

## 자궁근종에서 타목시펜의 수용체를 통한 기전

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과학교실, 유방암센터\*  
이병석 · 차동현 · 정경아 · 이희대\* · 박기현 · 조동제 · 송찬호

### The Action Mechanism of Tamoxifen Via Estrogen Receptor on Uterine Leiomyoma

Byung-Seok Lee, Dong Hyun Cha, Kyung Ah Jung, Hye Dae Lee\*,  
Ki Hyun Park, Dong Jae Cho, Chan Ho Song

Department of Obstetrics & Gynecology, \*Breast Cancer Center, YongDong Severance Hospital,  
College of Medicine, Yonsei University

**Objectives:** To investigate the distribution of ER $\alpha$ , ER $\beta$ , c-fos and c-jun in the uterine myoma and myometrium in order to know how the tamoxifen cause the growth of myoma.

**Methods:** Myoma and myometrial tissue were obtained from the postmenopausal women treated with tamoxifen in the patients with breast cancer and in the premenopausal patients, who were undergoing myoma of uterus from 1998 through 2000. The expression of each gene was quantitated with quantitative RT-PCR.

**Results:** The expression of ER $\alpha$  was slightly increased in the myoma than the myometrium in the proliferative phase, and was slightly decreased in the myometrium than the myoma in the secretory phase. However it was not significant statistically. In the postmenopausal women treated with tamoxifen, ER $\alpha$  was expressed in all myoma and myometrial tissues and the expression was not statistically significant. The expression of ER $\beta$  was slightly increased in the myometrium than the leiomyoma in the proliferative and secretory phase, but it was not significant statistically. In the postmenopausal women treated with tamoxifen, the expression of ER $\beta$  was significantly increased in the myometrium than the leiomyoma. The expression of c-fos was significantly increased in the myometrium than the leiomyoma in the proliferative and secretory phase. In the postmenopausal women treated with tamoxifen, the expression of c-fos was slightly increased in the leiomyoma than the myometrium, however, it was not statistically significant.

**Conclusion:** Tamoxifen may cause the growth of leiomyoma by ER $\alpha$  with AP-1 pathway reducing the counteraction of ER $\beta$  to ER $\alpha$ .

**Key Words:** Leiomyoma, Tamoxifen, ER, c-fos c-jun

Tamoxifen은 nonsteroidal, triphenylethylene antiestrogen으로 영국에서 1960년대 피임을 위한 목적으로 만들어졌다. 그러나 몇 년 후 tamoxifen이 쥐의 실험

에서 carcinogen induced mammary tumor를 억제한다는 결과가 나온 후 바로 임상적으로 응용되어 1977년 FDA에서 1977년 폐경 여성에서 metastatic breast

주관책임자: 이병석, 우) 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과  
Tel: (02) 3497-3435, Fax: (02) 3462-8209, e-mail: dr222@yumc.yonsei.ac.kr  
본 논문은 연세대학교 교수연구비에 의해 이루어짐.

cancer 환자에서 사용되는 것이 입증되었다.

