

武雪亮,樊建春,郭飞,等. SHP-2 在肿瘤相关巨噬细胞中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(1): 171-176.
Wu XL, Fan JC, Guo F, et al. Research progress on the role of SHP-2 in tumor-associated macrophages [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(1): 171-176.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.023

SHP-2 在肿瘤相关巨噬细胞中的研究进展

武雪亮^{1,2}, 樊建春³, 郭飞¹, 张琦⁴, 薛军^{1,2*}, 王西墨⁴, 孙光源¹, 刘建玲²,
韩磊¹, 高树全¹

(1.河北北方学院附属第一医院 普通外科,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院 肿瘤研究所,河北 张家口 075000;3.河北北方学院,河北 张家口 075000;4.天津医科大学附属南开临床学院,天津 300100)

【摘要】 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤免疫微环境(TIME)中的优势细胞群,是 TIME 中免疫系统抑制和肿瘤细胞增殖最重要的调节细胞。Src 同源 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP-2)是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,该磷酸酶在从细胞表面到细胞核的信号传递中发挥重要作用,且是介导细胞增殖和分化的关键细胞内调节因子,参与多种生长因子和细胞因子的信号通路。最近的研究表明,SHP-2 是决定 TAMs 功能的一个关键酶,但是由于其功能多变,在不同的实体瘤微环境中发挥不同甚至是相反的作用。基于此,本文综述了 SHP-2 在 TAMs 功能及在相关实体瘤中的作用,为肿瘤的免疫和靶向治疗提供坚实的科学依据。

【关键词】 蛋白酪氨酸磷酸酶 2;肿瘤相关巨噬细胞;临床研究;作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 01-0171-06

Research progress on the role of SHP-2 in tumor-associated macrophages

WU Xueliang^{1,2}, FAN Jianchun³, GUO Fei¹, ZHANG Qi⁴, XUE Jun^{1,2*}, WANG Ximo⁴,
SUN Guangyuan¹, LIU Jianling², HAN Lei¹, GAO Shuquan¹

(1. Department of General Surgery, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China.

2. Cancer Research Institute, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou 075000.

3. Hebei North University, Zhangjiakou 075000. 4. Nankai Clinical College Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300100)

【Abstract】 Tumor-associated macrophages (TAMs) are the predominant cell group in the tumor microenvironment (TME) and are the most important regulatory cells of immune system suppression and tumor cell proliferation in TIME. Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 (SHP-2) is a non-receptor protein tyrosine phosphatase that plays an important role in the transmission of signals from the cell surface to the nucleus. SHP-2 is a key intracellular regulatory factor mediating cell proliferation and differentiation and is involved in a variety of growth factor and cytokine signaling pathways linking the cell surface to the nucleus. Recent studies have shown that SHP-2 is a key enzyme in determining the function of TAMs, but because of its variable function, it plays different or even opposite roles in different solid TMEs. This paper reviews the function of SHP-2 in TAMs and related solid tumors to provide a comprehensive reference for tumor immunity and targeted therapy research.

【Keywords】 protein tyrosine phosphatase 2; tumor-associated macrophages; clinical research; mechanism of action

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 2022 年河北省省自然科学基金精准医学联合基金项目(H2022405033)。

