

文章编号 1006-8147(2015)03-0269-03

综述

## SHP2 在肿瘤中的研究进展

张洁,张 飞 综述,牛瑞芳 审校

(天津医科大学肿瘤医院公共实验室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060)

关键词 SHP2;肿瘤;促癌基因

中图分类号 R730.231

文献标志码 A

含 Src 同源区 2 蛋白质酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 是由 PTPN11 基因编码的一种非受体型蛋白质酪氨酸磷酸酶, SHP2 被证明与多种疾病相关,如 Noonan 综合征(NS),儿童白血病等。NS 和 LEOPARD 综合征(LS)是 PTPN11 基因突变最常见的疾病,病人伴随多形性发育障碍,在 LS 中,SH2 的酪氨酸磷酸酶催化活性失活,而在 NS 中催化活性激活。目前发现两个突变体 tyr279cys 和 thr468met85 普遍存在于 LS 患者中,其中 t468m 突变已经被应用来构建 LS 动物模型。由于 SHP2 的异常激活,其在癌症中的作用逐渐被发现。大多数的研究发现,SH2 是一个促癌基因,其在肿瘤的增殖、侵袭、转移以及凋亡等方面都发挥了重要的作用,本文即对 SHP2 在癌症中的研究进展予以综述。

### 1 SHP2 概述

SHP2 有一个位于 C 端的蛋白磷酸酶催化结构域和 N 端的两个 SH2 结构域。N-SH2 被认为是一个构象开关,在未受刺激的情况下处于关闭构象,SH2 的 PTP 活性受到抑制,在一定的刺激下其与磷酸化蛋白结合并激活酶活性,而 C-SH2 提供结合能量和特异性,但是并无直接激活的功能。另外,SH2 还有两个重要的酪氨酸磷酸化位点,Y542 和 Y580,在外源性刺激下,包括一些细胞因子和生长因子,这两个位点的酪氨酸残基被磷酸化从而激活 SHP2,这两个位点的磷酸化能够解除 SHP2 的磷酸酶活性在构象上的抑制。早期研究证明了在 PDGF 的刺激下能使 SHP2 被磷酸化。实验和临床数据均证实,SH2 在大多数癌症中起到了促进作用,作为第一个被发现的促进癌症发展的酪氨酸磷酸酶,其在癌症领域得到了极大地关注,它的磷酸酶活性在细胞内信号调控中起到了重要作用。

SHP2 被认为与癌症密切相关,人们相继在各种癌症中发现 SHP2 发挥重要的作用。由于在肿瘤中 SHP2 的多种功能,各种针对 SHP2 的抑制剂为治疗带来了希望,SH2 可能成为新的药物靶点。比如隐丹参酮被报道可能被用来治疗 PTPN11 基因相关恶性疾病,SH2-E76K 突变(SHP2 酶活性激活突变)的小鼠对该药敏感<sup>[1]</sup>。II-B08 能够有效抑制 SHP2<sup>[2]</sup>。

计算机辅助药物设计也被用来寻找 SHP2 抑制剂<sup>[3]</sup>,抑制剂发挥了部分作用,但是这为治疗癌症提供了可能。在早期研究中,SH2 被证明在乳腺癌细胞中存在高表达现象并促进乳腺癌的转移<sup>[4]</sup>,大量数据相继揭示了 SHP2 在乳腺癌中的分子调控机制,甚至有人筛选出“SH2 标志”基因,这些基因在那些转移能力较强预后较差的人类乳腺癌中被激活,为 SHP2 靶向治疗乳腺癌提供了理论基础<sup>[5]</sup>。SH2 能够与 Grb2/Gab1 相互作用<sup>[6]</sup>,参与调节 Stat1<sup>[7]</sup>,促进乳腺癌标志物 Her2 信号转导<sup>[8]</sup>等,从而多方面参与并调节癌症的进展。人们发现 SHP2 在胃癌<sup>[9]</sup>和肺癌<sup>[10]</sup>发生发展中起到了重要作用,在口腔鳞癌<sup>[11]</sup>、喉癌<sup>[12]</sup>、宫颈癌<sup>[13]</sup>中也相继发现 SHP2 的作用。受体酪氨酸激酶(RTK)激活了一系列的信号通路并影响了肿瘤的发展。SH2 是一种磷酸酶,RTK 信号自然成为主要的研究对象。早期的研究显示,SH2 是激活 Ras-Erk 信号通路上的一个关键因子,被认为是 Erk 活性的正向调控因子。目前,SH2 在信号通路上的研究也根据其结构和功能主要集中在 Erk 通路上。

