

Souhrn aktuálních poznatků o úloze estrogenového receptoru α v nádorové buněčné signalizaci

Overview of Current Findings about the Role of Oestrogen Receptor α in Cancer Cell Signalling Pathways

Voňka P., Hrstka R.

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Estrogenový receptor α je klíčovým biomarkerem karcinomu prsu, neboť jeho přítomnost či absence v nádorových buňkách se významně promítá do prognózy onemocnění i způsobu léčby. K aktivaci estrogenového receptoru α dochází po navázání ligandu, obvykle estradiolu. Poté jsou receptory translokovány do jádra, kde spouštějí transkripci cílových genů. Tento proces se označuje jako genomický mechanismus účinku. Estrogenový receptor α však přenáší signál i nengenomicky, a to především v cytoplasmě. Díky svému významnému zapojení v buněčné signalizaci představuje i důležitý cíl protinádorové léčby. **Cíl:** Přestože byl estrogenový receptor α objeven už před 60 lety, jeho signální dráhy jsou natolik komplikované, že řada z nich není dodnes zcela popsána. Vzhledem k rozsahu signalizace, do které je estrogenový receptor α zapojen, si tento přehledový článek neklade za cíl pokrýt celou její šíři, ale zaměřuje se především na nové aspekty týkající se jeho funkce, které se v této oblasti aktuálně objevují.

Klíčová slova

signální transdukce – karcinom prsu – estrogenové receptory

Summary

Background: Oestrogen receptor α is a key biomarker for breast cancer, and the presence or absence of oestrogen receptor α in breast cancer influences the treatment regimens and patients' prognosis. Oestrogen receptors α are activated after ligand binding, then translocate into the nucleus and activate the transcription of specific genes. This process is called the genomic effect of oestrogen receptor α . Oestrogen receptor α also has nongenomic effects that are exerted mainly in cytoplasm. Due to the important involvement of oestrogen receptor α in cell signalling, these receptors represent a key target for anticancer therapy. **Purpose:** Although oestrogen receptor α was discovered 60 years ago, the corresponding signalling pathways have not yet been fully described due to their complexity. With respect to the considerable extent of oestrogen receptor α signalling, covering all related information is beyond the scope of this review, which is focused mainly on recently discovered aspects of oestrogen receptor α function.

Key words

signal transduction – breast neoplasms – oestrogen receptors

Tato práce byla podpořena projektem MŠMT-NPU I-LO1413, MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), Strukturálními fondy Evropské unie – Projekt ENOCH (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868) a Grantovou agenturou České republiky (GAČR 19-01383S a GAČR 19-02014S).

This work was supported by the project MEYS-NPS I-LO1413, by MH CR – DRO (MMCI, 00209805), by the European Regional Development Fund – Project ENOCH (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/000868) and by the Czech Science Foundation (19-01383S, 19-02014S).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. Mgr. Roman Hrstka, Ph.D.
Regionální centrum aplikované
molekulární onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: hrstka@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2019

Přijato/Accepted: 6. 8. 2019

doi: 10.14735/amko20193534

Úvod

Každý rok je na světě diagnostikováno zhruba 1,67 milionu nových případů rakoviny u žen [1]. Karcinom prsu je u žen nejběžnějším typem rakoviny, přičemž představuje asi 25 % případů. To znamená, že zhruba každých 20 s uslyší nějaká žena tuto diagnózu.

Přestože se o karcinomu prsu obecně mluví jako o jednom onemocnění, lze jej rozdělit do více než jednadvaceti histologických subtypů a nejméně do čtyř molekulárních subtypů, které se navzájem liší svými rizikovými faktory, odpovědí na léčbu a pravděpodobností vyléčení [1]. Molekulární subtypy se rozlišují na základě přítomnosti molekulárních markerů, mezi které patří míra exprese hormonálních (estrogenového – ER a progesteronového – PR) receptorů (HR+/HR–), hladina receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2 (HER2+/HER2–)) a míra exprese proteinu Ki-67. Mezi čtyři hlavní molekulární subtypy karcinomu prsu patří luminal A (HR+/HER2–, nízká exprese Ki-67; zhruba 70 % případů), který roste pomaleji a je méně agresivní než ostatní subtypy, triple-negative/basal-like breast cancer (HR–/HER2–; 15–20 % případů), u kterého je nejmenší naděje na přežití pacientek (nedochází totiž ke zvý-

