

# Efectos nucleares del receptor Tirosina Quinasa ErbB-2 en cáncer de mama

Patricia V. Elizalde, Rosalía I. Cordo Russo, Florencia Chervo, Cecilia J. Proietti Roxana Schillaci, Eduardo H. Charreau

Pren. Méd. Argent.  
Agosto 2017  
Vol. 103 - N° 6  
357-364

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna que se diagnostica con más frecuencia en mujeres y se estima que se presentan anualmente un millón y medio de nuevos casos. El CM es una enfermedad compleja y heterogénea con distintas características histológicas y biológicas y comportamientos clínicos. De acuerdo a la clasificación molecular de CM, el subtipo que sobre-expresa en la membrana plasmática ErbB-2 (MErbB-2), un miembro de la familia ErbBs de receptores con actividad de tirosina quinasa, o muestra amplificación del gen de ErbB-2 (ERBB2), se denomina ErbB-2-positivo [1, 2]. Décadas de investigación desde el descubrimiento de la función del MErbB-2 como un potente inductor de la proliferación del CM, demostraron que este subtipo de CM, denominado ErbB-2 positivo, está asociado con un aumento en el potencial metastásico del tumor y un mal pronóstico. La sobre-expresión del MErbB-2 o la amplificación del gen de ErbB-2 fueron además identificadas como biomarcadores de pronóstico del curso de la enfermedad [1-3]. Múltiples evidencias han demostrado que el ErbB-2 también se localiza en el núcleo de células de CM donde funciona como un regulador de la transcripción [4-13]. En este trabajo hemos revisado nuestros hallazgos sobre la acción nuclear del ErbB-2 en el crecimiento, la progresión metastásica y la respuesta a terapia en CM.

### **El ErbB-2 nuclear induce proliferación y metástasis en cáncer de mama**

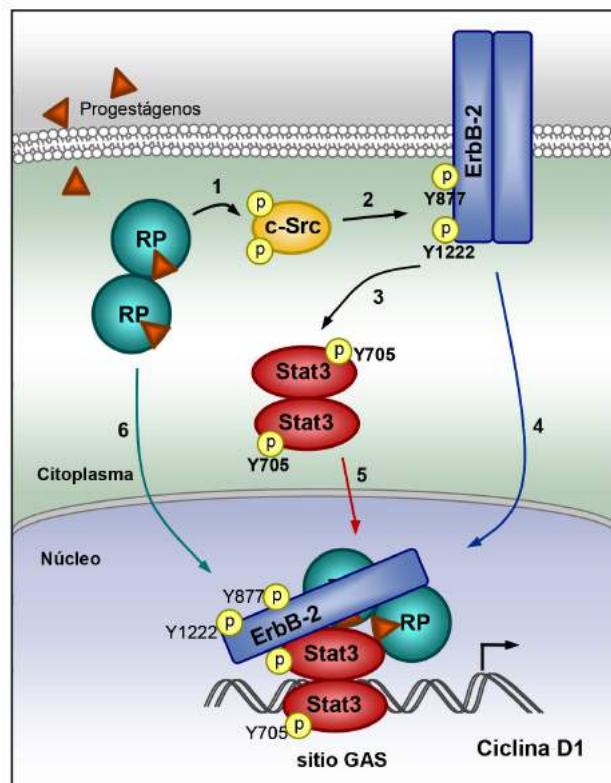
El dogma del mecanismo de acción

del ErbB-2 en CM ha sido desafiado por la demostración de que en células de CM que sobre-expresan MErbB-2, el ErbB-2 migra hacia el núcleo celular donde se une al ADN en secuencias específicas denominadas secuencias asociadas al HER-2 (HAS) [4]. Dado que los receptores ErbBs carecen de un dominio putativo de unión al DNA se ha propuesto que estos receptores actúan en el núcleo como co-activadores de otros factores de transcripción que son los que se unen directamente al ADN. Nuestros hallazgos identificaron por primera vez la función de ErbB-2 como coactivador transcripcional en modelos experimentales de CM que expresan los receptores de hormonas esteroideas estrógeno (RE) y progesterona (RP) y que también sobre-expresan o muestran niveles moderados de MErbB-2 [5]. En dichos modelos, nosotros habíamos previamente identificado la presencia de interacciones bi-direccionales entre los caminos de señalización clásicos del RP y el MErbB-2. Nuestros hallazgos mostraron en primer lugar, que el RP activa al ErbB-2 y a sus caminos clásicos de señalización [14]. Luego reportamos que una de las proteínas ligandos de los receptores ErbBs, la heregulina (HRG), induce la activación transcripcional del RP en tumores de mama a través de un mecanismo que requiere la presencia de un ErbB-2 funcional [15]. Nosotros revelamos que la proteína transductora de señales y activadora de transcripción 3 (Stat3) es el punto de convergencia nodal entre el RP y la señalización a través de HRG/ErbB-2 en el CM [16, 17]. Es interesante destacar que Stat3 cumple una función clave en el CM (revisado en