【作者简介】 武雪亮(1984—),男,博士,副主任医师,副教授,研究方向:消化道肿瘤的基础与临床研究。E-mail:wxlwk@163.com

【通信作者】 薛军(1965—),男,主任医师,二级教授,硕士生导师,研究方向:消化道肿瘤的基础与临床研究。E-mail:yfyxuejun@163.com

肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 是间质细胞和免疫细胞沿细胞外基质建立的相互作用的复杂网络。TIME 中的间质细胞如内皮细胞、周细胞和癌症相关成纤维细胞等在肿瘤血管生成、细胞增殖、侵袭和转移等方面发挥作用^[1]。TIME 中的免疫细胞主要包括肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TILs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)、骨髓来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、自然杀伤细胞 (NK)、粒细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和肥大细胞 (mastocyte, MC) 等^[2-3]。其中, TAMs 实质上是血液中单核细胞通过血管浸润到肿瘤中, 在肿瘤微环境下分化成巨噬细胞。诸多研究表明, TAMs 在肿瘤发育、生长和进展的各个方面发挥了积极的作用, 但是由于受到包括肿瘤细胞、T 细胞、B 细胞以及缺氧环境等多种外部因素刺激的影响, TAMs 会形成具有不同功能的促肿瘤和抗肿瘤的细胞群体^[4]。因而, 如何调控 TAMs 功能使之倾向于抗肿瘤方向发展是目前肿瘤免疫治疗领域中的关键。

在近期对肿瘤发生发展特别是转移机制的研究中, SHP-2 (src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2) 受到了广泛重视, 是关注的焦点。SHP-2 是一种存在于细胞质的蛋白酪氨酸磷酸酶, 广泛参与细胞增殖和分化过程, 与细胞的存活、凋亡、焦亡等密切相关^[5-7]。多项研究表明, SHP-2 在调节 TIME 中的免疫细胞, 尤其是 TAMs 功能中起着重要作用, 但由于其作用的复杂性, 其不同实体瘤环境中的功能不同^[8-11]。因此, 本文将深入研究其在 TAMs 中的表达及作用机制, 为相关实体瘤的免疫治疗提供新的方向和思路。

1 SHP-2 概述

1.1 SHP-2 的基因及蛋白结构

SHP-2 是由蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 11 (PTP nonreceptor 11, PTPN11) 基因编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶, 在人和小鼠多种组织和细胞类型中均有表达, 其共包含两个 src 同源 2 (SH2) 结构域 (N-SH2 和 C-SH2) 和一个蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 催化结构域。两个串联排列的 SH2 结构域排列于 SHP-2 的 N 端和 C 端, 而磷酸酶结构域则位于 C 端^[12-13]。N 端的 SH2 结构域是一个可以结合和抑制磷酸酶或结合磷酸化蛋白并激活酶的构象开关,

而 C-SH2 结构域虽然提供结合能量和特异性, 但是 C-SH2 结构域在激活过程中并不起直接作用。此外, 研究者们发现 SHP2 中还含有两个酪氨酸残基 (y542 和 y580), 它们可以在细胞外的刺激下被磷酸化进而发挥功能^[12]。此外, SHP-2 可以通过细胞内液-液相分离 (LLPS) 的行为而被过度激活, 由于 SHP2 在正常情况下是一个重要的生理信号枢纽, 它被过度激活无疑会导致细胞信号平衡的破坏, 导致细胞功能和局部环境紊乱。因此, 在肿瘤的发生发展过程中, LLPS 过度激活的 SHP-2 可能是疾病发生和肿瘤产生化疗耐药的重要驱动因素之一^[14]。

1.2 SHP-2 的功能及作用机制

许多重要的细胞活动, 如细胞增殖、分化和死亡, 都受到细胞信号转导过程的高度控制, 其中蛋白质磷酸化和去磷酸化是中心事件。越来越清楚的是, 这些生化过程是由蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 进行的。蛋白质磷酸化和去磷酸化与信号蛋白的活性密切相关, 直接介导蛋白质间的相互作用^[15-16]。因此, 使酪氨酸磷酸化信号分子去磷酸化的 PTPs 在转导信号流和控制细胞行为方面与 PTKs 起着同样重要的作用。然而, 关于 PTP 的研究相对滞后。SHP-2 是一种含有非跨膜 PTP 的 src 同源 2 (SH2) 结构域, 已被证明参与多种细胞因子和生长因子启动的信号转导过程。越来越多的证据表明, 这种磷酸酶在调节细胞生物过程的多种信号通路中起着重要作用^[17-18]。

