

SHP2与乳腺癌侵袭转移相关性的研究进展*

陈 钦 郑 瑛 张 斌 综述 曹旭晨 审校

摘要 含Src同源区2蛋白质酪氨酸磷酸酶(Src homology 2 domain containing protein tyrosine phosphatases, SHP2)是一种跨膜型蛋白酪氨酸磷酸酶,通过调节细胞内蛋白质的酪氨酸磷酸化水平,在细胞信号转导通路及控制细胞活性中发挥重要的作用。其活化状态与乳腺癌发生发展过程中的Ras/ERK,PI3K/Akt/mTOR等信号通路、激素水平、侵袭转移、肿瘤干细胞的生物学行为等密切相关。SHP2基因的敲除或抑制SHP2蛋白表达,可不同程度阻断与乳腺癌侵袭、转移相关的信号通路,从而抑制肿瘤生长,甚至不可逆地使肿瘤丧失重新获得干细胞特性的能力。因此,SHP2很可能为抗肿瘤药物的研发提供一个新的靶点。本文就SHP2与乳腺癌侵袭转移的相关研究进展进行综述。

关键词 SHP2 信号通路 乳腺癌 转移

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131850

Role of SHP2 in invasion and metastasis of breast cancer

Qin CHEN, Ying ZHENG, Bin ZHANG, Xuchen CAO

Correspondence to: Xuchen CAO; E-mail: cxc@medmail.com.cn

The First Department of Breast Surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of the Ministry of Education, Tianjin 300060, China.

This work was supported by the funds of the Key Research Project from the Municipal Natural Science Foundation of Tianjin (No. 11JCZDJC28000).

Abstract Src homology 2 domain-containing phosphatase (SHP2), which is encoded by proto-oncogene PTPN11, is one of the transmembrane protein-tyrosine phosphatases. SHP2 has an important function in signal transduction pathways and activities of cells through the regulation of tyrosine phosphorylation level of intracellular proteins. The status of SHP2 activation is closely connected with the regulation of hormone levels, state of invasion and metastasis of tumor, development and progression of tumor stem cells of breast cancer, as well as signal pathways including Ras/ERK and PI3K/Akt/mTOR. Gene knockout or gene silencing expression helps inhibit tumor growth, irreversibly hindering the ability of the tumor to regain stem cells and disturb the signal pathways of the invasion and metastasis of breast cancer. Recent studies have shown that SHP2 may help in bringing anticancer drugs to a higher level. This article concentrates on the research progress in relationship of SHP2 with invasion and metastasis of breast cancer.

Keywords: SHP2, signaling pathway, breast carcinoma, metastasis

细胞的生物学活动中,蛋白质磷酸化与去磷酸化在信号转导机制中发挥着重要作用。其中,酪氨酸磷酸化由蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)和蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)共同控制,维持正常水平。磷酸化水平异常与多种疾病包括肿瘤的发生发展密切相关。SHP2是第1个被确定具有磷酸酶活性的促肿瘤蛋白,由PTPN11基因编码,属于非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶家庭中的一员,是一种含有SH2结构域的酪

氨酸蛋白磷酸酶。

2007年首次发现,PTPN11作为一种原癌基因,其突变引起的异常激活过程与白血病的发生相关^[1]。Tartaglia等^[2]在对努南综合征的研究过程中也发现约50%患者伴PTPN11错义突变。SHP2通过调节多条信号转导通路,参与细胞的存活、迁移、黏附、细胞骨架形成等。随着对SHP2研究的深入,研究者们发现其在肺癌、肝癌、结肠癌和乳腺癌等多种实体瘤的发生发展中起着重要作用^[3-6],而SHP2在乳腺癌细胞生

作者单位:天津医科大学肿瘤医院乳腺一科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,乳腺癌防治教育部重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市自然科学基金项目(编号:11JCZDJC28000)资助