Laboratorio de Mecanismos Moleculares of Carcinogenesis, Instituto de Biología y Medicina Experimental, CONICET, Buenos Aires, C1428ADN, Argentina. - Autores correspondientes: Patricia V. Elizalde ([patriciaelizalde@ibyme.conicet.gov.ar](mailto:patriciaelizalde@ibyme.conicet.gov.ar)) y Eduardo H. Charreau ([echarreau@gmail.com](mailto:echarreau@gmail.com)).

[18]). Luego, nuestros hallazgos identificaron una interacción nuclear entre el RP y el ErbB-2, y demostraron que el RP activado por sus ligandos (progestágenos) induce la translocación nuclear del ErbB-2 y su co-localización y asociación física con Stat3 en el núcleo [5]. En el núcleo, ErbB-2 ensambla un complejo transcripcional donde actúa como co-activador de Stat3, la cual está unida a sus elementos respondedores (llamados sitios GAS) en el promotor de la ciclina D1 [5]. Un hallazgo interesante fue que el RP también está reclutado al complejo Stat3/ErbB-2. En esta nueva clase de complejo transcripcional que nosotros identificamos, el factor de transcripción (Stat3) es fosforilado en primer lugar en el citoplasma a través de la función de su co-activador (ErbB-2) como un efector río arriba [5] (la Figura 1 muestra un modelo de interacción nuclear entre ErbB-2/Stat3/PR consistente con estos hallazgos). También hemos explorado la función nuclear del ErbB-2 en la proliferación de modelos de CM que expresan

RE, RP y sobre-expresan MErbB-2. Para ello, transfectamos células de CM con un mutante del ErbB-2, denominado hErbB-2 $\Delta$ NLS, que carece del dominio de localización nuclear presente en la proteína ErbB-2 de tipo salvaje, y que por lo tanto es incapaz de translocarse al núcleo celular [5, 19]. Nosotros descubrimos que este mutante actúa también como dominante negativo (DN) de la migración nuclear del ErbB-2 endógeno presente en las células de CM [5, 19]. El hErbB-2 $\Delta$ NLS retiene la actividad de tirosina quinasa de la proteína ErbB-2 salvaje [4, 5, 19]. Nosotros descubrimos que la transfección de células de CM, que expresan ErbB-2 endógeno, con el mutante hErbB-2 $\Delta$ NLS impide el ensamblaje del complejo transcripcional formado por Stat3/ErbB-2/PR en el promotor de la ciclina D1 y esto resulta en la inhibición del crecimiento inducido por progestágenos tanto *in vitro* como en modelos pre-clínicos de cáncer mamario [5]. Nosotros también descubrimos que en células de CM cu-



**Figura 1. Modelo de formación/ensamblaje del complejo transcripcional Stat3/ErbB-2/PR inducido por progestágenos en cáncer de mama.** El receptor de progesterona (RP) activado por progestágenos induce la activación de c-Src (1) y concomitantemente la fosforilación de ErbB-2 en los residuos de tirosina 877 y 1222 (2). ErbB-2 activado por los efectos no genómicos del RP induce la fosforilación de Stat3 en el residuo de tirosina 705 (3). Posteriormente, ErbB-2 (4) y Stat3 (5) translocan al compartimento nuclear en donde ensamblan un complejo transcripcional sobre los elementos de respuesta a Stat3 (sitios GAS) ubicados en el promotor del gen de ciclina D1, en el cual ErbB-2 actúa como un co-activador de Stat3. El RP es también reclutado sobre el complejo formado por Stat3 y ErbB-2 (6).