巨噬细胞具有高度的可塑性, 在生理微环境的刺激下主要分化为两种表型: 经典激活巨噬细胞即 M1 型巨噬细胞, 由脂多糖 (LPS)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱导分化, 其特点是高抗原呈递能力, 可分泌 IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 和活性氧 (ROS) 等炎性介质, 主要发挥杀菌、免疫促进和肿瘤杀伤的作用; 替代激活巨噬细胞即 M2 型巨噬细胞, 由 IL-4、IL-10、IL-13 或糖皮质激素诱导分化, 可产生抗炎细胞因子如 IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β) 等, 具有免疫抑制、促进血管生成和基质重塑等作用^[19-20]。

目前已经报道了 TAMs 中 SHP-2 调控的几种信号通路, 例如, 在 CSF-1 刺激下, SHP-2 与集落刺激因子受体 (CSF-1R) 复合物结合, 导致 RAS-ERK 信号通路激活, 促进巨噬细胞增殖和 M2 型极化, 证实巨噬细胞中的 CSF-1/CSF-1R 轴在诱导肿瘤细胞存活、增殖和迁移中发挥关键作用^[21-22]。因此, SHP-2

在巨噬细胞中的作用似乎是促进肿瘤的。另一个研究较多的是 CD47,它是信号调节蛋白 α (SIRP α) 的配体。CD47 存在于肿瘤细胞表面,负责肿瘤逃避宿主免疫监视^[23]。在巨噬细胞中,SIRP α 作为一种接头蛋白,可募集特定底物进行 SHP-2 的去磷酸化,从而抑制细胞内信号传导并减少吞噬^[24]。最近, Barkal 等^[25] 研究发现,肿瘤表达的 CD24 与 TAMs 表面的抑制性受体唾液酸结合的 igg 样凝集素 10(Siglec-10)结合可促进肿瘤逃逸,这是通过将 SHP-1 和/或 SHP-2 募集到 Siglec-10 细胞质尾部的 ITIM 基元上触发的。此外,SHP-2 可以抑制 Jak-STAT 信号从而终止细胞因子诱导的细胞因子受体信号通路的活化。例如,SHP-2 可以通过 Jak I 的去磷酸化,下调 STAT 3 的磷酸化水平,从而负调节 IL-6 受体信号转导,TNF- α 激活的 SHP-2 可使 IL-10 信号下游 STAT3 去磷酸化,抑制抗炎因子,加重结肠炎相关结肠癌转化^[26]。这些研究表明 SHP-2 是调节 TAMs 功能的潜在靶点,可用于癌症免疫治疗。靶向巨噬细胞的 SHP-2 可促进 M1 型 TAMs 的极化,形成促进抗肿瘤免疫的微环境,从而控制肿瘤生长^[9]。

但亦有研究报道巨噬细胞中 SHP-2 在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,Zhu 等^[27] 研究证实小鼠胰腺导管腺癌模型中,抑制 CSF-1R 信号可以在功能上重编程巨噬细胞,从而增强抗原呈递和增强抗肿瘤 T 细胞反应。阻断 TAMs 中 CSF-1R 信号通路可导致胶质母细胞瘤小鼠的肿瘤消退和生存率提高^[28]。SHP-2 可以负性调控 TRIF 配体蛋白依赖性的 I 型 IFN 和促炎因子的产生,而 I 型 IFN 和巨噬细胞 M1 极化密切相关;亦有研究证实,SHP-2 下调或失活可以诱导 TAMs 向 M2 极化,发挥抗炎、抗肿瘤的作用,但目前仍存在一定的争议^[29]。

2 TAMs 中 SHP-2 在各类实体瘤中的作用

2.1 SHP-2 与结直肠癌

SHP-2 已被报道在结直肠癌中具有肿瘤抑制作用,但 TAMs 中的 SHP-2 在结直肠癌中的研究甚少。研究表明 TAMs 中的 SHP-2 的表达与结直肠癌肝转移呈负相关。从机制上讲,TAMs 中缺少 SHP-2 会激活 p-STAT3 向 M2 表型极化,抑制 p-NF- κ B 和 p65 相关信号通路,进而促进结直肠癌发生,提示 SHP-2 是一个肿瘤微环境中促进 TAMs 抑瘤作用的关键因子^[30]。Li 等^[31] 通过这些生物信息学分析,发现