通信作者:曹旭晨 cxc@medmail.com.cn

生物学行为中的作用及相关信号通路的分子机制也逐渐明确,为临床上以 SHP2 基因为靶点的肿瘤患者的治疗提供了理论基础。

1 SHP2与乳腺癌侵袭转移相关的信号通路的关系

1.1 Ras/ERK 通路

Ras/ERK 通路在乳腺癌的发生发展中起着重要的作用,最新研究认为 SHP2 是激活该通路的关键信号转导分子之一^[7]。在 PDGF、EGF 等因子刺激作用下,PTP 自身磷酸化后激活 Ras 通路,同时磷酸化 SHP2,磷酸化的 SHP2 使 Ras/ERK 通路中的抑制蛋白如 SHPS-1 (SHP substrate-1)、软脂酰化磷蛋白 Sprouty 去磷酸化并失活,从而解除 Ras/ERK 通路的抑制状态^[8-9]。Bertotti 等^[10]发现,SH2P 可通过活化 Src 家族激酶(Src family kinases, SFKs)从而持续激活 Ras/ERK 通路。De Rocca Serra-Nédélec 等^[11]通过小鼠模型实验发现,沉默 SHP2 蛋白可以显著抑制 ERK 的活化,而 SHP2 的异常激活均可过度活化 ERK1/2。生长因子受体结合蛋白 2 的相关结合蛋白(Grb2 associated binder protein, Gab2)是一类在细胞内广泛表达的支架蛋白,在 Gab2 因子刺激下,SH2P 直接与 Gab2 分子结合,共同作用于 ERK 通路,参与调控乳腺癌细胞生长、迁移与黏附^[3,12]。这些均提示 SHP2 与 Ras/ERK 通路密切相关。

1.2 PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 为细胞内重要信号转导通路之一,将信号从膜外转导至细胞核,调控下游因子如凋亡相关蛋白、细胞周期调节蛋白的活化过程,从而在细胞内发挥抑制凋亡、促进增殖和侵袭转移等关键作用^[13]。最新的研究认为 70% 乳腺癌患者中该通路被高度激活,通过调节通路中相关分子的横向和反馈调节环,启动乳腺癌相关因子的活化过程,影响激素受体功能,促进乳腺癌细胞增殖、血管形成、上皮间质转化等,而针对通路中相关激酶的抑制剂可以有效逆转以上过程^[14-15]。Brummer 等^[16]在乳腺癌相关研究中证实,SH2P 通过与 Gab2 结合,参与 PI3K/Akt 途径使人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达,促进癌细胞凋亡抑制、上皮间质转化等恶性生物学行为进展。值得注意的是,EGFR 诱导的 PI3K/Akt 通路中,不同细胞系的研究出现了截然相反的结论。Kapoor 等^[17]在胶质瘤细胞的研究中指出,SH2P 是促进 EGFR 诱导的 PI3K/Akt 转导通路的关键因素;而在幼年型粒-单核细胞白血病的研究中发现,突变的 SH2P 通过 Ras 或非 Ras 依赖途径反而可以提高 PI3K 活性^[18]。因此,在乳腺癌细胞系中 SH2P 在 PI3K/Akt/mTOR 通

路中的具体作用仍需进一步探讨。

1.3 其他通路中的作用

有报道,SH2P 通过调控与乳腺癌相关的 JAK-STAT3^[19]、BCR/ABL^[16]等信号转导通路,发挥不同的生物学功能,其表达的正常与否直接影响众多信号转导通路的活化状态。在这些信号通路中,SH2P 既可以是正性调控因子,也可以是负性调控因子。近年来,SH2P 蛋白不依赖酪氨酸磷酸酶活性而发挥功能的特点也受到人们关注。总之,SH2P 蛋白的作用机制仍有许多未解之处,其介导的信号转导通路仍需在进一步的研究中逐步阐明。

2 SHP2与乳腺癌的侵袭转移

2.1 SHP2与乳腺癌细胞侵袭转移的相关性

Zhou 等^[6]检测乳腺癌细胞中 SH2P 蛋白的表达情况,首次发现 SH2P 在浸润性导管癌高表达,并与乳腺癌的淋巴结转移、HER-2 过表达、激素受体核聚积和组织分级呈正相关。野生型 SH2P 可降低 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,破坏细胞间及细胞与基质间的黏附性,为细胞移动提供有利条件;而抑制 SH2P 蛋白表达后,E-cadherin 升高,ERK 与 Akt 通路活性显著下降,逆转乳腺癌细胞上皮间质转化过程。Hartman 等^[20]通过研究 MDA-MB-231、MDA-MB-468 和其他三阴性乳腺癌细胞系,发现细胞骨架分子黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)在细胞迁移过程中处于去磷酸化和磷酸化的动态循环中。在 EGF 诱导下,SH2P 通过去磷酸化 FAK 的 pTyr397 来抑制其动态循环过程,从而维持细胞板状伪足和细胞极性,促进成纤维细胞的移动,增加细胞侵袭能力。Aceto 等^[21]在体内外研究中也证实了以上观点,SH2P 基因缺失不仅能够抑制乳腺癌细胞的增殖活性,也可降低其侵袭能力和细胞极性。Patsialou 等^[22]利用 RT-PCR 检测不同乳腺癌细胞系基因表达,研究发现侵袭性较高的 MDA-MB-231 细胞中 PTPN11 的 mRNA 表达量明显高于其他细胞系。

