

王鹏,樊建春,贾举名,等. SHP2在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(5): 159-168.

Wang P, Fan JC, Jia JM, et al. Research progress of SHP2 in digestive system tumors [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(5): 159-168.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.05.018

SHP2在消化系统肿瘤中的研究进展

王 鹏¹,樊建春¹,贾举名¹,刁庆飞¹,薛 军^{2,3},武雪亮^{2,3*}

(1.河北北方学院,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院普通外科,河北 张家口 075000;
3.河北北方学院附属第一医院肿瘤研究所,河北 张家口 075000)

【摘要】 目前恶性肿瘤已经成为威胁人类身体健康的主要疾病之一,致残率、致死率在逐年上升。Src 同源性 2 的蛋白酪氨酸磷酸酶 2(src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2) 是蛋白酪氨酸磷酸酶(proteintyrosine phosphatase, PTP) 家族中重要的一员,是一种功能广泛的酪氨酸磷酸酶,其在多种实体肿瘤中的表达量升高,在侵袭、转移、增殖、凋亡、耐药性等方面发挥着重要调控作用。已有大量研究表明, SHP2 在许多实体瘤的发生和发展中起着非常重要的作用,但现在尚无系统的报道 SHP2 在消化系统肿瘤中的作用。基于此该文综述了 SHP2 在 7 种消化系统中不同肿瘤的生物學功能及临床意义,探讨其在不同癌症发展阶段的作用与机制,并总结与展望 SHP2 抑制剂的发展,进一步寻找有效的早期诊断和基因治疗的潜在靶点,这对癌症患者生存率的提高具有十分重要的意义。

【关键词】 SHP2; 消化道肿瘤; 作用机制; 临床研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 05-0159-10

Research progress of SHP2 in digestive system tumors

WANG Peng¹, FAN Jianchun¹, JIA Juming¹, DIAO Qingfei¹, XUE Jun^{2,3}, WU Xueliang^{2,3*}

(1. Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China. 2. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000. 3. Cancer Research Institute, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 Malignant tumors are a major disease threatening human health with disability and mortality rates increasing yearly. Protein tyrosine phosphatase 2 (SHP2) of Src homology 2, an important member of the protein tyrosine phosphatase family, has a wide range of functions, and its expression is elevated in a wide range of solid tumors. SHP2 plays an important regulatory role in invasion, metastasis, proliferation, apoptosis, and drug resistance. A large number of studies have shown that SHP2 plays a very important role in the genesis and development of many solid tumors, but no systematic studies have reported on the role of SHP2 in digestive system tumors. Here, we reviewed the biological functions and clinical significance of SHP2 in seven tumor types of the digestive system, explored its roles and mechanisms in cancer development stages, and summarized the development of SHP2 inhibitors to further search for potential targets for effective early diagnosis and gene therapy, which is of great significance to improvement the cancer patient survival rate.

【Keywords】 SHP2; digestive tract tumor; mechanism of action; clinical study

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】 王鹏(1996—),男,硕士研究生,研究方向:消化道肿瘤基础与临床诊疗研究。E-mail:17806179359@163.com

【通信作者】 武雪亮(1984—),男,副主任医师,副教授,博士,研究方向:消化道肿瘤基础与临床诊疗研究。E-mail:wxlw@163.com

据世界卫生组织预测,到 2030 年,恶性肿瘤将导致全球 80% 的死亡,在 2030 年之后,恶性肿瘤将成为世界各地的主要死亡原因^[1-3]。消化道恶性肿瘤主要包括口腔癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、小肠癌以及结直肠癌。2020 年癌症分析提示结直肠癌、胃癌、肝癌、食管癌的发病率分别为第三、五、六、八,结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌的死亡率分别为第二、三、四、六。消化道恶性肿瘤占中国恶性肿瘤相关死亡人数的 45%^[4],呈现高发病率、高死亡率的趋势,这使得我国医疗负担进一步加剧^[5-8]。