타목시펜은 유방암 환자의 재발 방지를 위해 사용되고 있는 항에스트로겐으로서 세계적으로 광범위하게 사용되며, 1977년 FDA는 유방암 수술 후 치료로 처음 승인했다. 그러나, 자궁조직에서는 에스트로겐 ligand 처럼 작용하여 타목시펜을 오랜 기간 사용하는 환자에서는 자궁내막암의 위험이 증가하는 것으로 되어 있다. 이러한 타목시펜의 파라독스한 작용기전으로 인하여, 흔히 partial agonist-antagonist라고 부른다. 그러나, 최근 또 다른 에스트로겐 수용체 (이하 ER로 약함)  $\beta$ 의 발견으로 ER을 통한 타목시펜의 작용기전은 분자생물학 분야의 최고 관심사가 되고 있다. ER $\beta$ 의 작용기전에 대해 잘 알려져 있지 않으나 DNA의 결합이나 ligand의 결합 양상이 ER $\alpha$ 와 거의 흡사하다.<sup>1</sup> ER은 2개의 비산성 전사활동기능 (transcriptional activating function) 지역이 존재하는데 이들은 ER의 transactivation을 주도한다. TAF-1과 TAF-2 각각의 활성도는 세포와 유전자의 promoter에 따라 결정되며 조직에 따라 독립적으로 작용하기도 하며 상승작용을 하기도 한다.<sup>2,3</sup> Ligand가 ER을 경유하여 작용할 때 두 가지 경로가 존재하는데 estrogen responsive element (ERE)를 통한 경로와 최근 알려진 AP-1 (activating protein-1)을 통한 경로이다. 폐경기의 에스트로겐 부족 상황에서는 타목시펜은 에스트로겐과 같은 작용으로 자궁내막 뿐만 아니라 자궁근층에도 똑같이 영향을 미칠 수 있을 것이다.<sup>4</sup> 타목시펜은 자궁근층의 부피 증가를 유발할 수 있으며 폐경기 여성에서 자궁근층의 크기를 증가시키기도 한다.<sup>5</sup> 자궁근층의 생성이 어떻게 시작되는지 알 수 없으나 여성호르몬인 estrogen과 progesterone이 근층의 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며<sup>6</sup> 이러한 여성호르몬의 효과는 국소적으로 생산되는 성장인자들에 영향을 주어 그 효과가 발휘되는 것으로 인지되고 있다.<sup>7</sup> 이러한 자궁근층의 치료는 내과적 치료 방법으로 Gonadotropin releasing Hormone (GnRH) analogue가 사용되었으나, 합병증이 많고 사용 중단시 다시 성장함으로써 근본적 치료가 이루어지지 못하며, 단지 수술적 처치만이 치료 방법으로 사용되고 있다. 따라서 자궁근층은 부인과적 수술을 요하는 가장 흔한 질환이다. 그러나 자궁근층의 병태생리학적 기전은 확실치

않으며 에스트로겐과 프로게스테론과 같은 여성호르몬이 근층의 성장에 중요한 역할을 하며 이러한 여성호르몬의 효과는 국소적으로 생성되는 여러 가지 성장인자 (growth factors)를 통해 그 효과가 발휘되는 것으로 알려지고 있다. 최근에는 면역반응성 TGF- $\beta$ 가 자궁근층과 자궁평활근에 발현됨이 보고됨으로써 TGF- $\beta$ 가 자궁근층의 형성에 관여할 것이라고 제기되고 있으나<sup>8</sup> 그 역할에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다.

그러나 자궁근층이 타목시펜에 의해 성장되는 기전이 폐경전 여성에서 에스트로겐이 자궁근층의 성장과 같은 기전으로 커지는 것인지 아직 알려지지 않았다.

본 연구는 tamoxifen 사용 후 발생한 자궁근층의 기전 및 원인을 밝히고자 한다. 자궁근층조직에서 tamoxifen이 ERE나 AP-1 site를 통해서 agonist로 작용할 것인데, ER $\alpha$ 와 AP-1을 통한 작용기전이 더욱 중요하며, ER $\beta$ 의 감소로 ligand-independent ER $\beta$ 의 ER $\alpha$ 에 대한 상쇄작용이 줄어들 것으로 생각한다. 따라서 타목시펜을 복용한 폐경 환자 중 자궁근층이 생겨난 환자들에서 전자조직출술을 시행하여 채취한 검체를 대상으로 ER $\beta$ 와 ER $\alpha$ 의 분포를 조사하고 동시에 c-fos와 c-jun 유전자의 발현정도를 조사하고자 한다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 대상

유방암으로 수술 후 tamoxifen을 사용한 8명의 폐경 환자와 사용하지 않은 8명의 폐경전 여성에서 자궁근층으로 인해 자궁적출술을 시행하여 각각의 자궁근층, 그리고 인접한 자궁평활근육의 검체를 채취하였다. 폐경후 여성의 평균 연령은 48.1세, 폐경전 여성의 평균 연령은 43.2세였다.