SHP2 作为一种致癌基因在癌症中的研究得到迅速发展。但是,有研究者证明 SHP2 在肝癌中是一种抑制因子<sup>[14]</sup>。与其相似的是,有数据显示,在软骨组织中,SH2 也是一种抑制因子<sup>[15]</sup>,这预示 SHP2 可能存在组织特异性,其多种功能有待揭示。

### 2 SHP2 在肿瘤中的研究进展

2.1 SHP2 与肿瘤的侵袭和转移 SHP2 在乳腺癌中高表达并介导上皮间质转化(EMT)<sup>[14]</sup>,降表达 SHP2 减弱了癌细胞在小鼠体内的生长和转移能力<sup>[5]</sup>。而 Her2 是乳腺癌的重要标志物之一,其靶向药物已经应用于临床,研究表明 SHP2 在乳腺癌中的高表达能够促进 Her2 的表达以及淋巴转移<sup>[16]</sup>。研究发现,SH2 在三阴性乳腺癌中通过激活 SRC 家族激酶以及下游靶点从而影响了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[17]</sup>。另外,在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 中,SH2 通过对黏着斑激酶(FAK)的 397 位酪氨酸脱磷酸化作用来调节 FAK 的活性从而调控板状伪足的保持和细胞极性来促进细胞的迁移<sup>[18]</sup>。除了乳腺癌,在其他癌症中,如口腔鳞癌(OSCC),SH2 高表达能增加体内的淋巴结转移,降表达则能抑制细胞的生存能力和侵袭能力<sup>[11]</sup>,在口腔癌中通过 SHP2-ERK1/2-Snail/Twist 信号通路促进癌细胞的侵袭和转

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81372844);天津医科大学科研基金(2009ky21);教育部博士点基金(20131202110002)

作者简介 张洁(1989-),女,硕士在读,研究方向:生物化学与分子生物学;通信作者:牛瑞芳,E-mail:niurui.fang@tjmuch.com。

移<sup>[19]</sup>。临床数据表明在非小细胞肺癌中,SHP2的表达与淋巴结转移密切相关,其可能通过血管再生和淋巴系统促进侵袭和转移<sup>[20-21]</sup>。在肺癌细胞 A549 中,SHP2 参与调控了 TGF  $\beta$ 1 介导的 EMT 现象<sup>[22]</sup>。胃癌中,SHP2 的表达也与淋巴结转移相关<sup>[23]</sup>。

有研究证实 SHP2 与癌细胞的侵袭转移以及淋巴结转移密切相关。有报道称 SHP2 的 Y580 与 Src 家族成员 Fyn 相结合,从而调控了依赖于整联蛋白  $\alpha 6 \beta 4$  的癌转移<sup>[24]</sup>。SHP2 的降表达在 Src 转化的纤维细胞中抑制了一种板状伪足形成所需要的支架蛋白 Tks5,从而增加板状伪足的形成<sup>[25]</sup>。SHP2 主要通过调控相关蛋白的活性来调节细胞的转移能力,对癌细胞侵袭转移能力的影响主要是通过 Src 家族调控来影响下游靶点。

**2.2 SHP2 与凋亡** 最早,在癌症研究中,SHP2 在凋亡方面的作用是在多发性骨髓瘤细胞中发现,Chauhan 等证明 SHP2 的激活抑制了 RAFTK (与黏附相关的酪氨酸激酶,也叫 Pyk2) 的活性从而参与了 IL6 阻断地塞米松所诱导的凋亡这个过程。另外,在 SHP2 相关白血病中抑制 SHP2 的表达能够诱导凋亡并且能够抑制白血病细胞的生长,还能通过调节凋亡相关蛋白的表达而抑制 OSCC 的凋亡<sup>[11]</sup>。目前,已经有许多 SHP2 调控凋亡的机制被揭示<sup>[26]</sup>。正如之前所描述,SHP2 主要参与了 Erk 信号通路,研究证明 SHP2 通过激活 Erk 活性抑制肝细胞的凋亡。SHP2-E76K 是 PTPN11 在白血病及实体瘤中最常见的激活突变,SHP2-E76K 能够激活 Erk1/Erk2 (Erk1/2) 和 Src,能有效抑制 Bcl-2 家族蛋白调控的凋亡途径。SHP2-D61Y 或者 SHP2-E76K 在造血干细胞中的表达也被证明能够抑制基于 Annexin-V 引起的凋亡。