由 PTPN11 编码的 SHP2 是 PTP 家族中第一个被鉴定的原位癌蛋白^[9]。作为汇聚节点,SH2 参与鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) - 快速加速纤维肉瘤 (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF) - 丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) - 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) - 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, AKT)、Janus 激酶 (janus kinase, JAK) - 信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等多个级联信号通路^[10-11], SHP2 在生物体各组织中均有表达,其在调控细胞生长、增殖、分化、迁移、凋亡和存活等多种细胞过程的主要生化途径中发挥关键作用^[12]。SHP2 的突变和过表达与遗传性发育性疾病和癌症有关,它可以介导努南综合征、急性髓系白血病、前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病等多种疾病的发生与发展^[13-14]。SHP2 在多种癌症中调节恶性表型,它能促进肿瘤的增殖、侵袭、转移和对化疗的耐药性^[15]。虽然 SHP2 通常被认为是促癌基因,但是一些研究表明 SHP2 是否促进肿瘤生长取决于细胞类型和组织微环境。例如,SH2 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、多发性骨髓瘤以及软骨瘤中却发挥着抑癌作用^[16]。近年来,大量的研究表明,SH2 与肿瘤的发生和进展密切相关。SH2 在不同疾病中既可以作为致癌因子,也可以作为肿瘤抑制因子,其保守的催化去磷酸化机制和独特的变构调控机制为 SH2 靶向药物开发提供了机会^[17]。因此,了解 SH2 在消化系统肿瘤中的表

达及作用机制,对于研究其早期诊断、转移机制及后期治疗都具有十分重要意义。本文将对 SH2 在 7 种消化系统肿瘤发生、发展中的作用及相关机制进行综述,为诊断和治疗消化系统肿瘤提供新的方向和思路。

1 SH2 的概述

1.1 SH2 的基因及蛋白的结构

SH2 是由 PTPN11 基因编码的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,SH2 全长含有 593 个氨基酸,分子量为 68 kDa,由两个串联的 Src 同源 2 (src homology 2, SH2) 结构域 (N-SH2 和 C-SH2)、一个保守的 PTP 催化结构域和含两个磷酸化位点 (Tyr542 和 Tyr580) 的富含脯氨酸的无序 C 末端尾部组成^[18] (图 1)。N 末端的两个 SH2 结构域对于 SH2 的结构和功能特异性至关重要。PTP 催化结构域在进化上高度保守,由 P 环、pTyr 识别环、WPD 环、E 环和 Q 环组成。基本环区 P 环、pTyr 环和 WPD 环在含磷酸酪氨酸 (pTyr) 底物的结合和构象转变中发挥着重要作用。辅助环区 E 环和 Q 环富含谷氨酸和谷氨酰胺残基,有助于增强底物结合的亲和力和稳定催化过程中 SH2 的过渡态^[19]。SH2 在各种脊椎动物中普遍表达^[20]。SH2 是一种分布在细胞内的非跨膜蛋白酶,且在细胞膜上没有其相应受体,可在胞内与蛋白质酪氨酸转换基序相连,参与胞内信号转导,在细胞信号转导的下游发挥重要作用。

1.2 SH2 蛋白的激活及两个构象的变构造调节机制

SH2 的“分子开关”变构调控机制在 PTP 家族中是独一无二的。SH2 的结构构象控制着它的活性分布,在休眠状态下,SH2 蛋白的 N-SH2 结构域与 PTP 结构域结合,SH2 蛋白被 PTP 结构域和 N-SH2 结构域催化表面的残基自动抑制,处于封闭的自抑制构象,不能发挥去磷酸化功能,从而抑制了 SH2 蛋白的活性,限制了底物进入催化位点,这是因为 N-SH2 结构域的背面形成一个环并嵌入 PTP 结构域,导致催化位点被阻断,从而降低了活性^[18]。在含磷酸酪氨酸的肽或 PTPN11 突变的调节下,SH2 可由闭合非活性构象切换到开放活性构象,SH2 通过其 SH2 结构域与磷酸酪氨酸位点结合而募集,导致磷酸酪氨酸残基与 SH2 结构域的结合,从而解除了这种自抑制作用,由此产生的构象变化

暴露了催化位点,从而触发并激活了 SHP2 的磷酸酶功能,从而实现了对 SHP2 的精确催化活化, SHP2 的 C 端主要由 Tyr542 和 Tyr580 组成,其与酪氨酸磷酸化与磷酸酶活性的调节有关,包括其底物特异性的改变。SHP2 的 N-SH2 结构域在催化活化和细胞信号传导中起着重要作用(图 2)。SHP2 构象的激活需要含有 pTyr 的蛋白质,含有 pTyr 的蛋白质主要包括 3 类:(1)免疫抑制受体;(2)支架蛋白(生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2) 相关的结合蛋白(Grb2-associated binders, Gabs))、成纤维细胞生长因子受体底物(fibroblast growth factor receptor substrate, FRS)、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)和受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,