乳腺癌是激素依赖型肿瘤,雌激素、泌乳素(prolactin, PRL)等性激素不仅在乳腺发育、增生等生理过程起重要作用,也参与乳腺癌癌变的各病理阶段。在雌激素的细胞质信号调控机制中,SH2P 在雌激素的刺激下表达上升,促进 E2/IGF-IR/SH2P/Akt 通路,同时 SH2P 也可反作用于雌激素,促进细胞生长和基因调控。雌激素与 SH2P 的相互作用扰乱了雌激素对乳腺组织的正常调节,促进乳腺癌的发生发展。Furth 等^[23]研究发现,SH2P 可能在 IGF、EGF、雌激素和 PRL 等生长因子共同作用下参与 JAK1/STAT5 信号通路及胞核信号转导,进而影响细胞分化

和增殖,并改变PRL受体下游泌乳蛋白基因的活性;另外,PRL能促进SHP2与信号转导和转录激活因子5a(signal transducer and activator of transcription 5a, STAT5a)形成复合物,增强STAT5a与DNA结合能力,促进乳腺癌细胞侵袭转移。

Zhou等^[6]研究发现SHP2蛋白与HER-2表达呈正相关,SHP2能够使HER-2上一个自体磷酸化位点pTyr去磷酸化,进而激活下游信号通路。该位点同时是Ras-GAP SH2结构域的停靠位点,因此可以提高Ras-GTP的作用强度和持续时间,从而过度活化HER-2通路使细胞发生恶性转化。

因此,针对ER阳性或HER-2过表达的乳腺癌患者,SHP2活性抑制剂作为一种潜在的药理学靶分子,有可能在临床上发挥类似曲妥珠单抗的靶向治疗作用,从而提高患者的预后。

2.2 SHP2与乳腺肿瘤干细胞

“肿瘤干细胞”假说^[24]提出,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一群具有自我复制和向多种细胞分化能力的细胞,在多种实体肿瘤如乳腺癌、肝癌中都存在少数该类细胞亚群,影响恶性肿瘤的形成。肿瘤启动细胞(tumor initiating cell, TICs)则被定义为肿瘤细胞中一小部分亚群,能够自我复制和形成分化,当该类细胞移植到小鼠身上时可种植出肿瘤。Aceto等^[21]在体内外实验中对不同乳腺癌细胞系研究发现,在HER-2表达量不同水平的乳腺癌细胞系、三阴性乳腺癌细胞系和HER-2过表达的正常乳腺上皮细胞系中,沉默SHP2能够明显降低细胞的侵袭能力,阻断小鼠的移植肿瘤的生长;敲除SHP2基因能降低TICs自我更新能力和CSCs细胞数量,并改变CSCs表型;存在SHP2基因缺陷的肿瘤细胞,其自身增殖与形成新肿瘤的能力均明显降低。这些均表明SHP2基因对乳腺癌CSCs和TICs细胞维持稳定和增殖具有一定促进作用。

Feng^[25]认为,SHP2通过ERK和STAT3通路双向调节胚胎干细胞的自我更新和分化能力。Aceto等^[21]的实验结果表明,SHP2能够激活CSCs相关的转录因子,如E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding homeobox, ZEB1)和c-myc癌基因,从而抑制let-7 miRNA,促进let-7下游蛋白Ras的表达升高;let-7 miRNA也可作用于SHP2的上游蛋白,调节SHP2表达,增强TICs播散和增殖能力。有趣的是,Bracken等^[26]认为,SHP2通过与miRNA-200和ZEB1蛋白相互作用,形成一个双重负性调节环,抑制细胞发生上皮间质转化,同时降低CSCs表型的肿瘤细胞比例。SHP2在乳腺CSCs中的作用仍存在较大争议,有待进

一步研究。

CSCs的一个主要生物学特征是其表型可塑性,研究者提出肿瘤细胞在特定环境下有获得干细胞表型的能力^[24,27]。对于该观点Aceto等^[21]进行了严谨的论证,并在研究中发现敲除SHP2基因后,肿瘤生长和肿瘤启动特性受抑制的同时,肿瘤细胞也不可逆地丧失了重新获得干细胞特性的能力。该观点如果成立将可能产生针对CSCs靶向治疗的双重临床效应:不仅降低了肿瘤细胞的生长增殖,在肿瘤的侵袭转移中也起到一定抑制作用。SHP2作为TICs/CSCs正反馈调节因子的这种特性,提供了作为肿瘤治疗靶点的可能。目前针对SHP2的小分子抑制剂如PHPS1和#220-324等已经应用于临床前期研究^[21,28]。