ya proliferación depende de hormonas esteroideas, los progestágenos inducen la expresión de p21<sup>CIP1</sup>, una proteína clave en la regulación del ciclo celular, a través del ensamblaje de un complejo transcripcional en el cual el RP es reclutado junto con Stat3 y el ErbB-2 a un sitio GAS presente en el promotor de p21<sup>CIP1</sup>. En este complejo, el ErbB-2 funciona como co-activador de Stat3 [13]. La correlación entre la función nuclear del ErbB-2 como co-activador de Stat3 y el crecimiento del CM, fue proporcionada por nuestros hallazgos identificando que al estimular células de CM con progestágenos, el p21<sup>CIP1</sup> induce la progresión del ciclo celular. El bloqueo de la expresión de p21<sup>CIP1</sup> inhibe tanto *in vitro* como *in vivo* la proliferación de células de CM inducida por progestágenos [13]. Otro estudio de nuestro laboratorio también proporcionó evidencia de una consistente correlación entre la función del ErbB-2 como co-activador transcripcional y su capacidad de inducir crecimiento en CM. En efecto, nosotros encontramos que los progestágenos inducen el ensamblaje de un complejo transcripcional entre un factor de transcripción llamado proteína activadora 1 (AP-1), Stat3, RP, y el ErbB-2 en una región del promotor de la ciclina D1 la cual contiene elementos respondedores a AP-1 (TRE) y sitios GAS [12]. Este arreglo de factores de transcripción funciona en forma cooperativa para inducir la activación del promotor de ciclina D1 y el crecimiento del CM inducido por progestágenos [12].

La función crítica que desempeñan tanto Stat3 como MErbB-2 en la metástasis de CM ha sido reconocida en múltiples trabajos (revisado en [18, 20]). Es interesante puntualizar que nuestros estudios recientes revelaron que una nueva dirección de la interacción entre ErbB-2 y Stat3, la cual involucra al ErbB-2 nuclear, desempeña también una función primordial en la metástasis de CM [8]. En efecto, nosotros descu-

brimos que Stat3, activada río abajo de ErbB-2, se une a sus sitios GAS en el promotor del ErbB-2, lo cual induce un aumento en la transcripción de ErbB-2 en células de CM ErbB-2-positivas y con capacidad metastásica [8]. Nuestro estudio [8] también demostró que Stat3 coopta la función nuclear del ErbB-2 mediante el reclutamiento de ErbB-2 como su co-activador en los sitios GAS en el promotor de microRNA21 (miR-21), un miRNA cuya expresión está regulada por MErbB-2, y cuyos efectos proliferativos en CM son bien conocidos [21-29]. La nuestra fue la primera demostración de que el ErbB-2 nuclear regula un microRNA en células normales o malignas.

#### **Participación del ErbB-2 Nuclear en la respuesta a las terapias anti-MErbB-2 en cáncer de mama**

Nuestros hallazgos recientes identificaron la presencia, tanto basal como inducida por HRG, de un complejo transcripcional entre Stat3 y ErbB-2 en los sitios GAS del promotor de la ciclina D1 en múltiples líneas de CM ErbB-2-positivas. Encontramos este complejo en líneas de CM ErbB-2-positivas sensibles y resistentes al tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab, utilizado en la clínica [11]. La inhibición de la localización nuclear del ErbB-2, mediante la transfección del mutante hErbB-2 $\Delta$ NLS, bloqueó el crecimiento *in vitro*, tanto basal como estimulado por HRG, de células de CM ErbB-2-positivas sensibles y resistentes al trastuzumab. La proliferación de un modelo preclínico de CM ErbB-2-positivo y resistente al trastuzumab también fue inhibida mediante el bloqueo de la localización nuclear del ErbB-2 causada por la transferencia del hErbB-2 $\Delta$ NLS. Esta serie de resultados respaldan un modelo (Figura 2) en el que, en células que presentan mayores niveles de MErbB-2 que de ErbB-2 nuclear, la proliferación es impulsada por la función del ErbB-2 como activador de caminos

de señalización y por su función nuclear, ambas jerárquicamente iguales. La inhibición de las cascadas de señalización activadas por ErbB-2 mediante el uso de trastuzumab, o bien el bloqueo de las acciones nucleares de ErbB-2, mediante el uso del hErbB-2 $\Delta$ NLS, bloquearían por consiguiente la proliferación. Por el contrario, el rol de ErbB-2 nuclear en la proliferación es mayor que el de MErbB-2 en células de CM que presentan mayores niveles de ErbB-2 nuclear. De ello se desprende que sólo la inhibición de los efectos del ErbB-2 nuclear es capaz de inhibir la proliferación (Figura 2).