RTKs); (3) 细胞因子受体(cytokine receptor, CKR)^[21]。

1.3 SHP2 保守的催化去磷酸化机制

PTP 家族成员具有高度保守的催化去磷酸化机制,可以通过两个化学步骤和两个过渡态来定义,包含结合(K1)和解离(K2)两个可逆步骤,以及磷酸半胱氨酸(K3)的形成和硫代磷酸盐(K4)的水解两个过渡态^[22-24]。首先,P 环中半胱氨酸的亲核攻击导致磷酸酯键的断裂。磷酸基团和精氨酸之间的双氢键以及 WPD 环中天冬氨酸的酸性基序提供的质子有助于磷酸半胱氨酸中间体的形成和去磷酸化底物的释放。然后,WPD 环中的天冬氨酸和 Q 环中的谷氨酰胺介导水分子的去质子化,生成羟基亲核产物用于磷酸硫酯键的断裂。最后,脱辅基

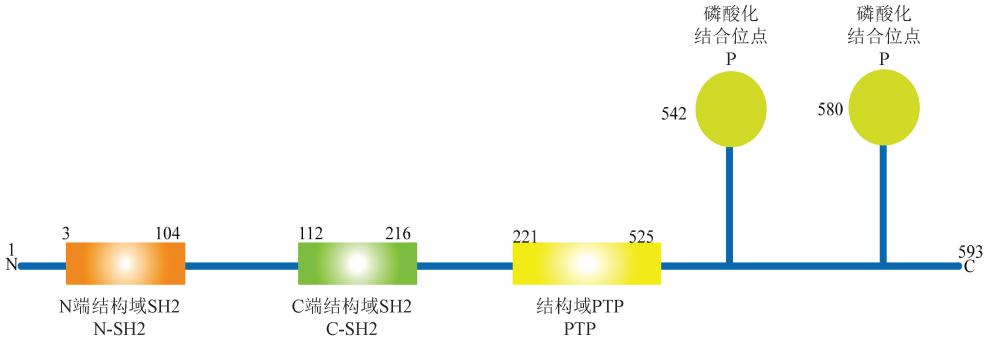


图 1 SHP2 的二级结构
Figure 1 Secondary structure of SHP2

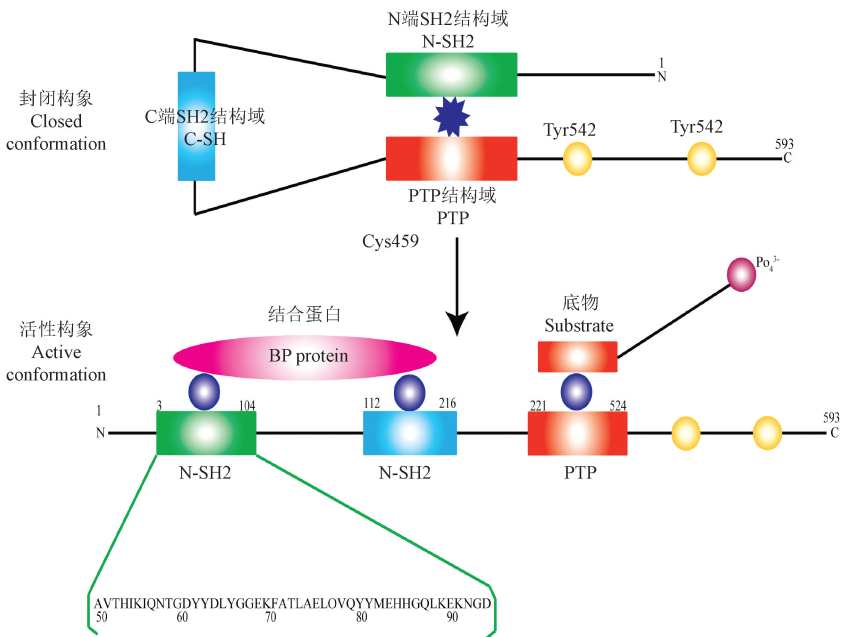


图 2 SHP2 的蛋白序列及其构象
Figure 2 Protein sequence and conformation of SHP2

酶随着无机磷酸的产生而再生^[25](图 3)。

1.4 SHP2 在消化道肿瘤中的功能及作用机制

近年来,SH P2 在多种消化道肿瘤的发生发展中作用逐步明确。SH P2 被认为是致癌信号通路中的关键蛋白酪氨酸磷酸酶,其调控信号通路的方式有以下几种。(1)在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中,微小 RNA-186(miR-186)通过负向调控 SH P2 的表达抑制 SH P2/ERK 和 SH P2/AKT 通路,在 OSCC 中发挥抑癌作用。(2)在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中,SH P2 主要是通过 p-STAT3 的去磷酸化抑制 ESCC 的增殖。(3)在胃癌(gastric carcinoma, GC)中,细胞毒相关基因 A 抗原(cytotoxin-associated gene A, CAGA)通过激活 SH P2,引发 RAS 级联反应,促进 GC 增殖。(4)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,SH P2 促进 IL-6 对 ERK 的激活,同时促进 IL-6/STAT3 信号减弱,从而抑制 HCC 的进展;SH P2 通过协调激活 RAS/RAF/ERK、PI3K/AKT/mTOR 级联来促进 HCC 的生长和转移。