### 2. mRNA의 분리 및 정량

Total RNA는 RNase<sup>TM</sup> kit (Qiagen<sup>®</sup>)를 이용하여 분리한다. 조직 표본에 kit에서 공급된 RLT lysis buffer (1%  $\beta$ -mercaptoethanol 함유) 350  $\mu$ l를 첨가하고 polytron으로 분쇄하거나 QIA shredder (Qiagen<sup>®</sup>)를 이용하여 균등액을 만들고 70% ethanol 350  $\mu$ l를 첨가한

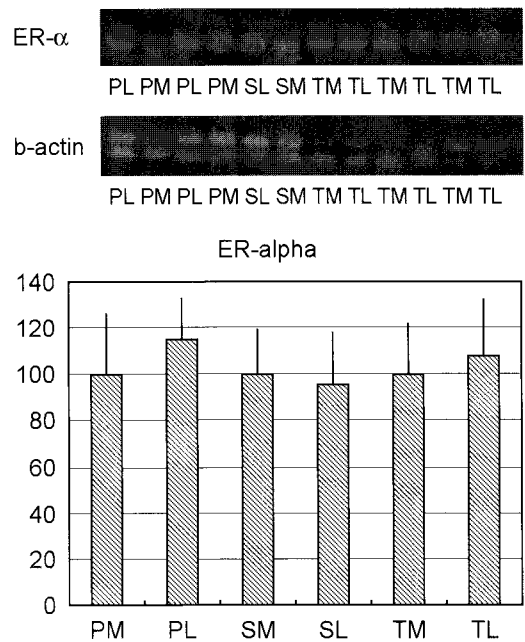
후 잘 섞는다. 이를 kit에 공급된 RNeasy column으로 옮기고 10,000 rpm에서 30초간 원심분리하여 RNA를 column에 결합시킨 다음, RW1 buffer로 한번, RPE buffer로 두번 세척한다. 여기에 RNase가 없는 증류수 50  $\mu$ l를 조심스럽게 첨가하고 10,000 rpm에서 1분간 원심분리하여 RNA를 용출해내고, 다시 증류수 50  $\mu$ l로 한번 더 용출한다. 그리고 oligo dT를 이용하여 mRNA를 추출한다. 분리한 RNA의 농도와 양은 spectrophotometer를 이용하여 결정한다.

### 3. Semiquantitative RT-PCR

각 유전자의 mutant cDNA를 cloning 하기 위해 쥐의 mutant ER $\alpha$ , ER $\beta$ , C-fos, C-jun cDNA를 *ASUIT*와 *ScaI* 제한효소로 자른 PGE<sub>m</sub> vector4에 넣고 T4 ligase로 ligation 한다. 각 유전자의 native와 mutant cDNA를 갖고 있는 plasmid를 NheI 제한효소로 자른다. 그리고 각 native, deletion mutant cDNA를 T7 RNA polymerase로 합성하여 reaction mixture를 50  $\mu$ l 되게 한다. 약 1시간 incubation 하고 30 U/ $\mu$ l DNaseI, 1 M tris-HCL, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 40 U RNAsin을 넣고 30분간 37°C에 incubation 한다. Phenol-chloroform 방법으로 합성된 RNA를 정제한다. Native와 mutant cDNA들을 standard marker로서 yeast tRNA를 이용한 ethidium bromide staining으로 농도를 측정한다.

RT-PCR을 위해 검체를 serial dilution으로 각 mutant RNA template로 reverse transcribe 한다. 80  $\mu$ l의 PCR reaction mixture를 더한다. 원심분리 후 PCR을 첫번째 증폭으로 32주기를 즉 1분간 94°C에 denaturation, 1분간 60°C에 annealing, 2분간 72°C에 primer extension 하고 두번째로 5주기를 즉 1분간 85°C에 denaturation, 1분간 60°C에 primer annealing, 2분간 72°C에 primer extension 한다. 각 유전자의 primer는 c-fos의 upstream primer는 5'-ggagaatccaagggaaagg-3', down stream 5'-gcttggctcagggtcattg-3', c-jun의 upstream primer는 5'-ggatcaaggcggagaggaag-3', ER $\alpha$ 의 upstream primer는 5'-gcagacagggagctgttca-3', down stream primer는 5'-acagatgctcatgcctttg-3', ER $\beta$ 는 5'-aacacgtcagtg-ggcagatg-3', 5'-gcagcaataaactcagacatc-3'를 사용하였다. PCR 검체의 10  $\mu$ l를, ethidium bromide가 있는 TBE buffer를 이용하여 1.5% agarose gel에 전기영동한다.