但是,E76K 突变体在小鼠胚胎纤维组织中却显著地增强凋亡<sup>[27]</sup>。这样矛盾的现象同样出现在了癌症中。大多数的研究发现,SHP2 被认为是抑制凋亡的,比如 IL6 的表达和 STAT3 的磷酸化以及 SHP2 的抑制保护了槟榔碱处理肝癌细胞 HA22T/VGH 后引起失巢凋亡,该过程中 caspase-3 的活性也随之增加<sup>[28]</sup>。然而,有研究表明,SHP2 的降表达能够抑制索拉非尼诱导的 STAT3-Tyr705 的去磷酸化,从而抑制胆管型肝癌细胞的凋亡,这与 Feng 团队证明的 SHP2 在肝癌中是抑制因子的观点相符<sup>[14]</sup>。这种冲突现象在骨肉瘤细胞中同样被提出,降表达 SHP2 增强了细胞的生存能力并促进 Rb/E2F 相关的凋亡<sup>[29]</sup>。另外,有报道称肿瘤坏死因子诱导的干细胞凋亡随着 SHP2 的敲除而被抑制,这或许支持了以上的观点。

**2.3 其他** 研究证明 SHP2 能够促进细胞的增殖<sup>[30]</sup>,在乳腺癌细胞和神经胶质瘤细胞等中,SHP2 通过多条信号通路参与调控细胞的增殖<sup>[31-32]</sup>。细胞的增殖与细胞周期关系密切,人们将注意力转移到 SHP2 对细胞周期的影响上。Yang 等<sup>[33]</sup>证明 SHP2 的激活突变体能够促进造血祖细胞的细胞周期进展。在 Hela 细胞中,SHP2 的降表达阻断了细胞周期<sup>[34]</sup>。有报道称,Kit/Shp2/Ras/Mek/Erk1/2 通路控制着细胞的生存,Kit/Stat5 与 Kit/PI3K/Akt 调节加速细胞周期 G1/S 过渡期<sup>[35]</sup>。有报道称,SHP2 在 NPC 细胞系中控制细胞周期<sup>[36]</sup>。另外,EGFR 抑制剂治疗非小细胞肺癌产生耐药,研究发现,SHP2 抑制剂

II-B08 能够有效抑制 Erk 活性,与 EGFR 抑制剂联合使用对非小细胞肺癌具有更大的抑制<sup>[37]</sup>。SHP2 还参与调控 INF- $\gamma$  的耐药<sup>[38]</sup>。

目前,对 SHP2 的 DNA 修复功能研究的不是很多。最早的研究显示,PTPN11(SHP2)参与了 p53 通路的 DNA 修复。SHP2 与 DNA 损伤 45G(GADD45G)有关,DNA 损伤 45G 在大多数癌症中表达下调,在肝癌细胞 HCC 中异位表达 GADD45G 抑制了肿瘤的生长,而 SHP2 的降表达阻断了 GADD45G 诱导的细胞衰老。在 HCC 临床样本中发现 GADD45G 的表达与 STAT3 的磷酸化水平和疾病进展相关<sup>[39]</sup>,这与之前提到的 SHP2 与 Stat3 的关系一致。

### 3 展望

肿瘤是人类面临的巨大难题,SHP2 蛋白在癌症中发挥了重要的作用,虽然 SHP2 的研究已经有了巨大进展,但是距离真正揭开它在细胞内的机制还需要很多的工作。由于 SHP2 在肿瘤中的广泛作用,随着 SHP2 抑制剂的研究和发现,SHP2 可能成为癌症治疗的新靶点,SHP2 的抑制剂更可能成为联合治疗的新药。尽管有大量的数据证明,SHP2 参与了不同的信号转导通路,在不同癌症中发挥了不同作用,且有时扮演了完全相反的角色,许多相互矛盾的地方还需要解释。目前 SHP2 的活性在肿瘤中的作用仍然是研究的热点,其磷酸酶活性及其磷酸化水平的作用还有待进一步地探究。