šené expresi ani jednoho z výše uvedených biologických markerů, což v tomto případě výrazně omezuje možnost použití konvenční chemoterapie), luminal B (HR+/HER2±, zvýšená exprese Ki-67; 10–20 % případů), HER2-enriched (HR–/HER2+; 10–15 % případů) a a normal-like (HR+/HER2–; nízká exprese Ki-67; vzácný), který je podobný podtypu luminal A.

U zhruba 75 % nově diagnostikovaných případů je v nádorových buňkách detekována zvýšená exprese ER, resp. PR [1]. V mnoha případech je tedy nejprve nasazena endokrinní terapie, při které jsou ženě podávány antihormonální látky, velmi často např. tamoxifen (TAM), které inhibují signalizaci prostřednictvím estrogenového receptoru α (ER α). Buňky karcinomu prsu však často vytvoří vůči této léčbě rezistenci, což způsobí další rozvoj onemocnění.

Na počátku signální dráhy aktivujících receptory je obvykle malá organická lipofilní molekula zvaná hormon, která se váže na příslušný receptor, jenž pak přenáší signál dále. Klasicky se tyto receptory dělí do dvou skupin [2]. První z nich tvoří proteiny, které jsou vázány v membráně. Jejich nejznámějším příkladem jsou receptory spřažené s G proteinem, kam se řadí i GPER receptor, jehož přirozeným aktivátorem je 17 β -estradiol (E2).

Druhým typem receptorů jsou intracelulární proteiny, které vystupují jako transkripční faktory. Je pro ně typické, že po navázání ligandu vstupují do jádra a regulují transkripci cílových genů. Jejich typickým příkladem je ER α .

Genomický vs. negenomický mechanismus účinku ER α

E2 se po vstupu do cytoplazmy váže na v tuto chvíli neaktivní ER α , které jsou v komplexu s proteiny teplotního šoku (heat shock proteins – HSP). Vazbou ligandu (E2) HSP od receptorů disociují [3], monomery ER α jsou pak fosforylovány, podléhají konformačním změnám a dimerizují. Disociace HSP rovněž obnaží nukleární lokalizační signál, který receptorům umožní přemístit se z cytozolu do jádra. Zde ve formě dimerů nasedají na specifické úseky DNA, které se označují jako estrogen responsive elements (estrogen receptor responsive elements – ERE), čímž aktivují transkripci cílových genů. ER α tedy z funkčního hlediska vystupuje jako transkripční faktor. Tento proces se označuje jako genomický mechanismus účinku estrogenu (schéma 1) a vyžaduje řádově minuty až hodiny, než je dokončen a v buňce jsou syntetizovány příslušné proteiny.

Oproti tomu byly u steroidních hormonů, např. estrogenů, androgenů či kortikosteroidů, pozorovány i rychlé mechanismy přenosu signálu v cytozolu, které se označují jako negenomické (schéma 1). Ty se uskutečňují v řádech sekund až několika minut. Nejdůležitější skutečnost, která oba mechanismy odlišuje a promítá se i do praxe, je možnost potlačit genomické účinky ER α pomocí inhibitorů RNA polymeráz, mezi které patří např. cykloheximid nebo aktinomycin D [4].