SHP-2 是影响结直肠癌侵袭和转移的关键基因。SHP-2 低表达促进了 IL-4 诱导的 M2 巨噬细胞中精氨酸-1 和 IL-10 的蛋白水平,同时抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白水平。此外,SHP-2 的低表达促进 p-PI3K、p-AKT 的表达和外泌体释放。但给予 PI3K 抑制剂 LY294002 后,相关通路蛋白表达被逆转。细胞划痕和 Transwell 实验结果表明,SHP-2 的低表达促进了结肠癌细胞的迁移和侵袭能力。结论证实 SHP-2 低表达可通过 PI3K/AKT 途径诱导 TAMs 向 M2 表型极化和外泌体释放,从而增强结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力^[29]。通过采用单细胞测序技术,揭示了一种由蛋白质翻译后修饰拟素化介导的结肠癌免疫逃逸机制,即拟素化通过影响酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的活性从而在肿瘤浸润巨噬细胞中激活 CD47/SIRP α 轴促进肿瘤免疫逃逸,从机制上对蛋白质去磷酸化及其与其它修饰的互作在免疫逃逸中的重要调控作用进行了佐证;同时,基于现有免疫疗法联合靶向抑制 SHP-2 重塑肿瘤微环境,实现了对免疫治疗耐受的结肠癌患者的再治疗^[29]。本团队应用 Cre-loxP 基因打靶系统建立巨噬细胞条件性 SHP-2 基因敲除小鼠模型,再利用结肠癌肝转移和腹腔转移瘤造模技术,构建小鼠结肠癌肝转移和腹腔转移模型,从体内和体外实验两方面阐明通过条件性敲除巨噬细胞中 SHP-2 基因,去除 SHP-2 的去磷酸化活性,促进 TEMs 中 Ang/Tie2-PI3K/AKT/mTOR 通路的激活,进而强化微环境下肿瘤微血管生成及肿瘤侵袭和转移,从而为晚期结直肠癌的干预提供了坚实的理论基础^[32]。

2.2 SHP-2 与黑色素瘤

黑色素瘤是最具侵略性和致命性的人类癌症之一。尽管有许多靶向疗法可用,但它们仅对一部分患者有效,并且耐药性的出现通常会降低持久反应。研究证实 SHP-2 介导的 ERK1/2 和 AKT 活化能促进黑色素瘤细胞活力、迁移和集落形成。SHP-2 抑制剂 11a-1 可抑制异种移植黑色素瘤的生长,因而 SHP-2 可作为黑色素瘤的新靶点^[33]。最近的一项研究表明,巨噬细胞中 SHP-2 的缺失通过促进巨噬细胞/CXCL9-Th1 细胞/IFN- γ 反馈回路来抑制黑色素瘤的生长,从而增强 TH1 介导的抗肿瘤免疫微环境^[34]。Ramesh 等^[35] 研究证实载有 CSF1R 和 SHP-2 抑制剂的纳米颗粒可增强肿瘤相关巨噬细胞的细胞毒活性和吞噬作用,这点在高度侵袭性的乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中得以证实。此外,Zhang

等^[36]在人类黑色素瘤标本和小鼠模型的黑色素瘤发展过程中均观察到肿瘤相关 CD4⁺ T 细胞中 p-SHP-2 的水平逐渐降低, SHP-2 的 CD4⁺ T 细胞特异性缺失促进了小鼠黑色素瘤的转移。CD4⁺ T 细胞中的 SHP-2 缺陷导致炎性细胞因子(尤其是 IL-6)释放增加,以及荷瘤小鼠中促瘤 MDSCs 的积累增加。IL-6 中和抗体可减少 CD4⁺ T 细胞特异性 SHP-2 基因敲除小鼠的 MDSCs 积累并抑制肿瘤生长。因而证实 CD4⁺ T 细胞中的 SHP-2 在预防黑色素瘤进展和转移中发挥重要作用。