(5)在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中,SH P2 的可以促进 PC 的 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源基因(kirsten-RAS, KRAS)

KRAS 突变,从而促进 PC 的进展。(6)在胆管癌(cholangiocellular carcinoma, CCA)中,SH P2 可以直接调节 YES 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)活性,从而在 CCA 中发挥抑癌作用。(7)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中,SH P2 可以负向调节 STAT3 的激活,从而抑制肿瘤增长(图 4)。

2 SHP2 在不同消化道肿瘤细胞中的作用

2.1 SHP2 与 OSCC

SH P2 蛋白在 OSCC 中主要定位于细胞质中,在 OSCC 组织中的表达高于相邻的非肿瘤组且表达上调与肿瘤临床分期及淋巴结转移有关。研究发现,SH P2 的表达与 OSCC 进展有关,抑制 OSCC 细胞中 SH P2 的表达可显著降低肿瘤细胞的侵袭能力。在 OSCC 细胞中,敲低 SH P2 的表达也可以促进肿瘤蛋白(recombinant tumor protein p53, P53)、BCL2-Associated X 的蛋白质(bcl2-associated x, Bax)和 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白的表达。SH P2 对 OSCC 细胞的作用可以归结为两个方面,一方面上调 SH P2 蛋白的表达可以抑制细胞凋亡,从而减少细胞死亡;另一方面 SH P2 可能下调某些细胞粘附分子的表达,从而诱导细胞迁移和

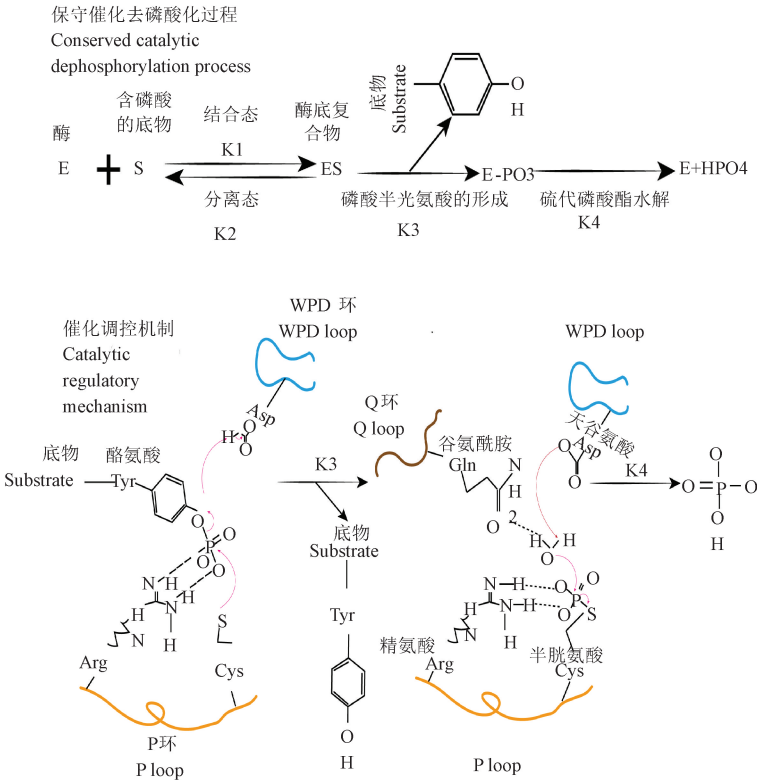


图 3 PTP 家族的保守催化去磷酸化过程和催化调控机制

Figure 3 Conserved catalytic dephosphorylation process and catalytic regulatory mechanism of the PTP family