### 参考文献:

- [1] Liu W, Yu B, Xu G, et al. Identification of cryptotanshinone as an inhibitor of oncogenic protein tyrosine phosphatase SHP2 (PTPN11) [J]. J Med Chem, 2013,56(18):7212
- [2] Duan Y Q, Ma Y, Wang X J, et al. Design potential selective inhibitors for treating Cancer by targeting the Src homology 2 (SH2) domain -containing phosphatase 2 (Shp2) with core hopping approach[J]. Protein Pept Lett, 2014,21(6):556
- [3] Yu B, Liu W, Yu W M, et al. Targeting protein tyrosine phosphatase SHP2 for the treatment of PTPN11-Associated malignancies[J]. Mol Cancer Ther, 2013,12(9):1738
- [4] Zhou X D, Agazie Y M. Inhibition of SHP2 leads to mesenchymal to epithelial transition in breast cancer cells [J]. Cell Death Differ, 2008,15(6):988
- [5] Aceto N, Sausgruber N, Brinkhaus H, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 promotes breast Cancer progression and maintains tumor-initiating cells via activation of key transcription factors and a positive feedback signaling loop[J]. Nat Med, 2012,18(4):529
- [6] Zhang X, Lavoie G, Fort L, et al. Gab2 phosphorylation by RSK inhibits Shp2 recruitment and cell motility[J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(8):1657
- [7] Mariotto S, Ciampa A R, de Prati A C, et al. Aqueous extract of Arbutus unedo inhibits STAT1 activation in human breast Cancer cell line MDA -MB -231 and human fibroblasts through SHP2 activation[J]. Med Chem, 2008,4(3):219
- [8] Zhou X D, Agazie Y M. Molecular mechanism for SHP2 in promoting HER2-induced signaling and transformation[J]. J Biol Chem, 2009, 284(18):12226
- [9] Lee I O, Kim J H, Choi Y J, et al. Helicobacter pylori CagA phosphorylation status determines the gp130-activated SHP2/ERK