2.3 SHP-2 与肝癌

SHP-2 在正常肝细胞中作为抑癌分子,但在肝癌细胞中的表达可增强 RAS-ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进肿瘤的发生。Du 等^[37]通过条件性敲除 Kupffer 细胞(KCs)中的 SHP-2 能促进肝肿瘤的生长,而同时敲除 KCs 和肝细胞中的 SHP-2 进一步加剧了这种促肿瘤效应。SHP-2 缺失能诱导 KCs 凋亡并减少其数量,从而诱导骨髓来源的单核细胞代偿性募集到肝肿瘤微环境中。这些新招募的单核细胞分化为具有 TAMs 功能的非 KC 巨噬细胞,通过下调 CD8⁺ T 细胞促进肿瘤的进展。

2.4 SHP-2 与乳腺癌

有研究表明乳腺癌中 TAMs 中 p-SHP-2 表达水平随着肿瘤恶性进展逐渐增加,利用巨噬细胞 SHP-2 条件性敲除小鼠构建荷瘤模型,发现 SHP-2 敲除后肿瘤生长和转移受到显著抑制^[38]。体内外实验发现, p-SHP-2 促进 TAMs 向 M2 型极化,而 SHP-2 敲除后, TAMs 向 M1 型极化增加,抑癌因子分泌增加,促癌因子分泌减少,进而抑制肿瘤恶性进展。机制研究发现 TAMs 中 p-SHP-2 的上调与乳腺癌分泌的 IL-10 相关, IL-10 促进了 p-SHP-2 的表达,促使巨噬细胞往 M2 型极化,进而促进肿瘤进展和转移^[39]。Chen 等^[39]应用系统性 SHP-2 抑制和 SHP-2 的可诱导遗传耗竭来研究 SHP-2 靶向过程中的免疫重编程,结果显示 SHP-2 的药理学抑制通过缓解检查点阻断诱导的 T 细胞衰竭,提高了转移性乳腺癌(MBC)细胞对 α 程序性死亡配体 1(α -PD-L1)抗体治疗的敏感性。此外, SHP-2 的肿瘤细胞特异性耗竭同样减少了肺转移灶,并下调了肿瘤浸润的 CD8⁺、CD4⁺ 细胞及 M2 型 TAMs。因而表明抑制 SHP-2 能通过促进抗肿瘤免疫治疗乳腺癌的转移。

3 SHP-2 的临床应用

临床研究表明,针对 SHP-2 促进肿瘤微环境中

的免疫抑制的特点,利用 RMC-4550 对 SHP-2 的变构抑制可以增加诱导抗肿瘤免疫效果^[40]。在发现第一个 II 型 SHP-2 抑制剂(变构抑制剂)后,诺华公司开发的第一个小分子候选药物; SHP-2 变构抑制剂(SHP099),将 SHP-2 锁定为自动抑制构象,增强抗肿瘤免疫效力来治疗癌症。最近的一项研究报道, SHP-2 的变构抑制导致促肿瘤的 M2 巨噬细胞的直接性和选择性耗尽,进而促进抗肿瘤免疫,这表明了抑制 SHP-2 是一种很有潜力的治疗 RAS 驱动的癌症的方法^[41]。近年来,又逐步发现了另外的变构结合袋/变构抑制剂,如四种 SHP099-相关化合物-JAB-3068(雅各比)、TNO155(诺华)、RMC-4630(赛诺菲)、RLY-1971(Relay Therapeutics)和 PROTAC,它们已进入临床试验以治疗各种实体瘤,但其治疗效果仍有待临床充分评估^[42]。