Genomický mechanismus působení ER α

Genomický mechanismus účinku ER α zahrnuje jak interakce aktivovaného ER α přímo s ERE místy cílových genů (klasický genomický mechanismus), tak vazbu aktivovaného ER α na DNA prostřednictvím jiného transkripčního faktoru [5]. Tento typ zprostředkování estrogenového signálu se nazývá neklasický genomický mechanismus. Mezi nejvýznamnější příklady patří proteinové interakce ER/Sp

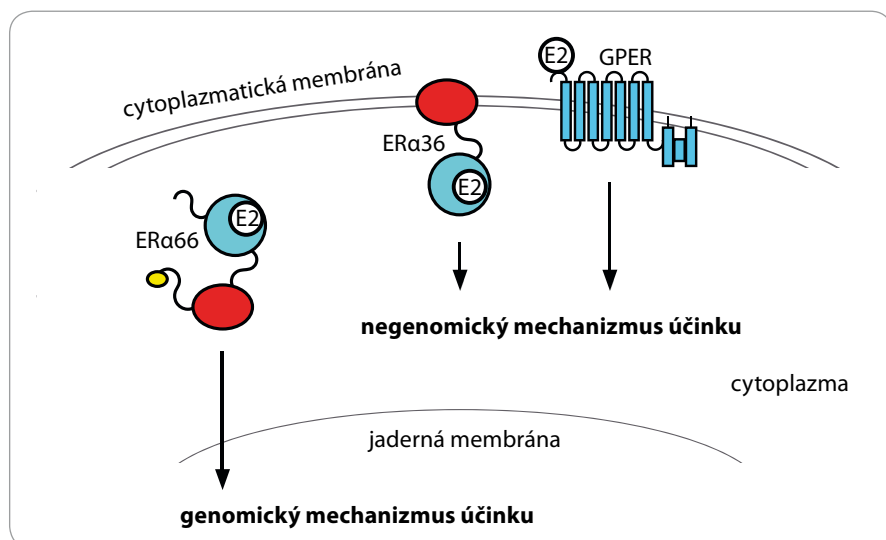


Schéma 1. Genomický a negenomický mechanismus účinku estrogenu. Na počátku genomického mechanismu účinku je vznik komplexu ER α 66 s E2, který je následován konformačními změnami ER α 66 a jeho translokací do jádra. Za negenomický mechanismus estrogenu jsou zodpovědné především ER α 36 a GPER, které aktivují celou řadu kináz.

ER – estrogenový receptor, E2 – 17 β -estradiol, GPER – G protein-coupled estrogen receptor

(estrogen receptor/specifity protein) a ER/AP-1 (estrogen receptor/activating protein-1).

Proteiny z AP-1 rodiny [6] obecně vystupují jako regulační proteiny, které jsou zapojené ve velkém množství biologických procesů, např. exprese genů, buněčná proliferace, diferenciace buněk a tumorigeneze. Tato proteinová rodina zahrnuje proteiny Jun, Fos, ATF (activating transcription factor) a MAF (macrophage-activating factor). Předěšlá analýza ER α cisstronu (tj. analýza umístění ERE míst v genomu) ukázala, že obsahuje velké množství AP-1 vazebných motivů, což by naznačovalo vzájemné propojení signálních drah ER α a AP-1 na úrovni chromatinu. Překryv ERE s vazebnými místy pro c-Jun však nebyl dlouho znám, nicméně nedávná analýza ukázala, že přítomnost E2 a TAM, které regulují aktivitu ER α , usnadňuje nejen jeho vazbu na DNA, ale i vazbu c-Jun na chromatin [7]. Dále byla potvrzena interakce mezi c-Jun a ER α u buněk karcinomu prsu. Závěry této studie rovněž naznačují, že zvýšení exprese c-Jun může být jedním z mechanismů, který podporuje růst nádorových buněk a rezistenci k endokrinní léčbě. Byla identifikována skupina 19 genů, jejichž exprese je přímo ovlivňována prostřednictvím c-Jun signalizace a které se mohou podílet na mechanismu vzniku rezistence k TAM. Jako příklad je možné uvést protein AGR2 (anterior gradient protein 2), u kterého byla prokázána zvýšená exprese v nádorových buňkách a který je spojován s rezistencí k TAM [8,9].