3 展望

综上所述,SHP2蛋白在介导乳腺癌侵袭转移的发生发展中起到关键作用。近年来,随着分子生物学的发展,有关SHP2的理论及临床应用价值的研究取得了显著进展。在乳腺癌研究领域,SHP2异常表达的原因,与激素受体、侵袭转移和肿瘤干细胞等相互关系及具体通路的关系仍未完全阐明。随着科学研究的不断深入,相信这些问题会逐渐得以解决。对SHP2抗癌药理学靶点的研发,将为乳腺癌患者的临床治疗带来质的飞跃。

参考文献

- Chan RJ, Feng GS. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase[J]. *Blood*, 2007, 109(3):862-867.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(4):465-468.
- Furcht CM, Muñoz Rojas AR, Nihalani D, et al. Diminished functional role and altered localization of SHP2 in non-small cell lung cancer cells with EGFR-activating mutations[J]. *Oncogene*, 2013, 32(18):2346-2355.
- Jiang C, Hu F, Tai Y, et al. The tumor suppressor role of Src homology phosphotyrosine phosphatase 2 in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(4):637-646.
- Yu SJ, Yu JK, Ge WT, et al. SPARCL1, Shp2, MSH2, E-cadherin, p53, ADCY-2 and MAPK are prognosis-related in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(15):2028-2036.
- 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):389-402.
- Matozaki T, Murata Y, Saito Y, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP-2: a proto-oncogene product that promotes Ras activation[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(10):1786-1793.
- Dance M, Montagner A, Salles JP, et al. The molecular functions of Shp2 in the Ras/Mitogen-activated protein kinase (ERK1/2) pathway[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(3):453-459.

- 9 Quintanar-Audelo M, Yusoff P, Sinniah S, et al. Sprouty-related Ena/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1-domain-containing protein (SPRED1), a tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11 (SHP2) substrate in the Ras/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(26):23102-23112.
- 10 Bertotti A, Comoglio PM, Trusolino L. Beta4 integrin activates a Shp2-Src signaling pathway that sustains HGF-induced anchorage-independent growth[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(6):993-1003.
- 11 De Rocca Serra-Nédélec A, Edouard T, Tréguer K, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11):4257-4262.
- 12 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):1657-1670.
- 13 Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8):550-562.
- 14 Grunt TW, Mariani GL. Novel approaches for molecular targeted therapy of breast cancer: interfering with PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(2):188-204.
- 15 Zhang X, Li XR, Zhang J. Current status and future perspectives of PI3K and mTOR inhibitor as anticancer drugs in breast cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(2):175-187.
- 16 Brummer T, Schramek D, Hayes VM, et al. Increased proliferation and altered growth factor dependence of human mammary epithelial cells overexpressing the Gab2 docking protein[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(1):626-637.
- 17 Kapoor GS, Zhan Y, Johnson GR, et al. Distinct domains in the SHP-2 phosphatase differentially regulate epidermal growth factor receptor/NF- κ B activation through Gab1 in glioblastoma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(2):823-836.
- 18 Goodwin CB, Yang Z, Yin F, et al. Genetic disruption of the PI3K regulatory subunits, p85 α , p55 α , and p50 α , normalizes mutant PTPN11-induced hypersensitivity to GM-CSF[J]. *Haematologica*, 2012, 97(7):1042-1047.
- 19 Xu D, Qu CK. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway[J]. *Front Biosci*, 2008, 13:4925-4932.
- 20 Hartman ZR, Schaller MD, Agazie YM. The tyrosine phosphatase SHP2 regulates focal adhesion kinase to promote EGF-induced lamellipodia persistence and cell migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(6):651-664.
- 21 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):529-537.
- 22 Patsialou A, Wang Y, Lin J, et al. Selective gene-expression profiling of migratory tumor cells in vivo predicts clinical outcome in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(5):R139.
- 23 Furth PA, Nakles RE, Millman S, et al. Signal transducer and activator of transcription 5 as a key signaling pathway in normal mammary gland developmental biology and breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5):220.
- 24 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(10):755-768.
- 25 Feng GS. Shp2-mediated molecular signaling in control of embryonic stem cell self-renewal and differentiation[J]. *Cell Res*, 2007, 17(1):37-41.
- 26 Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19):7846-7854.
- 27 Swarbrick A, Daly RJ. New insights into signalling networks regulating breast cancer stem cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(5):321.
- 28 Yu B, Liu W, Yu WM, et al. Targeting protein tyrosine phosphatase SHP2 for the treatment of PTPN11-associated malignancies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(9):1738-1748.

(2013-11-05 收稿)

(2014-03-10 修回)

(本文编辑:张佷)



作者简介

陈钦 硕士研究生在读。专业方向为乳腺肿瘤相关信号转导通路及上皮间质转化等研究。

E-mail: ruozhuxuan@163.com