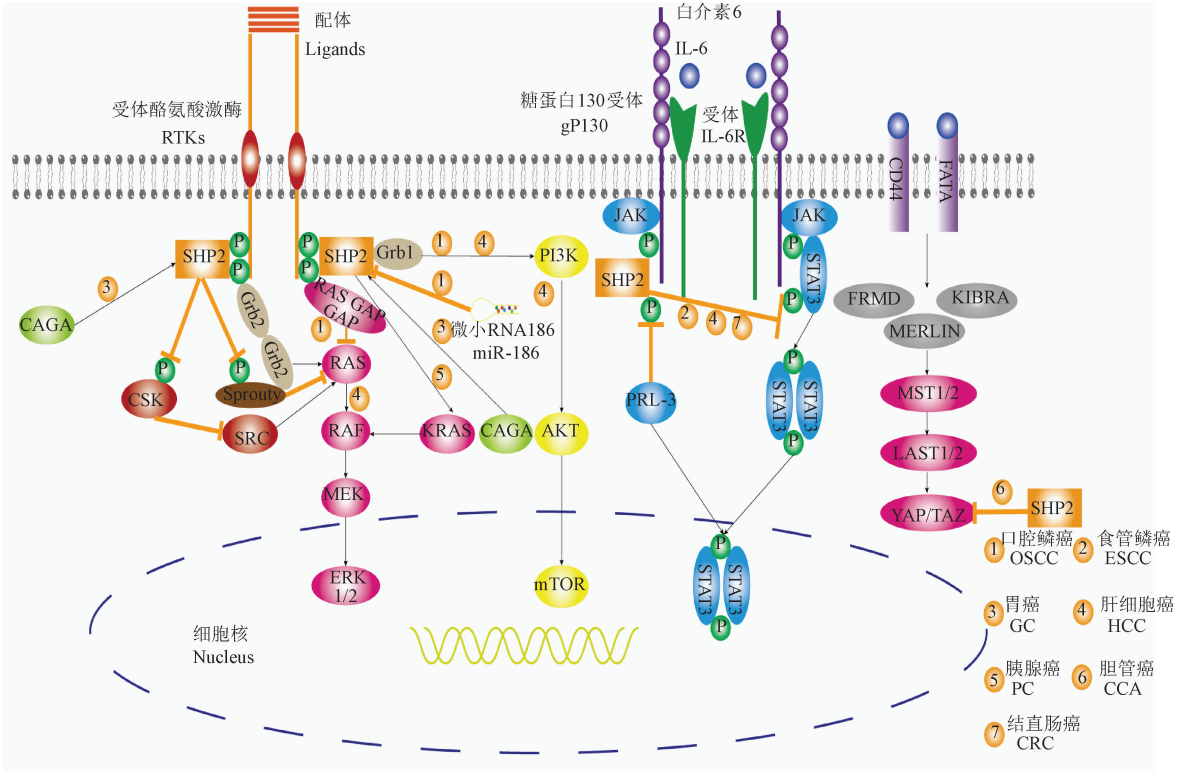


图 4 SHP2 在消化道肿瘤细胞中的作用机制
Figure 4 Mechanism of action of SHP2 in digestive tract tumor cells

侵袭^[26]。据报道,大量肿瘤抑制因子和促癌基因在 OSCC 中受微小 RNA-186(miR-186)调控,我们发现 miR-186 在 OSCC 组织和细胞系中表达显著下调,在 OSCC 组织中,miR-186 与 SHP2 呈负相关,miR-186 通过负向调控蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 的表达,在 OSCC 中发挥抑癌作用,miR-186 抑制了促进生长的 SHP2/ERK 和 SHP2/AKT 通路,从而诱导细胞凋亡^[27-28]。总结来说,SHP2 在 OSCC 细胞中高表达,其促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,但是可以诱导细胞的凋亡,其上调与临床分期和淋巴结转移有关,miR-186 通过负向调控 SHP2 的表达从而发挥抑癌作用。