그리고 UV에 illumination 하여 사진을 찍는다. 그



**Figure 1.** Relative ER $\alpha$  mRNA levels in human myometrium (PM) in proliferative phase, leiomyoma (PL) in proliferative phase and in human myometrium (SM) in secretory phase, leiomyoma (PL) tissue in secretory phase and in human tamoxifen treated myometrium (TM) and Tamoxifen treated leiomyoma (TM) tissue. The bars represent Mean  $\pm$  SE. To allow comparison of data obtained from samples from different patients and generated in different experiments. The quantitation of the myometrium was normalized to 1.

리고 beta-actin으로 internal control을 이용하여 relative densitometric unit으로 표시하였다.

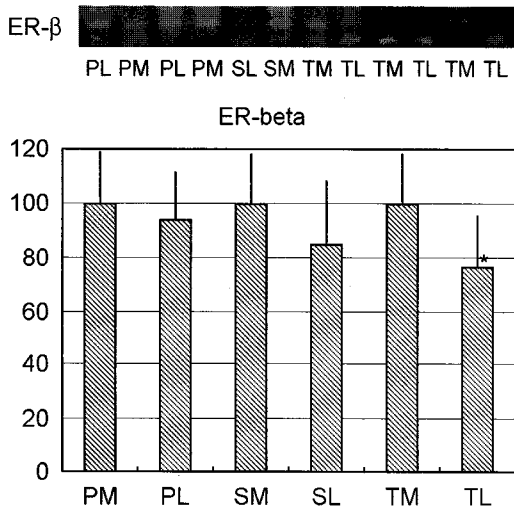
### 4. 통계

차이의 분석은 Student's *t*-Test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. ER $\alpha$ 유전자의 발현

폐경전 여성에서 자궁근종과 인접한 자궁평활근에서의 ER의 발현정도를 조사한 바 ER $\alpha$ 는 월경주기 중 증식기에는 자궁근종에서 자궁평활근보다 약 14% 정도 발현이 많았고 분비기에는 자궁평활근이 자궁근종보다 약 8% 많았으나 두 군 모두 통계학적으로는 의의가 없었다. 폐경후 여성에서 타목시펜 치료 후 제거한 자궁평활근과 자궁근종에서는 자궁



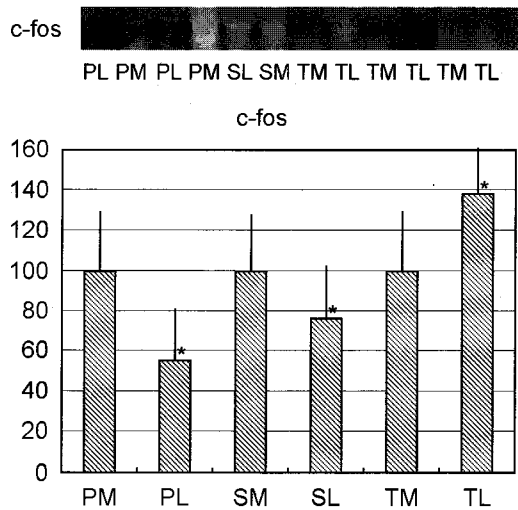
**Figure 2.** Relative mRNA levels Relative ER $\beta$  mRNA levels in human myometrium (PM) in proliferative phase, leiomyoma (PL) in proliferative phase and in human myometrium (SM) in secretory phase, leiomyoma (PL) tissue in secretory phase and in human tamoxifen treated myometrium (TM) and Tamoxifen treated leiomyoma (TL) tissue. The bars represent Mean $\pm$ SE. To allow comparison of data obtained from samples from different patients and generated in different experiments. The quantitation of the myometrium was normalized to 1. \* $p$ <0.05

근종에서 자궁평활근보다 9.5% 발현이 더 많았으나 통계적으로 의의는 없었다 (Figure 1).

비록 통계적으로 의의는 없었으나 분비기에 자궁평활근이 조금 더 증가한 이유는 황체호르몬의 작용에 의한 것으로 생각된다.