## CONCLUSIONES

Los resultados contundentes que hemos obtenido indican que una terapia

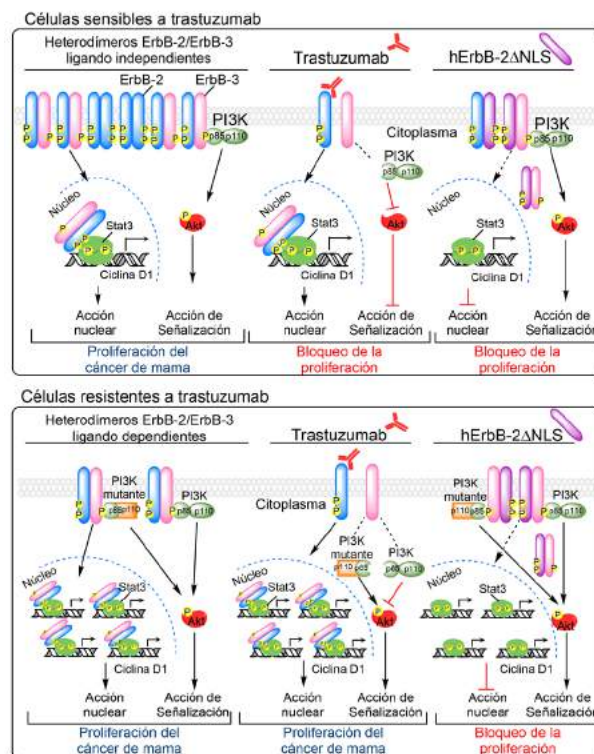
que tenga como blanco al ErbB-2 nuclear podría constituir un arma poderosa en la lucha contra el cáncer de mama ErbB-2 positivo.

## Fuentes de Financiamiento

PICT 2012-668 (PVE), PID 2012-066 (PVE), PICT 2015-1587 (PVE) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, e INC-2015 (PVE) del Instituto Nacional de Cáncer.

## Agradecimientos

Agradecemos a todos los integrantes del Laboratorio de Mecanismos Moleculares de Carcinogénesis, IBYME, CONICET por su colaboración en la realización de las investigaciones descritas en esta revisión



**Figura 2. Modelo del rol nuclear de ErbB-2 en la respuesta a trastuzumab.** Las células sensibles a trastuzumab muestran mayores niveles de MErbB-2 comparados con los de NErbB-2 y su proliferación es conducida por la acción de señalización (por ejemplo, PI3K/AKT) y nuclear (por ejemplo el complejo transcripcional Stat3/ErbB-2/ErbB-3 en la región promotora del gen de la ciclina D1) de ErbB-2, ambas jerárquicamente iguales. La inhibición tanto de la acción de señalización de ErbB-2 con trastuzumab como de la acción nuclear de ErbB-2 con el mutante hErbB-2 $\Delta$ NLS bloquean la proliferación. Las células resistentes a trastuzumab muestran altos niveles de NErbB-2, que de hecho pueden ser más altos que los de MErbB-2. El rol de NErbB-2 en la proliferación es jerárquicamente más importante que el de MErbB-2. Por lo tanto, la inhibición del efecto de NErbB-2, por transfección con el mutante hErbB-2 $\Delta$ NLS, bloquea el crecimiento del cáncer de mama incluso en presencia de activación de la vía de señalización de ErbB-2.