2.2 SHP2 与 ESCC

我们通过数据库查询以及相关实验可知 SHP2 蛋白在 ESCC 中低表达,此外,对 ESCC 患者的癌症基因组图谱(TCGA)存活数据的 KAPLAN-MEIER 分析表明,与 SHP2 高表达患者相比,SHP2 低表达患者表现出更差的存活率,这提示 SHP2 的低表达与 ESCC 的发生发展密切相关。通过对 SHP2 的基因敲除可以观察到体外的肿瘤细胞显示出促进集落形成能力,产生更多和更大的集落^[29]。我们进一步评估了敲除 SHP2 基因的 ESCC 细胞在体内的作

用,与对照未敲除 ESCC 细胞相比,SHP2 敲除的皮下瘤模型中,肿瘤数量多、体积大。这表明 SHP2 对体内 ESCC 细胞增殖有抑制作用。SHP2 主要是通过 p-STAT3 的去磷酸化抑制 ESCC 的增殖。已经证明 SHP2 充当 STAT3 信号传导的负向调节剂。在 ESCC 组织中,p-STAT3 水平与 SHP2 表达呈现负相关。SHP2 还与肿瘤的耐药性有关,SHP2 缺失降低了 ESCC 对顺铂的敏感性,原因是 SHP2 缺失导致 ABCG2 和 NANOG 的过度表达^[29]。

2.3 SHP2 与 GC

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是 GC 的高危因素,大量研究表明,HP 的感染可诱导胃萎缩和癌前病变^[30-31]。研究发现 SHP2 在 HP 感染的 GC 中表达升高^[32]。肿瘤发生的早期阶段,HP 通过 CAGA 蛋白注入胃上皮细胞,CAGA 分子粘附在胃上皮的细胞质膜内表面,在那被酪氨酸磷酸化,CAGA 蛋白经历酪氨酸磷酸化后,与胃上皮细胞的 SHP2 蛋白结合形成复合物。酪氨酸磷酸化的 CAGA 先获得与 SHP2 磷酸酶相互作用,且具有促进 SHP2 功能的能力。CAGA 与 SHP2 蛋白的 SH2 结构域的相互作用会诱导 SHP2 的构象变化,从而减弱 PTP 与 N-SH2 结构域之间的抑制相互作用,从

而激活 SHP2 的催化活性,从而引发 RAS 和细胞外信号调节的激酶依赖性信号级联反应,诱导胃上皮细胞异常增殖和迁移,导致胃萎缩和 GC^[33-34]。除此之外还发现 GC 中 SHP2 的表达与肿瘤分期、淋巴结转移及远处转移无关^[32]。

2.4 SHP2 与 HCC

SHP2 蛋白在 HCC 中的作用是双重的,既抑制又促进 HCC 的发展,这说明 SHP2 在恶性肿瘤中的作用是有组织特异性的^[35]。SHP2 抑制了 HCC 的进展,有研究表明 SHP2 在肿瘤组织中的表达较邻近非肿瘤组织明显降低,肝细胞特异性缺失 SHP2 抑制了 IL-6 对 ERK 的激活,导致炎症 IL-6/STAT3 信号强度显著增加,促进炎症信号传导和肝炎症和坏死,导致结节性增生和肿瘤的发展^[36]。此外,SH2 缺失显著增强二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN) 诱导的 HCC 的发展,同时也导致自发性肿瘤的增长,而肝细胞中 SHP2 和 STAT3 的同时缺失可以消除 HCC 的发展。除此之外,有研究表明 SHP2 消融在促进 IL-6 刺激的 STAT3 激活的同时,对 K 基因结合核因 (nuclear factor-k-gene binding, NF-KB) 没有影响,这表明 SHP2 在调节 STAT3 活性时是在 NF-KB 的下游或平行作用的。同时研究还发现 SHP2 表达降低是 HCC 的独立预后指标^[16,37]。SHP2 在 HCC 中还有另一作用,SH2 的过表达可以促进 HCC 的进展,干扰 SHP2 表达在体外抑制 HCC 的增殖,在体内抑制 HCC 异种移植物的生长,下调 SHP2 可减弱小鼠 HCC 的粘附和迁移,减少转移性 HCC 的形成。SHP2 通过协调激活 RAS/RAF/ERK 通路和 PI3K/AKT/mTOR 级联来促进 HCC 的生长和转移,同时 SHP2 的下调增强了 HCC 对索拉非尼治疗的敏感性,SH2 低表达的患者对索拉非尼的反应更佳。除此之外,研究还发现 SHP2 可能作为患者预后的生物标志物^[38]。原发性 HCC 或肿瘤周围正常组织相比,SH2 在转移灶中的表达显著升高,这表明 SHP2 在 HCC 转移中的潜在作用^[39]。