## 2. ER $\beta$ 유전자의 발현

폐경전 여성에서 자궁근종과 인접한 자궁평활근에서 ER $\beta$ 의 발현정도를 조사한 바 ER $\beta$ 는 월경주기 중 증식기에는 자궁평활근에서 자궁근종보다 ER $\beta$  유전자의 발현이 많았고 분비기에서도 자궁평활근이 자궁근종보다 많았으나 두 군 모두 통계학적으로는 의의가 없었다. 폐경후 여성에서 타목시펜 치료 후 제거한 자궁평활근과 자궁근종에서는 자궁평활근에서 자궁근종보다 ER $\beta$  유전자의 발현이 더 의의있게 많았다 ( $p$ <0.05) (Figure 2). 이는 아마도 타목시펜 투여시 자궁근종에서 ER $\beta$ 의 발현을 억제시키고 타목시펜이 주로 ER $\alpha$ 를 통해 agonistic action으로 자궁근종이 커진다는 기전으로 생각할 수 있다.



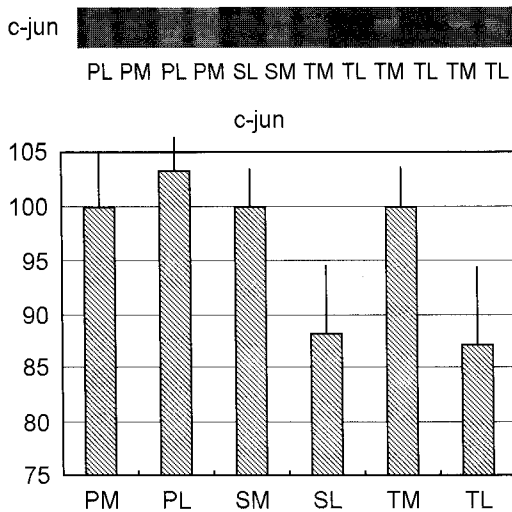
**Figure 3.** Relative c-fos mRNA levels in human myometrium (PM) in proliferative phase, leiomyoma (PL) in proliferative phase and in human myometrium (SM) in secretory phase, leiomyoma (PL) tissue in secretory phase and in human tamoxifen treated myometrium (TM) and Tamoxifen treated leiomyoma (TL) tissue. The bars represent Mean $\pm$ SE. To allow comparison of data obtained from samples from different patients and generated in different experiments. The quantitation of the myometrium was normalized to 1. \* $p$ <0.05

## 3. c-fos 유전자의 발현

폐경전 여성에서 자궁근종과 인접한 자궁평활근에서 c-fos의 발현정도를 조사한 바 월경주기 중 증식기와 분비기에서 모두 자궁평활근이 자궁근종보다 유전자 발현이 의의있게 많이 발현되었다 ( $p$ <0.05). 폐경후 여성에서 타목시펜 치료 후 제거한 자궁조직에서는 자궁근종에서 자궁평활근보다 c-fos 유전자의 발현이 더 의의있게 많았다 ( $p$ <0.05) (Figure 3). 따라서 이는 아마도 ER $\alpha$ 가 AP-1 pathway를 통해 작용할 것으로 추측된다.

## 4. c-jun 유전자의 발현

폐경전 여성에서 자궁근종과 인접한 자궁평활근에서 c-jun의 발현정도를 조사한 바 월경주기 중 증식기와 분비기에서 모두 자궁평활근이 자궁근종보다 유전자 발현이 많았으나 통계적으로 의의는 없었다 ( $p$ <0.05). 폐경후 여성에서 타목시펜 치료 후 제거한 자궁평활근과 자궁근종에서는 자궁평활근에



**Figure 4.** Relative c-jun mRNA levels in human myometrium (PM) in proliferative phase, leiomyoma (PL) in proliferative phase and in human myometrium (SM) in secretory phase, leiomyoma (PL) tissue in secretory phase and in human tamoxifen treated myometrium (TM) and Tamoxifen treated leiomyoma (TL) tissue. The bars represent Mean  $\pm$  SE. To allow comparison of data obtained from samples from different patients and generated in different experiments. The quantitation of the myometrium was normalized to 1.

서 자궁근종보다 c-jun 유전자의 발현이 더 유의있게 많았다 ( $p < 0.05$ ) (Figure 4).