Gen *TGFBI* (transforming growth factor, beta-induced) byl identifikován jako nejvíce regulovaný prostřednictvím vzájemného propojení signalizace ER a c-Jun [7] u ER α pozitivních buněk karcinomu prsu. Současně zvýšená exprese transkripčních faktorů c-Jun a c-Fos vede rovněž ke zvýšení exprese TGFBI. Autoři článku také ukázali, že snížení hladiny TGFBI vede ke zvýšení citlivosti k TAM u buněk, které jsou vůči němu rezistentní. Detailně však mechanismus popsán není.

Negenomické mechanismy působení ER α

V obecné rovině pro receptory platí, že jejich varianty, které jsou spojeny s mem-

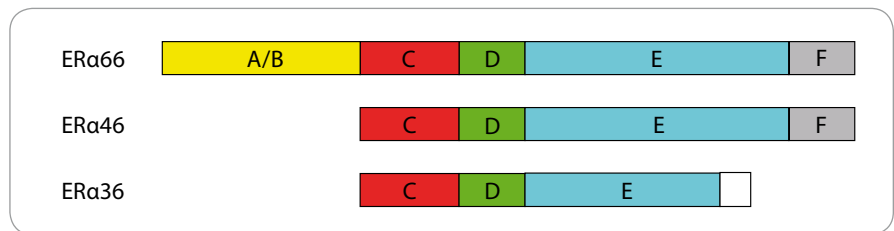


Schéma 2. Izoformy ER α . Jednotlivé izoformy ER α se vzájemně liší počtem domén, ze kterých se skládají. Kompletní estrogenový receptor ER α 66 jich má 5. Mezi jeho známé izoformy patří ER α 46 a ER α 36. Ve srovnání s ER α 66 postrádá ER α 46 na svém N-konci doménu A/B. U ER α 36 chybí kromě toho ještě na C-konci doména F a část domény E, která váže ligand. Místo toho zde má 27 unikátních aminokyselin.

ER α – estrogenový receptor α

bránami, přenášejí obvykle tzv. negenomický signál. U ER α , který se někdy též označuje jako ER α 66, protože jeho celková velikost je 66 kDa, se jedná především o izoformy ER α 46 a ER α 36 (schéma 2). První izoforma postrádá na N-konci A/B doménu. Ta druhá kromě toho neobsahuje ani F-doménu na C-konci a část domény E [10]. Intracelulární umístění těchto izoform je potom důležité pro jejich konkrétní funkci [11]. Mezi negenomické mechanismy, kterými se přenáší estrogenový signál, patří např. fosforylace ER α 66 prostřednictvím kináz, která aktivuje receptor nezávisle na přítomnosti ligandu [12,13].

ER α 36 byl původně identifikován jako receptor, který zprostředkovává negenomické efekty estradiolu, a to především aktivaci signálních drah PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) a MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracelulární-signal-regulated kinase) [14–16]. Tyto dráhy přenášejí v cytozolu především intracelulární signál pro regulaci buněčného cyklu a proliferaci buňky. ER α 36 se rovněž podílí na řízení transportu intracelulárního Ca²⁺ [17–19]. Aktivace ER α 36 přispívá k proliferaci a zvyšuje invazivitu buněk karcinomu prsu [20–22]. Zvýšená hladina ER α 36 je také spojována s poklesem účinnosti léčby TAM u pacientek s karcinomem prsu s expresí ER α 66 [23]. ER α 36 a jeho negenomické aktivity tedy mohou být zapojeny do rezistence buněk karcinomu prsu k TAM, který by v tomto případě vystupoval jako agonista ER α 36 [24].