2.5 SHP2 与 PC

90% 以上的 PC 是由导管上皮形成的胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC),而且常伴有 KRAS 突变的表达^[40]。研究发现,编码 SHP2 蛋白的 PTPN11 基因的缺失将抑制由 KRASG12D 驱动的 PDAC 的发生。研究证实 SHP2 在 KRAS 驱动的 PDAC 中有不可或缺的核心作用,

突变 KRAS 在癌变过程中对 SHP2 具有关键的依赖性。此外,研究人员还发现 SHP2 的缺失会减缓肿瘤的进展,但不足以实现肿瘤消退,还会增强肿瘤细胞对 MEK 抑制剂的敏感性^[41]。关于 PDAC 的治疗,大多数 KRAS 突变亚型不能直接靶向调控,靶向单个 RAS 下游效应物可诱导自适应抗性机制,因此确定了一种靶向 KRAS 突变肿瘤的策略,该策略包括同时阻断 RAS 下游效应物 MEK 和上游激活物 SHP2,分别使用变张抑制剂 RMMC4550 和 LY3214996,可以观察到协同作用,这种策略被证实是有效的^[42]。一项研究发现,SH2 在 PC 组织中的表达比例 (55.7%) 明显高于非癌组织 (10.1%)。此外,研究发现 SHP2 高表达的患者比 SHP2 低表达的患者总体生存时间更短。因此,SH2 的高表达可能与 PC 的发生发展有关,这提示 SHP2 可能是一个潜在的胰腺癌预后标志物和治疗靶点。

2.6 SHP2 与 CCA

HIPPO 通路效应物 YAP 与 CCA 的发生和进展有关^[43-44]。HIPPO 通路效应物 YAP,定位于细胞核,在许多肿瘤类型中具有转录活性,包括大多数 CCA。SHP2 可以直接调节 YAP 活性,从而在 CCA 中发挥抑癌作用^[45-46]。SHP2 使 YAP 的 Y357 残基去磷酸化,甚至在 RAS/RAF 突变的情况下,直接调节 YAP 的活性,从而在 CCA 中发挥抑癌作用^[47]。CCA 细胞系的表征表明 SHP2 水平与 pYAP^{Y357} 呈反比关系。SHP2 和 YAP 相互作用不仅可调节 CCA 的转录协同活性还可以调节对化疗的敏感性。YAP 活性与化疗耐药有关,在 SHP2 水平较高的 CCA 细胞中,药理抑制或基因缺失的 SHP2 会增加 YAP^{Y357} 磷酸化和 YAP 靶基因 (包括抗凋亡调节因子 MCL1) 的表达,从而增加对吉西他滨和顺铂的耐药性,SH2 低表达和 pYAP^{Y357} 高表达的细胞系对吉西他滨和顺铂呈现出耐药性^[48]。

2.7 SHP2 与 CRC

研究表明 SHP2 在 CRC 中发挥抑癌作用,SH2 可以抑制 CRC 的增殖和迁移,其机制是在 CRC 中负向调控 STAT3 的磷酸化^[49]。SHP2 的表达与肿瘤分化、TNM 分期和淋巴结转移有显著相关性,研究表明 SHP2 的表达与肿瘤的分化和进展呈负相关^[50]。在 CRC 中,肿瘤中 SHP2 表达水平高的患者预后较好^[51]。SHP2 的表达与肿瘤的侵袭性密切相关,SH2 可以抑制 CRC 的侵袭性,同时负向调节 STAT3 的激活,并随着肿瘤的进展而降低。CRC 是

一种炎症相关肿瘤^[52],遗传学研究发现,PTPN11 编码的 SHP2 是一种炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBDs) 易感基因,而 SHP2 与溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者的内含子多态性相关,肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 中 SHP2 的消融可导致 UC 的自发发展^[53-54]。在 CRC 中,肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 可以通过几种趋化因子如 CCL 2、CCL 5、VEGF 和 CSF-1 募集到肿瘤部位^[55]。TAM 需要 SHP2 才能发挥其抗肿瘤功能。TAM 上 SHP2 的缺失通过激活 p-STAT3 和抑制 p-NF- κ B p65 诱导其向 M2 表型极化, M2 巨噬细胞产生高水平的白介素 10 (interleukin-10, IL-10)、精氨酸酶 1 (arginase-1, ARG1)、几丁质酶 3 样蛋白 3 (chitinase-3-like protein, 3CHI 3L3)、和抵抗素样 A (resistin-like, ARETNLA),这有助于抗炎反应、伤口愈合和促癌活性^[56-57]。