## 고 찰

본 논문은 자궁근종의 성장조절에 관한 유전자를 규명하고 자궁근종의 병리기전에 있어 steroid hormone의 매개체 역할을 하는 유전자를 알아보기 위하여 Estrogen 수용체  $\alpha$ 와  $\beta$ , 그리고 쥐의 자궁에서 steroid hormone에 의해 자궁근종이 자라나는 과정에 세포 분열과 조절되는 것으로 알려져 있고 또한 분화에 역할을 하는 것으로 알려진 c-fos, c-jun 유전자의<sup>9</sup> 역할을 유방암 수술 후 폐경한 여성의 tamoxifen을 치료한 후 자궁근종이 자란 여성에서 알아보고자 하였다. 타목시펜과 같은 ER ligand들은 ER과 결합하여 두 가지 경로를 통해 작용하는데 첫째는 estrogen responsive element (ERE)를 통한 경로와 둘째는 최근 알려진 AP-1 (activating protein-1)을 통한 경로이다. ERE를 통한 경로는 ligand가 들어가

면 ER에서 HSP-90이 해리되고 ER이 dimerization이 된다. 그러면 ER의 DBD 부위가 ERE에 강하게 결합하게 되고 AF-1과 AF-2에 의한 transactivation에 의해 효과가 나타나게 된다.<sup>10-12</sup> Estradiol의 경우 AF-1과 AF-2 중 어느 것이 dominant activator인지에 상관없이 agonist로 작용한다. 다음 AP-1을 통한 경로이다. AP-1을 통한 활성화가 언제 이루어지는지는 알 수 없다. 예를 들어 타목시펜을 상당 기간 사용하면 유방암 환자의 유방조직에서 AP-1을 통한 활성화가 이루어지는 것을 확인하였으며 폐경 환자 및 폐경 전 환자의 내막에 E2 존재와 관계없이 AP-1 증가가 있음을 관찰하였다.<sup>13</sup> AP-1 site에서 ER이 ERE를 우회하는 매개 단백질로 볼 수 있는 c-fos와 c-jun과의 상호작용이 증대하게 되고 이 단백질들에 의해서 ER-AP-1 복합체가 이루어지게 된다. ER과 AP-1을 연결하는 단백질들은 보통 fos-fos과 같은 homodimer 혹은 fos-jun과 같은 heterodimer를 형성하여 하나의 ER과 결합하게 된다.<sup>14-16</sup>

즉 지금까지 연구를 종합하면, 유방조직에서 tamoxifen은 ER $\alpha$ 와 결합 후 ERE (estrogen responsive element) 경로를 통하여 강력한 antagonist 효과를 나타내며, ER $\beta$ 는 ligand-independent한 방식으로 ER $\alpha$ 의 작용을 조절할 것으로 생각한다. 반면 자궁조직에서 tamoxifen은 ER $\alpha$  결합 후 ERE 경로를 통하여 작용할 때, AP-1을 통한 활성화로 agonist 효과가 나타나며, AP-1 영역을 경유하여 작용할 때는 매우 강력한 agonist 효과를 나타낸다. AP-1에서는 c-fos와 c-jun이 jun-jun 혹은 c-fos-fos dimer를 이루어 하나의 ER과 결합하여 작용하며, ERE에서는 tamoxifen이 dimerization된 ER과 결합하여 작용한다.

특히 ER $\beta$ 는 에스트로겐 농도가 낮을 때는 에스트로젠과 결합되지 않은 ER $\beta$ 가 에스트로젠과 결합하여 활성 가능한 ER $\alpha$ 를 억제한다. 이와 같이 ER $\beta$ 는 혼자 작용할 수도 있다.<sup>17</sup>

본 연구의 목적은 tamoxifen으로 치료받은 폐경 여성에서 자궁근종이 점차 커지는 기전을 알아보고자 함이다. 따라서 그 첫번째 후보 유전자로 ER $\alpha$ , ER $\beta$ , C-fos, C-jun이다. 본 연구에서 폐경 전 자궁평활근과 자궁근종에서 4가지 유전자 모두가 표현이 되며 tamoxifen 치료 후 폐경 여성의 그리고 특히 폐경 전 여성의 자궁근종에서는 C-fos 유전자가 자