Je známo, že pacientky s vysokou expresí ER α 36 u ER α 66-positivního kar-

cinomu prsu nemají dobrou prognózu onemocnění [23]. Exprese ER α 36 může být využita pro rozdělení pacientek do skupin, které budou, či nebudou mít prospěch z léčby TAM. TAM totiž může aktivovat ER α 36, čímž podporuje buněčnou proliferaci a rozvoj metastáz [25]. U klinických vzorků rovněž odpovídá exprese ER α 36 hladinám ALDH1A1 (aldehyde dehydrogenase 1A1). Její exprese je tedy zřejmě regulována prostřednictvím ER α 36, který je aktivovaný vazbou TAM do vazebného místa receptoru. Tato zjištění tedy podporují teorii, že ER α 36 zprostředkovává rezistenci k TAM a přispívá ke vzniku metastáz u karcinomu prsu. K potlačení těchto efektů TAM autoři navrhuji terapii inhibitory ALDH1 nebo protilátkami specifickými proti ER α 36. Nedávná studie rovněž ukazuje, že exprese ER α 36 nemusí být pouze prognostickým biomarkerem karcinomu prsu, ale ER α 36 se v budoucnu může stát i potenciálním terapeutickým cílem [25].

Mitochondrie jako další z cílů ER α a jeho ligandů v buňce

Mitochondrie je kromě jádra jediná organela v buňce, která obsahuje vlastní DNA. Ta kóduje především proteiny, které jsou součástí elektronového transportního řetězce (electron transport chain – ETC) [26,27]. Bylo prokázáno, že ER α může také vstupovat do mitochondrií a plnit zde roli transkripčního faktoru [2,28]. Nicméně v současné literatuře není tak často s mitochondriemi spojován samotný ER α jako spíše jeho inhibitor TAM.

TAM je antiestrogen nesteroidní povahy, který vykazuje genomický (inhibice ER α) i negenomický mechanismus

účinku. Negenomický mechanismus však není často zmiňován, protože je v rámci buňky navozen až po vysycení ER α , které jsou jeho primárním cílem [29]. TAM a E2 mohou ovlivňovat i funkci ETC. Oba se vážou do místa pro flavin mononukleotid v komplexu I, čímž dochází k přerušení transportu elektronů a změně v potenciálu mitochondriální membrány. Tento efekt vykazuje i samotný TAM, ale je výraznější, pokud je v buňce přítomen i E2. Negenomické působení obou sloučenin je nezávislé na interakci s ER α . TAM rovněž ovlivňuje funkčnost komplexu III z ETC [30] a je toxicitější pro buňky se zvýšenou respirací za současného použití inhibitorů ETC [31].

Již dříve se podařilo prokázat, že kombinace fotodynamické terapie s hypericinem (hypericin photodynamic therapy – HYP-PDT) cílí na mitochondriální ETC. Nově bylo zjištěno, že synergický efekt vykazuje kombinace HYP-PDT a hormonoterapie TAM [32], která se souhrně označuje jako HYPERTAM. Ta byla experimentálně úspěšně vyzkoušena na buněčné linii MDA-MB-231, která je triple-negativní, i na buněčné linii MCF-7, která je ER α -pozitivní. U obou buněčných linií byla pozorována zvýšená peroxidace lipidů a cytotoxicita vedoucí k nekróze a autofagii. Tento experimentální postup byl posléze úspěšně použit i u NOD-scid IL2 γ ^{null} imunodeficientních myši (myš s cílenou mutací v genu pro γ řetězec IL2 receptoru (IL2 γ ^{null})). Z tohoto důvodu autoři studie předpokládají, že by se HYPERTAM mohl stát základem úspěšné léčebné metody pro rozdílné typy nádorů bez ohledu na status hormonálních receptorů.

Ve fázi klinických testů se rovněž nachází látka zvaná MitoTam [33]. Jejím základem je TAM, na který je přes krátký uhlovodíkový řetězec připojena trifenylofosfoniová skupina, jež směřuje molekulu do mitochondrie. MitoTam, stejně jako TAM, se váže na komplexy ETC. Na rozdíl od TAM [34] u něj však bylo prokázáno, že zabíjí nádorové buňky bez indukce buněčné senescence jak *in vitro*, tak *in vivo* [35]. Buněčná senescence je forma zastavení buněčného cyklu, čímž dochází k omezení buněčné proliferace. Imunitní buňky však nejsou schopny se-

nescentní buňky odstranit z organismu, což může vést k poškození tkáně a rozvoji karcinomu.