- and JAK/STAT signal transduction pathways in gastric epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2010,285(21):16042
- [10] Lazzara M J, Lane K, Chan R, et al. Impaired SHP2-mediated extracellular signal-regulated kinase activation contributes to gefitinib sensitivity of lung cancer cells with epidermal growth factor receptor-activating mutations[J]. *Cancer Res*, 2010,70(9):3843
- [11] Xie H, Huang S, Li W, et al. Upregulation of Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2 (Shp2) expression in oral cancer and knockdown of Shp2 expression inhibit tumor cell viability and invasion in vitro[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014, 117(2):234
- [12] Gu J, Han T, Ma R H, et al. SHP2 promotes laryngeal Cancer growth through the Ras/Raf/Mek/Erk pathway and serves as a prognostic indicator for laryngeal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014,44(2):481
- [13] Meng F, Zhao X, Zhang S. Expression and significance of SHP-2 in human papillomavirus infected cervical cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012,32(2):247
- [14] Bard-Chapeau E A, Li S, Ding J, et al. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5):629
- [15] Yang W, Wang J, Moore D C, et al. Ptpn11 deletion in a novel progenitor causes metachondromatosis by inducing hedgehog signalling[J]. *Nature*, 2013,499(7459):491
- [16] Zhou X, Coad J, Ducatman B, et al. SHP2 is up-regulated in breast cancer cells and in infiltrating ductal carcinoma of the breast, implying its involvement in breast oncogenesis[J]. *Histopathology*, 2008,53(4):389
- [17] Sausgruber N, Coissieux M M, Britschgi A, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 increases cell motility in triple-negative breast cancer through the activation of SRC-family kinases[J]. *Oncogene*, 2014, [Epub ahead of print]
- [18] Hartman Z R, Schaller M D, Agazie Y M. The tyrosine phosphatase SHP2 regulates focal adhesion kinase to promote EGF-induced lamellipodia persistence and cell migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(6):651
- [19] Wang H C, Chiang W F, Huang H H, et al. Src-homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2 promotes oral cancer invasion and metastasis[J]. *BMC Cancer*, 2014,14:442
- [20] Tang C, Luo D, Yang H, et al. Expression of SHP2 and related markers in non-small cell lung cancer: a tissue microarray study of 80 cases[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013,21(5):386
- [21] Tang C, Zhou X, Yang H, et al. Expression and its clinical significance of SHP2 in non-small cell lung cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2010,13(2):98
- [22] Li S, Wang L, Zhao Q, et al. SHP2 positively regulates TGFbeta1-induced epithelial-mesenchymal transition modulated by its novel interacting protein hook1[J]. *J Biol Chem*, 2014,289(49):34152
- [23] Dong S, Li F Q, Zhang Q, et al. Expression and clinical significance of SHP2 in gastric cancer[J]. *J Int Med Res*, 2012,40(6):2083
- [24] Yang X Q, Dutta U, Shaw L M. SHP2 mediates the localized activation of Fyn downstream of the alpha 6 beta 4 integrin to promote carcinoma invasion[J]. *Mol Cell Biol*, 2010,30(22):5306
- [25] Pan Y R, Cho K H, Lee H H, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP2 suppresses podosome rosette formation in Src-transformed fibroblasts[J]. *J Cell Sci*, 2013,126(Pt 2):657
- [26] Nabinger S C, Chan R J. Shp2 function in hematopoietic stem cell biology and leukemogenesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012,19(4):273
- [27] Zheng H, Li S H, Hsu P, et al. Induction of a tumor-associated activating mutation in protein tyrosine phosphatase Ptpn11 (Shp2) enhances mitochondrial metabolism, leading to oxidative stress and senescence[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(36):25727
- [28] Cheng H L, Su S J, Huang L W, et al. Arecoline induces HA22T/VGH hepatoma cells to undergo anoikis - involvement of STAT3 and RhoA activation[J]. *Mol Cancer*, 2010,9:126
- [29] Morales L D, Casillas Pavón E A, Shin J W, et al. Protein tyrosine phosphatases PTP-1B, SHP-2, and PTEN facilitate Rb/E2F-associated apoptotic signaling[J]. *PLoS One*, 2014,9(5):e97104
- [30] Li L, Modi H, McDonald T, et al. A critical role for SHP2 in STAT5 activation and growth factor-mediated proliferation, survival, and differentiation of human CD34(+) cells[J]. *Blood*, 2011,118(6):1504
- [31] Furcht C M, Buonato J M, Skuli N, et al. Multivariate signaling regulation by SHP2 differentially controls proliferation and therapeutic response in glioma cells[J]. *J Cell Sci*, 2014,127(Pt 16):3555
- [32] Hu Z, Fang H, Wang X, et al. Overexpression of SHP2 tyrosine phosphatase promotes the tumorigenesis of breast carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2014,32(1):205
- [33] Yang Z, Li Y, Yin F, et al. Activating PTPN11 mutants promote hematopoietic progenitor cell-cycle progression and survival[J]. *Exp Hematol*, 2008,36(10):1285
- [34] Tsang Y H, Han X, Man W Y, et al. Novel functions of the phosphatase SHP2 in the DNA replication and damage checkpoints [J]. *PLoS One*, 2012,7(11):e49943
- [35] Buet D, Gallais I, Lauret E, et al. Cotargeting signaling pathways driving survival and cell cycle circumvents resistance to Kit inhibitors in leukemia[J]. *Blood*, 2012,119(18):4228
- [36] Peng G, Cao R B, Li Y H, et al. Alterations of cell cycle control proteins SHP1/2, p16, CDK4 and cyclin D1 in radioresistant nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014,10(4):1709
- [37] Xu J, Zeng L F, Shen W, et al. Targeting SHP2 for EGFR inhibitor resistant non-small cell lung carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(4):586
- [38] Wang Y C, Chen C L, Sheu B S, et al. Helicobacter pylori infection activates Src homology-2 domain-containing phosphatase 2 to suppress IFN-gamma signaling[J]. *J Immunol*, 2014,193(8):4149
- [39] Zhang L, Yang Z, Ma A, et al. Growth arrest and DNA damage 45G down-regulation contributes to Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 activation and cellular senescence evasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014,59(1):178