궁평활근에 비해 낮게 나타났으며 다른 조직의 양성종양에서도 C-fos가 낮게 나타나는 경우가 보고되었다. 최근 Seat 등도<sup>18</sup> 피부암의 있어 악성 변이의 전환에 매우 필요한 것으로 보고된 바 있으며 따라서 종양이 생기는 것 보다는 악성 변이에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다. 그러나 지금까지 연구를 종합하면 자궁조직에서 타목시펜도 ER $\alpha$ 와 결합 후 ERE (estrogen responsive element) 경로를 통하여 강력한 antagonist 효과를 나타내며, ER $\beta$ 는 ligand-independent한 방식으로 ER $\alpha$ 의 작용을 조절할 것으로 생각한다. 반면 자궁조직에서 타목시펜도 ER $\alpha$ 와 결합 후 ERE 경로를 통하여 작용할 때 AP-1을 통한 탈성으로 agonist 효과가 나타나며 AP-1 영역을 경유하여 작용할 때는 매우 강력한 agonist 효과를 나타낸다. AP-1에서는 c-fos와 c-jun이 jun-jun 혹은 fos-fos가 dimer를 이루어 ER과 결합하여 작용하며 ERE에서는 tamoxifen이 dimerization된 ER과 결합하여 작용한다. 본 연구에서는 타목시펜 투여 후 자궁근종에서 ER $\beta$ 의 유전자 발현이 자궁평활근보다 유의하게 감소함으로써 ER $\beta$ 가 ER $\alpha$ 의 작용을 억제할 수 있는 힘이 없어지고 반면 타목시펜 치료 후 자궁근종에서 ER $\alpha$ 의 유전자 발현이 증가함으로써 타목시펜은 ER $\alpha$ 를 통해 자궁근종의 성장을 유도하며 타목시펜 치료 후 자궁근종에서 c-fos 유전자의 발현을 증가시킴으로써 아마도 AP-1 경로를 통해 ER $\alpha$ 가 작용하는 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 1996; 392: 49-53.
2. Berry M, Metzger D, Chambon P. Role of the activating domains of the oestrogen receptor in the cell-type and promoter-context dependent agonistic activity of the anti-oestrogen 4-hydroxytamoxifen. EMBO J 1990; 9: 2811-8.
3. Tzuckerman MT, Esty A, Santiso-Mere D, Danielian P, Parker MG, Stein RB, Pike JW, McDonnell DP. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter

context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. Mol Endocrinol 1994; 8: 21-30.

4. Jordan VC, Morrow M. Should Clinicians be concerned about the carcinogenic potential of tamoxifen? Eur J Cancer 1994; 11: 1714-21.
5. Friedl A, Jordan VC. What do we know and what don't we know about tamoxifen in the human uterus. Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 27-39.
6. Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and their related growth factors in mammals. Endocr Rev 1990; 11: 418.
7. Lippman ME, Dickson RB, Knabbe C, et al. Autocrine and paracrine growth regulation of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1986; 7: 59.
8. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor- $\beta$ 3 (TGF $\beta$ 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF $\beta$ . J Clin Endocrinology & Metabolism 2001; 86(2): 913-20.
9. Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell proliferation and transformation. Biochem Biophys Acta 1991; 1072: 129-57.
10. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor: From perception to mechanism, in Parker M (ed): Nuclear hormone receptors. London, UK, Academic Press 1991; 15-38.
11. Carson-Jurica MA, Schrader WT, O'Malley BW. Steroid hormone family: Structure and function. Endocr Rev 1990; 11: 201-20.
12. Callo MA, Kaufman D. Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer. Semin Oncol 1997; 24: S171-S180.
13. Astruc ME, Chabret C, Bali P, Gagne D, Pons M. Prolonged treatment of breast cancer cells with antiestrogens increases the AP-1 mediated response: Involvement of the estrogen receptor. Endocrinology 1995; 136: 824-32.
14. Webb P, Lopez GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 path-

- way: Potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 443-56.
15. Pellerin I, Vuillermoz C, Jouvenot M, Royez M, Ordener C, Marechal G, Adessi G. Superinduction of c-Fos gene expression by estrogen in cultured guinea-pig endometrial cells requires priming by a cycloheximide-dependent mechanism. *Endocrinology* 1992; 131: 1094-100.
  16. Nephew KP, Polek TC, Khan SA. Tamoxifen-induced proto-oncogene expression persists in uterine endometrial epithelium. *Endocrinology* 1996; 137: 219-24.
  17. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor  $\beta$ -isoform (ER $\beta$ ) of the human estrogen receptor modulates ER $\alpha$  transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566-78.
  18. Saez E, Rutberg SE, Mueller E, et al. c-fos is required for malignant progression of skin tumors. *Cell* 1995; 82: 721-32.
-