SHP-2 参与 PD-1/PD-L1 信号通路磷酸酶功能以减轻细胞毒性 T 细胞活性。基于这一发现, SHP-2 抑制剂在 T 细胞增强肿瘤免疫治疗中具有一定潜力。由于重叠许多激酶和 SHP-2 之间的信号通路, SHP-2 抑制剂可能会和激酶抑制剂表现出协同作用,下调相互连接的信号通路^[43]。尽管观察到 SHP-2 在 RAS/Raf 和 PD-1/PD-L1 信号通路中的重要性,仍需更多的研究来阐明 SHP-2 在信号转导中的确切作用。鉴于 SHP-2 作为一种潜在的抗肿瘤靶点, SHP-2 的开发抑制剂,特别是变构抑制剂,在科学界引起了广泛的兴趣。

综上, SHP-2 通过多种信号通路,介导肿瘤相关巨噬细胞发挥致癌/抑癌作用,深入研究其机制,具有潜在的临床治疗意义。

参考文献:

- [1] Ma J, Huang L, Hu D, et al. The role of the tumor microbe microenvironment in the tumor immune microenvironment: bystander, activator, or inhibitor? [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 327.
- [2] Ribatti D, Vacca A. The role of microenvironment in tumor angiogenesis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 204.
- [3] Lequeux A, Noman MZ, Xiao M, et al. Impact of hypoxic tumor microenvironment and tumor cell plasticity on the expression of immune checkpoints [J]. Cancer Lett, 2019, 458: 13-20.
- [4] Pittet M, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19: 402-421.
- [5] Song Z, Wang M, Ge Y, et al. Tyrosine phosphatase SHP₂ inhibitors in tumor-targeted therapies [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(1): 13-29.

- [6] Li S, Wang X, Li Q, et al. Role of SHP₂/PTPN11 in the occurrence and prognosis of cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(1): 19.
- [7] Asmamaw MD, Shi XJ, Zhang LR, et al. A comprehensive review of SHP₂ and its role in cancer [J]. *Cell Oncol*, 2022, 45(5): 729–753.
- [8] Christofides A, Katopodi XL, Cao C, et al. SHP-2 and PD-1-SHP-2 signaling regulate myeloid cell differentiation and antitumor responses [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 55–68.
- [9] Liu Q, Qu J, Zhao M, et al. Targeting SHP₂ as a promising strategy for cancer immunotherapy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104595.
- [10] Wang Y, Mohseni M, Grauel A, et al. SHP₂ blockade enhances anti-tumor immunity via tumor cell intrinsic and extrinsic mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1399.
- [11] Zhao M, Guo W, Wu Y, et al. SHP₂ inhibition triggers anti-tumor immunity and synergizes with PD-1 blockade [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 304–315.
- [12] Tripathi R, Ayyannan SR. Emerging chemical scaffolds with potential SHP₂ phosphatase inhibitory capabilities-A comprehensive review [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 97: 721–773.
- [13] Tang X, Qi C, Zhou H, et al. Critical roles of PTPN family members regulated by non-coding RNAs in tumorigenesis and immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 972906.
- [14] Zhu G, Xie J, Kong W, et al. Phase separation of disease-associated SHP₂ mutants underlies MAPK hyperactivation [J]. *Cell*, 2020, 183(2): 490–502.
- [15] Verma S, Sharma S. Protein tyrosine phosphatase as potential therapeutic target in various disorders [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11(3): 191–202.
- [16] Chen PJ, Zhang YT. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B): insights into its new implications in tumorigenesis [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2022, 22(3): 181–194.
- [17] Niogret C, Birchmeier W, Guarda G. SHP-2 in lymphocytes' cytokine and inhibitory receptor signaling [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2468.
- [18] Zhang H, Gao Z, Meng C, et al. Inhibitor binding sites in the protein tyrosine phosphatase SHP-2 [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(11): 1017–1030.
- [19] Gao J, Liang Y, Wang L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888713.
- [20] Zou Z, Lin H, Li M, et al. Tumor-associated macrophage polarization in the inflammatory tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1103149.
- [21] Wang L, Iorio C, Yan K, et al. A ERK/RSK-mediated negative feedback loop regulates M-CSF-evoked PI3K/AKT activation in macrophages [J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 875–887.
- [22] Achkova D, Maher J. Role of the colony-stimulating factor (CSF)/CSF-1 receptor axis in cancer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(2): 333–341.
- [23] Veillette A, Chen J. SIRP α -CD47 immune checkpoint blockade in anticancer therapy [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(3): 173–184.
- [24] Vonderheide RH. CD47 blockade as another immune checkpoint therapy for cancer [J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1122–1123.
- [25] Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392–396.
- [26] Xiao P, Zhang H, Zhang Y, et al. Phosphatase Shp2 exacerbates intestinal inflammation by disrupting macrophage responsiveness to interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 337–349.
- [27] Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA, et al. CSF₁/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5057–5069.
- [28] Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1264–1272.
- [29] Li Z, Xi J, Li B, et al. SHP-2-induced M2 polarization of tumor associated macrophages *via* IL-4 regulate colorectal cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1027575.
- [30] Wang S, Yao Y, Li H, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on Shp2 for their anti-tumor roles in colorectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(9): 1957–1969.
- [31] Li Z, Xi J, Li B, et al. SHP-2-induced M2 polarization of tumor associated macrophages *via* IL-4 regulate colorectal cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1027575.
- [32] Qi J, Sun H, Zhang Y, et al. Single-cell and spatial analysis reveal interaction of FAP⁺ fibroblasts and SPP1⁺ macrophages in colorectal cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1742.
- [33] Wang Y, Salvucci O, Ohnuki H, et al. Targeting the SHP₂ phosphatase promotes vascular damage and inhibition of tumor growth [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(7): e14089.
- [34] Xiao P, Guo Y, Zhang H, et al. Myeloid-restricted ablation of Shp2 restrains melanoma growth by amplifying the reciprocal promotion of CXCL9 and IFN- γ production in tumor microenvironment [J]. *Oncogene*, 2018, 37(37): 5088–5100.
- [35] Ramesh A, Kumar S, Nandi D, et al. CSF1R- and SHP₂-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904364.
- [36] Zhang T, Guo W, Yang Y, et al. Loss of SHP-2 activity in CD4⁺ T cells promotes melanoma progression and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2845.
- [37] Du L, Ji Y, Xin B, et al. Shp2 deficiency in kupffer cells and hepatocytes aggravates hepatocarcinogenesis by recruiting non-kupffer macrophages [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(6): 1351–1369.
- [38] 郭乐乐. 乳腺癌恶性进展过程中蛋白磷酸酶 SHP-2 调控 TAM 细胞 M1/M2 极化的初步机制研究 [D]. 南京: 南京大学, 2015.