Závěr

Karcinom prsu je onemocnění, v jehož rozvoji hraje ER α nezastupitelnou roli. ER α v buňce zprostředkovává estrogenový signál, který může mít jak genomický, tak negenomický účinek. Negenomický mechanismus je zprostředkován především jeho izoformami ER α 46 a ER α 36. Nedávné výzkumy ukazují, že jeho izoforma ER α 36 by se v budoucnu mohla stát novým terapeutickým cílem. Rovněž neustává vývoj léčiv a léčebných postupů, které cílí na ER α . Jedním z příkladů je HYPERTAM, který už byl úspěšně aplikován v preklinických testech.

Literatura

- Feng Y, Spezia M, Huang S et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018; 5(2): 77–106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
- Hardeland R. Mitochondrial hormone receptors – an emerging field of signaling in the cell's powerhouse. *Bio-med J Sci Tech Res* 2017; 1(6): 1678–1681. doi: 10.26717/BJSTR.2017.01.000511.
- Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7(1): 17–28.
- Girgert R, Emons G, Grundker C. Estrogen signaling in ER α -negative breast cancer: ER β and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 781. doi: 10.3389/fendo.2018.00781.
- Safe S, Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2008; 41(5): 263–275. doi: 10.1677/JME-08-0103.
- Shaulian E. AP-1 – the Jun proteins: oncogenes or tumor suppressors in disguise? *Cell Signal* 2010; 22(6): 894–899. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.12.008.
- He H, Sinha I, Fan R et al. c-Jun/AP-1 overexpression reprograms ER α signaling related to tamoxifen response in ER α -positive breast cancer. *Oncogene* 2018; 37(19): 2586–2600. doi: 10.1038/s41388-018-0165-8.
- Hrstka R, Brychtova V, Fabian P et al. AGR2 predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients. *Dis Markers* 2013; 35(4): 207–212. doi: 10.1155/2013/761537.
- Wright TM, Wardell SE, Jasper JS et al. Delineation of a FOXA1/ER α /AGR2 regulatory loop that is dysregulated in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12(12): 1829–1839. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0195.
- Yasar P, Ayaz G, User SD et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol* 2017; 16(1): 4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
- Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(8): 597–608. doi: 10.1038/nrc3093.
- Zhou W, Slingerland JM. Links between oestrogen receptor activation and proteolysis: relevance to hormone-regulated cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(1): 26–38.

- Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(9): 631–643. doi: 10.1038/nrc2713.
- Lin SL, Yan LY, Liang XW et al. A novel variant of ER α , ER α 36 mediates testosterone-stimulated ERK and Akt activation in endometrial cancer Hec1A cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 102. doi: 10.1186/1477-7827-7-102.
- Tong JS, Zhang QH, Wang ZB et al. ER α 36, a novel variant of ER α , mediates estrogen-stimulated proliferation of endometrial carcinoma cells via the PKCdelta/ERK pathway. *PLoS One* 2010; 5(11): e15408. doi: 10.1371/journal.pone.0015408.
- Zhang X, Ding L, Kang L et al. Estrogen receptor- α 36 mediates mitogenic antiestrogen signaling in ER-negative breast cancer cells. *PLoS One* 2012; 7(1): e30174. doi: 10.1371/journal.pone.0030174.
- Kang L, Zhang X, Xie Y et al. Involvement of estrogen receptor variant ER- α 36, not GPR30, in nongenomic estrogen signaling. *Mol Endocrinol* 2010; 24(4): 709–721. doi: 10.1210/me.2009-0317.
- Zhang XT, Ding L, Kang LG et al. Involvement of ER- α 36, Src, EGFR and STAT5 in the biphasic estrogen signaling of ER-negative breast cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 27(6): 2057–2065. doi: 10.3892/or.2012.1722.
- Zhang XT, Kang LG, Ding L et al. A positive feedback loop of ER- α 36/EGFR promotes malignant growth of ER-negative breast cancer cells. *Oncogene* 2011; 30(7): 770–780. doi: 10.1038/ncr.2010.458.
- Acconcia F, Kumar R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors. *Cancer Lett* 2006; 238(1): 1–14. doi: 10.1016/j.canlet.2005.06.018.
- Chaudhri RA, Olivares-Navarrete R, Cuenca N et al. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- α 36 (ER α 36). *J Biol Chem* 2012; 287(10): 7169–7181. doi: 10.1074/jbc.M111.292946.
- Kang L, Wang ZY. Breast cancer cell growth inhibition by phenethyl isothiocyanate is associated with down-regulation of oestrogen receptor- α 36. *J Cell Mol Med* 2010; 14(6B): 1485–1493. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00877.x.
- Shi L, Dong B, Li Z et al. Expression of ER α 36, a novel variant of estrogen receptor α , and resistance to tamoxifen treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(21): 3423–3429. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2254.
- Zhang X, Wang ZY. Estrogen receptor- α variant, ER- α 36, is involved in tamoxifen resistance and estrogen hypersensitivity. *Endocrinology* 2013; 154(6): 1990–1998. doi: 10.1210/en.2013-1116.
- Wang Q, Jiang J, Ying G et al. Tamoxifen enhances stemness and promotes metastasis of ER α 36(+) breast cancer by upregulating ALDH1A1 in cancer cells. *Cell Res* 2018; 28(3): 336–358. doi: 10.1038/cr.2018.15.
- Chen JQ, Yager JD, Russo J. Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological/pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1746(1): 1–17. doi: 10.1016/j.bbamcr.2005.08.001.
- Scarpulla RC. Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. *J Cell Biochem* 2006; 97(4): 673–683. doi: 10.1002/jcb.20743.
- Lone MU, Baghel KS, Kanchan RK et al. Physical interaction of estrogen receptor with MnSOD: implication in mitochondrial O $_2$ (-) upregulation and mTORC2 potentiation in estrogen-responsive breast cancer cells. *Oncogene* 2017; 36(13): 1829–1839. doi: 10.1038/ncr.2016.346.
- Moreira PI, Custodio J, Moreno A et al. Tamoxifen and estradiol interact with the flavin mononucleotide site of complex I leading to mitochondrial failure. *J Biol Chem* 2006; 281(15): 10143–10152. doi: 10.1074/jbc.M510249200.
- Theodossiou TA, Yannakopoulou K, Aggelidou C et al. Tamoxifen subcellular localization; observation of cell-specific cytotoxicity enhancement by inhibition

of mitochondrial ETC complexes I and III. *Photochem Photobiol* 2012; 88(4): 1016–1022. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01144.x.

31. Theodossiou TA, Walchli S, Olsen CE et al. Deciphering the nongenomic, mitochondrial toxicity of tamoxifens as determined by cell metabolism and redox activity. *ACS Chem Biol* 2016; 11(1): 251–262. doi: 10.1021/acscchembio.5b00734.
32. Theodossiou TA, Ali M, Grigalavicius M et al. Simultaneous defeat of MCF7 and MDA-MB-231 resistances by a hypericin PDT-tamoxifen hybrid therapy. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 13. doi: 10.1038/s41523-019-0108-8.
33. Rohlenova K, Sachaphibulkij K, Stursa J et al. Selective disruption of respiratory supercomplexes as a new strategy to suppress Her2high breast cancer. *Antioxid Redox Signal* 2017; 26(2): 84–103. doi: 10.1089/ars.2016.6677.
34. Mumcuoglu M, Bagislar S, Yuzugullu H et al. The ability to generate senescent progeny as a mechanism underlying breast cancer cell heterogeneity. *PLoS One* 2010; 5(6): e11288. doi: 10.1371/journal.pone.0011288.
35. Hubackova S, Davidova E, Rohlenova K et al. Selective elimination of senescent cells by mitochondrial targeting is regulated by ANT2. *Cell Death Differ* 2019; 26(2): 276–290. doi: 10.1038/s41418-018-0118-3.