## REFERENCIAS

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707-712, 1989.
2. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 14:320-368, 2009.
3. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 52:261-288, 1998.
4. Wang SC, Lien HC, Xia W, Chen IF, Lo HW, Wang Z, Ali-Seyed M, Lee DF, Bartholomeusz G, Ouyang F, Giri DK, Hung MC. Binding at and transactivation of the COX-2 promoter by nuclear tyrosine kinase receptor ErbB-2. *Cancer Cell* 6:251-261, 2004.
5. Beguelin W, Diaz Flaque MC, Proietti CJ, Cayrol F, Rivas MA, Tkach M, Rosemblit C, Tocci JM, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Progesterone receptor induces ErbB-2 nuclear translocation to promote breast cancer growth via a novel transcriptional effect: ErbB-2 function as a coactivator of Stat3. *Mol. Cell Biol.* 30:5456-5472, 2010.
6. Li LY, Chen H, Hsieh YH, Wang YN, Chu HJ, Chen YH, Chen HY, Chien PJ, Ma HT, Tsai HC, Lai CC, Sher YP, Lien HC, Tsai CH, Hung MC. Nuclear ErbB2 enhances translation and cell growth by activating transcription of ribosomal RNA genes. *Cancer Res.* 71:4269-4279, 2011.
7. Li X, Kuang J, Shen Y, Majer MM, Nelson CC, Parsawar K, Heichman KA, Kuwada SK. The atypical histone macroH2A1.2 interacts with HER-2 protein in cancer cells. *J. Biol. Chem.* 287:23171-23183, 2012.
8. Venturutti L, Romero LV, Urtreger AJ, Chervo MF, Cordo Russo RI, Mercogliano MF, Inurrigarro G, Pereyra MG, Proietti CJ, Izzo F, Diaz Flaque MC, Sundblad V, Roa JC, Guzman P, Bal de Kier Joffe ED, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Stat3 regulates ErbB-2 expression and co-opts ErbB-2 nuclear function to induce miR-21 expression, PDCD4 downregulation and breast cancer metastasis. *Oncogene* 35:2208-22, 2016.
9. Tan M, Jing T, Lan KH, Neal CL, Li P, Lee S, Fang D, Nagata Y, Liu J, Arlinghaus R, Hung MC, Yu D. Phosphorylation on tyrosine-15 of p34(Cdc2) by ErbB2 inhibits p34(Cdc2) activation and is involved in resistance to taxol-induced apoptosis. *Mol. Cell* 9:993-1004, 2002.
10. Kim HP, Yoon YK, Kim JW, Han SW, Hur HS, Park J, Lee JH, Oh DY, Im SA, Bang YJ, Kim TY. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor, downregulates thymidylate synthase by inhibiting the nuclear translocation of EGFR and HER2. *PLoS. One.* 4:e5933, 2009.
11. Cordo Russo RI, Beguelin W, Diaz Flaque MC, Proietti C, Venturutti L, Galigniana NM, Tkach M, Guzman P, Roa JC, O'Brien N, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Targeting ErbB-2 nuclear localization and function inhibits breast cancer growth and overcomes trastuzumab resistance. *Oncogene* 34:3413-3428, 2015.
12. Diaz Flaque MC, Galigniana NM, Beguelin W, Vicario R, Proietti CJ, Russo RC, Rivas MA, Tkach M, Guzman P, Roa JC, Maronna E,

- Pineda V, Munoz S, Mercogliano MF, Charreau EH, Yankilevich P, Schillaci R, Elizalde PV. Progesterone receptor assembly of a transcriptional complex along with activator protein 1, signal transducer and activator of transcription 3 and ErbB-2 governs breast cancer growth and predicts response to endocrine therapy. *Breast Cancer Res.* 15:R118, 2013.
13. Diaz Flaque MC, Vicario R, Proietti CJ, Izzo F, Schillaci R, Elizalde PV. Progesterone drives breast cancer growth by inducing p21(CIP1) expression through the assembly of a transcriptional complex among Stat3, progesterone receptor and ErbB-2. *Steroids* 78:559-567, 2013.
  14. Balana ME, Lupu R, Labriola L, Charreau EH, Elizalde PV. Interactions between progestins and heregulin (HRG) signaling pathways: HRG acts as mediator of progestins proliferative effects in mouse mammary adenocarcinomas. *Oncogene* 18:6370-6379, 1999.
  15. Labriola L, Salatino M Proietti CJ, Pecci A, Coso OA, Kornbliht AR, Charreau EH, Elizalde PV. Heregulin induces transcriptional activation of the progesterone receptor by a mechanism that requires functional ErbB-2 and mitogen-activated protein kinase activation in breast cancer cells. *Mol. Cell Biol.* 23:1095-1111, 2003.
  16. Proietti C, Salatino M, Rosembliht C, Carnevale R, Pecci A, Kornbliht AR, Molinolo AA, Frahm I, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Progestins induce transcriptional activation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) via a Jak- and Src-dependent mechanism in breast cancer cells. *Mol. Cell Biol.* 25:4826-4840, 2005.
  17. Proietti CJ, Rosembliht C, Beguelin W, Rivas MA, Diaz Flaque MC, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Activation of Stat3 by heregulin/ErbB-2 through the co-option of progesterone receptor signaling drives breast cancer growth. *Mol. Cell Biol.* 29:1249-1265, 2009.
  18. Kamran MZ, Patil P, Gude RP. Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances. *Biomed. Res. Int.* 2013:421821, 2013.
  19. Giri DK, Ali-Seyed M, Li LY, Lee DF, Ling P, Bartholomeusz G, Wang SC, Hung MC. Endosomal transport of ErbB-2: mechanism for nuclear entry of the cell surface receptor. *Mol. Cell Biol.* 25:11005-11018, 2005.
  20. Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, Drebin J, Nagatomo I, Greene MI. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp. Mol. Pathol.* 87:1-11, 2009.
  21. Huang TH, Wu F, Loeb GB, Hsu R, Heidersbach A, Brincat A, Horiuchi D, Lebbink RJ, Mo YY, Goga A, McManus MT. Up-regulation of miR-21 by HER2/neu signaling promotes cell invasion. *J. Biol. Chem.* 284:18515-18524, 2009.
  22. Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, Bulyk ML, Struhl K. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Mol. Cell* 39:493-506, 2010.[3]
  23. Yang, C. H., Yue, J., Pfeffer, S. R., Handorf, C. R., Pfeffer, L. M. MicroRNA miR-21 regulates the metastatic behavior of B16 melanoma cells. *J. Biol. Chem.* 286:39172-39178, 2011.
  24. Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermuller J, Kretschmar AK, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Ullmann AK, Stadler PF, Horn F. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells

- involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 110:1330-1333, 2007.
25. Niu J, Shi Y, Tan G, Yang CH, Fan M, Pfeffer LM, Wu ZH. DNA damage induces NF-kappaB-dependent microRNA-21 up-regulation and promotes breast cancer cell invasion. *J. Biol. Chem.* 287:21783-21795, 2012.
  26. Han M, Liu M, Wang Y, Mo Z, Bi X, Liu Z, Fan Y, Chen X, Wu C. Re-expression of miR-21 contributes to migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell characteristics in MCF-7 cells. *Mol. Cell Biochem.* 363:427-436, 2012.
  27. Song B, Wang C, Liu J, Wang X, Lv L, Wei L, Xie L, Zheng Y, Song X. MicroRNA-21 regulates breast cancer invasion partly by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 3 expression. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 29:29, 2010.
  28. Marino AL, Evangelista AF, Vieira RA, Macedo T, Kerr LM, Abrahao-Machado LF, Longatto-Filho A, Silveira HC, Marques MM. MicroRNA expression as risk biomarker of breast cancer metastasis: a pilot retrospective case-cohort study. *BMC. Cancer* 14:739, 2014.
  29. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL, Zeng YX, Shao JY. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA.* 14:2348-2360, 2008.

## RESUMEN

Aproximadamente 15-20% de los cánceres de mama (CM) presentan sobre-expresión en la membrana citoplasmática

de ErbB-2 (MErbB-2), un miembro de la familia ErbBs de receptores con actividad de tirosina quinasa, o bien presentan amplificación del gen. Antes del desarrollo de terapias dirigidas contra el MErbB-2, este subtipo de CM, denominado ErbB-2-positivo, estaba asociado con un aumento en el potencial metastásico del tumor y un mal pronóstico. Estas terapias han aumentado significativamente la supervivencia global y el porcentaje de enfermos curados. Sin embargo, la resistencia a las terapias disponibles actualmente es todavía un importante problema en la clínica. Actuando por su mecanismo clásico, el MErbB-2 activa cascadas de señalización que transducen sus efectos en el cáncer de mama. La presencia del ErbB-2 en el núcleo fue descubierta hace más de veinte años. Evidencias experimentales proporcionadas por varios grupos de investigación, incluyendo el nuestro, revelaron una función no canónica del ErbB-2 en el núcleo celular donde actúa como un regulador de transcripción. Nuestros hallazgos demostraron que el ErbB-2 nuclear estimula el crecimiento del CM, el desarrollo de metástasis y la resistencia a las terapias utilizadas actualmente.

**Palabras clave:** ErbB-2 nuclear, cáncer de mama, metástasis, terapias

## SUMMARY

*Membrane overexpression of ErbB-2 (MErbB-2), a member of the ErbBs family of receptor tyrosine kinases, or ErbB-2 gene amplification, occurs in 15-20% of breast cancers (BC). Until the development of MErbB-2-targeted therapies, this BC subtype, called ErbB-2-positive, was associated with increased metastatic potential and poor prognosis. Although the overall survival and cure rates have improved significantly with such therapies, resistance to available drugs is still a major clinical issue. In its classical mechanism, MErbB-2 activates downstream signal-*



*ling cascades, which transduce its effects in BC. The fact that ErbB-2 is also present at the nucleus of BC cells was discovered over twenty years ago. Also, compelling evidence revealed a non-canonical function of nuclear ErbB-2 as a transcriptional regulator. Since deeper understanding of nuclear ErbB-2 actions would be critical to disclose its role as a biomarker and a target of therapy in BC, we will here review its function in BC, focusing on its role in growth, metastatic spreading, and response to currently available MErbB-2 positive BC therapies.*