Guo LL. Preliminary study on the mechanism of protein phosphatase SHP-2 regulating M1/M2 polarization of TAM cells during malignant progression of breast cancer [D]. Nanjing: Nanjing University, 2015.

[39] Chen H, Cresswell GM, Libring S, et al. Tumor cell-autonomous SHP₂ contributes to immune suppression in metastatic breast cancer [J]. Cancer Res Commun, 2022, 2(10): 1104-1118.

[40] Wang RR, Liu WS, Zhou L, et al. Probing the acting mode and advantages of RMC-4550 as an Src-homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase (SHP₂) inhibitor at molecular level through molecular docking and molecular dynamics [J]. J Biomol Struct Dyn, 2020, 38(5): 1525-1538.

[41] Quintana E, Schulze CJ, Myers DR, et al. Allosteric inhibition of SHP₂ stimulates antitumor immunity by transforming the immunosuppressive environment [J]. Cancer Res, 2020, 80(13): 2889-2902.

[42] Zheng M, Liu Y, Wu C, et al. Novel PROTACs for degradation of SHP₂ protein [J]. Bioorg Chem, 2021, 110: 104788.

[43] Toral Keller J, Wuenschel Mark A, Black Esther P. Genomic data from NSCLC tumors reveals correlation between SHP-2 activity and PD-L1 expression and suggests synergy in combining SHP-2 and PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0256416.

[收稿日期]2023-05-09



编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址:<http://zgswyd.cnjournals.com>

期待您的来稿!