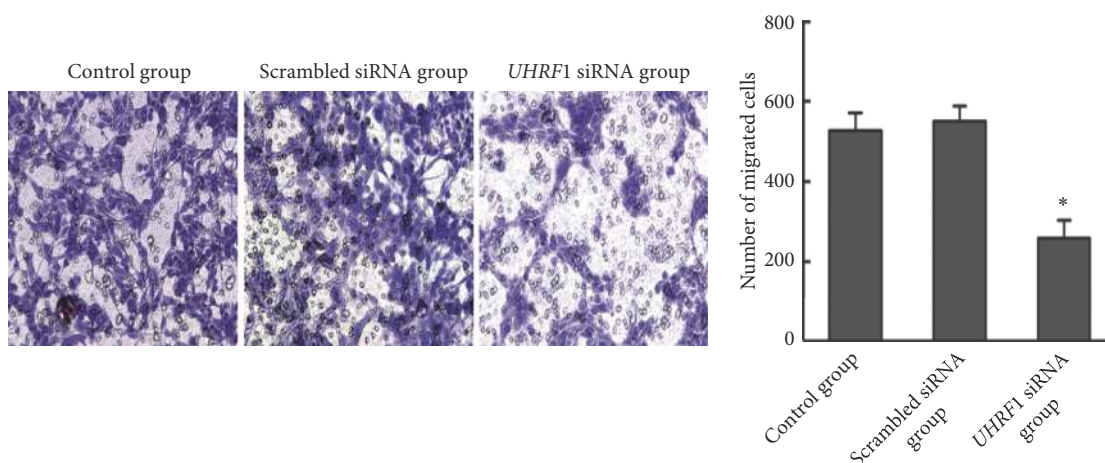


图 5 Transwell检测BCPAP细胞迁移。×200

Fig 5 The migration of BCPAP cells detected by Transwell. ×200

* $P < 0.05$, vs. control and Scrambled siRNA groups ($n=3$)

3 讨论

PTC是一种与雌激素相关的内分泌系统肿瘤, 经PTC动物模型研究证实雌激素可以促进PTC的发展^[9]; 体外研究也表明雌激素对培养的PTC细胞有促增生作用^[10]; 这说明雌激素在PTC的发展中起促进作用。雌激素对

PTC细胞的作用主要由雌激素受体ER α 和ER β 介导, ER α 和ER β 由独立不同的基因编码, 虽有相似的结构, 但在结构上存在一定的差异, 使得ER α 和ER β 可能具有不同的功能^[11]。我们近期研究成果表明: 与雌激素相关的肿瘤如乳腺癌^[12]和卵巢癌^[13]一样, 与正常甲状腺组织和细胞比较, ER α 在PTC组织和细胞中表达增高, 而ER β 表达下

降, ER α /ER β 比率显著增高, ER α 促进细胞增殖、侵袭和转移, 与PTC恶性临床病理特征(大肿瘤、包膜浸润、淋巴结转移和高TNM分期)呈正相关, 而ER β 抑制细胞增殖、侵袭和转移, 与PTC的恶性临床病理特征呈负相关, 即与乳腺癌和卵巢癌等雌激素相关肿瘤相似, ER α 和ER β 在PTC的发展中也表现出相反的作用^[4]。越来越多的研究显示: 雌激素信号主要依赖于ER α 和ER β 表达水平及其平衡, 当促增生的ER α 相对于抗增生的ER β 占优势即ER α /ER β 比率上调显著大于1时, 就会导致雌激素反应器官肿瘤的发生^[11,13]。

UHRF1基因位于染色体19p13.3, 是一种重要的表观遗传学调节因子, 可招募表观遗传学标记酶如甲基化转移酶结合到TSG的启动子区, 形成抑制性复合体抑制这些TSG的表达, 从而参与肿瘤的发生发展过程^[14]。人类基因组数据分析显示: 大多数基因的启动子区都具有CpG富集区即CpG岛。启动子区CpG岛低水平或缺乏甲基化与染色质松弛状态有关, 有利于DNA与转录复合物相互作用, 激活基因表达。相反, 基因启动子区CpG岛的高甲基化与染色质紧密状态有关, 导致基因表达降低或沉默^[15]。研究表明: 在乳腺癌^[16-17]中, DNA甲基化转移酶的表达增高与ER β 基因启动子区CpG岛高甲基化以及ER β mRNA表达降低或沉默密切相关。本研究中, UHRF1抑制ER β 表达水平, 结合文献报道结果说明: 在PTC中, UHRF1可能招募DNA甲基化转移酶到ER β 基因启动子区域, 下调或沉默ER β mRNA表达。但是UHRF1对ER β 表达水平的具体调控机制尚需进一步研究。

有研究报道: 在乳腺癌细胞中, ER β 对ER α 基因表达和启动子活性有抑制作用, ER β 通过与转录因子Sp1相互作用, 招募NCoR和SMRT共抑制因子, 结合到ER α 基因转录起始位点上游启动子GC区而下调ER α 的表达^[18]。提示: 在乳腺癌等雌激素相关肿瘤的发展中, 作为肿瘤抑制基因的ER β 表达逐渐降低, 减弱了它对ER α 基因表达的抑制作用, 使ER α 基因表达上调, 与ER α /ER β 比率增高密切相关。本研究结果显示: 在BCPAP细胞中, UHRF1抑制ER β 表达水平的同时促进ER α 表达水平, 进而上调了ER α /ER β 表达比率, 提示此结果的产生可能是由于上述调控机制所导致。

在本实验中, UHRF1上调了ER α /ER β 表达比率并且也促进了PTC细胞BCPAP增殖、侵袭和迁移, 分析有以下原因: ①UHRF1作为癌基因本身促进BCPAP细胞增殖、侵袭和迁移; ②UHRF1抑制了ER β 表达水平, 因ER β 能够显著抑制ER α 表达水平, 减弱了它对ER α 基因表达的抑制作用, 使得ER α /ER β 比率增高, 促进BCPAP细胞增殖、侵

袭和迁移, PTC细胞BCPAP增殖、侵袭和迁移可能是上述两个机制的综合结果。

综上, 调节UHRF1表达可以改变ER α /ER β 表达比率, 影响BCPAP细胞增殖、侵袭和迁移, 说明UHRF1有望成为PTC治疗和预后的一个潜在靶点。但UHRF1通过表观遗传学改变ER α /ER β 表达比率的分子调控机制, 需要后续更为深入的研究, 这些研究将为PTC临床治疗提供更广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] DALAL V, KAUR M, BANSAL A. Papillary carcinoma thyroid with anastomosing channels: an unusual morphology. *J Lab Physicians*, 2017, 9(2): 140-142.
- [2] SIEGEL R, MA J M, ZOU Z H, *et al.* Cancer statistics, 2014. *CA cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] 何二松. 甲状腺乳头状癌术后的综合治疗研究进展. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(14): 180-181.
- [4] QIU Y B, LIAO L Y, JIANG R, *et al.* PES1 promotes the occurrence and development of papillary thyroid cancer by upregulating the ER α /ER β protein ratio. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1032[2019-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37648-7>.
- [5] XUE B, ZHAO J, FENG P, *et al.* Epigenetic mechanism and target therapy of UHRF1 protein complex in malignancies. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 549-559.
- [6] GAO S P, SUN H F, LI L D, *et al.* UHRF1 promotes breast cancer progression by suppressing KLF17 expression by hypermethylating its promoter. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(7): 1554-1565.
- [7] ZHOU L, SHANG Y, JIN Z, *et al.* UHRF1 promotes proliferation of gastric cancer via mediating tumor suppressor gene hypermethylation. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8): 1241-1251.
- [8] GE T T, YANG M, CHEN Z, *et al.* UHRF1 gene silencing inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis in human cervical squamous cell carcinoma CaSki cells. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 42[2029-12-21]. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0253-8>.
- [9] CHEN G G, VLANTIS A C, ZENG Q, *et al.* Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(5): 367-377.
- [10] DAI Y J, QIU Y B, JIANG R, *et al.* Concomitant high expression of ER α 36, GRP78 and GRP94 is associated with aggressive papillary thyroid cancer behavior. *Cell Oncol*, 2018, 41(3): 269-282.
- [11] YI J W, KIM S J, KIM J K, *et al.* Upregulation of the ESR1 gene and ESR ratio (ESR1/ESR2) is associated with a worse prognosis in papillary thyroid carcinoma: the impact of the estrogen receptor α/β Expression on clinical outcomes in papillary thyroid carcinoma patients. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3754-3762.
- [12] PARK Y R, LEE J, JUNG J H, *et al.* Absence of estrogen receptor is associated with worse oncologic outcome in patients who were received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Asian J Surg*, 2020, 43(3):

- 467-475.
- [13] BOGUSH T A, BASHARIBA A A, BOGUSH E A, *et al.* Estrogen receptors alpha and beta in ovarian cancer: expression level and prognosis. *Dokl Biochem Biophys*, 2018, 482(1): 249-251.
- [14] ALHOSIN M, OMRAN Z, ZAMZAMI M A, *et al.* Signalling pathways in UHRF1-dependent regulation of tumor suppressor genes in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 174[2019-12-15]. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0453-5>.
- [15] HWANG T, MATHIOS D, MCDONALD K L, *et al.* Integrative analysis of DNA methylation suggests down-regulation of oncogenic pathways and reduced somatic mutation rates in survival outliers of glioblastoma. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 88[2019-12-16]. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0744-0>.
- [16] GAO L, QI X, HU K, *et al.* Estrogen receptor β promoter methylation: a potential indicator of malignant changes in breast cancer. *Arch Med Sci*, 2016, 12(1): 129-136.
- [17] KIM S J, KIM T W, LEE S Y, *et al.* CpG methylation of the ERalpha and ERbeta genes in breast cancer. *Int J Mol Med*, 2004, 14(2): 289-293.
- [18] BARTELLA V, RIZZA P, BARONE I, *et al.* Erratum to: estrogen receptor beta binds Sp1 and recruits a corepressor complex to the estrogen receptor alpha gene promoter. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(2): 409[2019-12-20]. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3753-8>.
- (2019-07-11收稿, 2019-12-10修回)
- 编辑 汤 洁