3 SHP2 抑制剂的进展与展望

SHP2 抑制剂经历了从催化位点抑制剂到变构位点抑制剂,再到 SHP2 降解剂的研发历程。早期小分子 SHP2 抑制剂的尝试主要集中在活性位点抑制剂的开发,例如含磺胺基团、水杨酸的一类化合物和某些天然产物^[47,58]。尽管发现了几种催化 SHP2 抑制剂,但是由于 PTP 家族中磷酸酶活性域高度保守,使催化位点抑制剂在同源性高的 PTP1B、SHP1、SHP2 中缺乏选择性,且结构中大多含有模拟磷酸化底物与催化中心相互作用的极性和离子功能基团存在,导致催化位点抑制剂的细胞生物利用度和渗透性较差,由于他们明显缺乏所需的药代动力学特性,以及与其他 PTPs 的非特异性结合,使得靶向 SHP2 催化位点的抑制剂难以成药^[59-60]。后来研究表明, SHP2 的小分子抑制剂不仅与磷酸酪氨酸结合袋相互作用,还可以与特定 PTPs 特有的附近外周位点相互作用。2016 年,诺华团队在基于 SHP2 自抑制机制的磷酸酶测定研究中首次发现 SHP2 变构抑制剂 SHP099, SHP099 可以同时结合到 SHP2 的 N-SH2、C-SH2 和 PTP 结构域的界面上,并稳定 SHP2 的自抑制构象。变构抑制剂不仅具有良好的 SHP2 抑制活性,且选择性高、成药性好、可口服利用等优点弥补了催化位点抑制剂的不足,开启了新的研究方向。变构 SHP2 抑制剂也不是没有局限性,这些药物的一个关键局限性

是他们不能有效抑制 SHP2 突变体。因此,开发对 SHP2 突变体有效的抑制剂是后续研究的焦点。由于 SHP2 抑制剂不能有效作用 SHP2 突变体,因此通过蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 策略靶向降解 SHP2 成为 SHP2 介导的癌症治疗的替代策略,并为抑制 SHP2 活性提供了一种非常有效的方法。靶向蛋白水解嵌合体 PROTAC 是一种新型的、通过降解疾病相关蛋白而发挥治疗作用的策略^[61]。PROTAC 分子劫持 E3 连接酶与 POI 形成三元复合物,诱导蛋白酶体泛素化和随后的 POI 降解。其优势在于可以低剂量有效抑制 POI,并快速降解和清除,提供了一种高安全性、抗耐药性和广泛应用前景的有效策略。

4 总结与展望

我们总结归纳了 SHP2 在消化道肿瘤中的表达和预后。SHP2 在消化道肿瘤的表达量具有组织特异性, SHP2 在 OSCC、GC、PC 中高表达, SHP2 在 ESCC、HCC、CCA、CRC 中低表达。SHP2 在消化道肿瘤的作用同时也具有组织特异性, SHP2 在 OSCC、GC、PC 中发挥促癌作用, SHP2 在 ESCC、CCA、CRC 中发挥抑癌作用。

SHP2 既可作为致癌因子也可作为抑癌因子,在不同消化道肿瘤的作用机制是不同的。SHP2 作为抑癌因子,在 ESCC 中主要是通过 p-STAT3 的去磷酸化抑制 ESCC 的增殖和迁移从而发挥抑癌作用;在 CCA 中通过调节 HIPPO 通路效应物 YAP 从而发挥抑癌作用;在 CRC 中通过负向调节 STAT3 的激活从而发挥抑癌作用。SHP2 作为促癌因子,在 OSCC 中可能通过 SHP2 抑制某些细胞粘附分子的表达,诱导细胞迁移和侵袭,从而发挥促癌作用;在 HP 感染的 GC 中,通过 GAGA 蛋白与 SHP2 结合来激活 SHP2 的催化活性,从而引发 RAS 和细胞外信号调节的激酶依赖性信号级联反应,诱导胃上皮细胞异常增殖和迁移,从而发挥促癌作用;在 PDAC 中, SHP2 通过促进 KRAS 突变促进 PDAC 的发生,从而发生促癌作用。

SHP2 在 HCC 中作用是双重的,既是抑癌因子又是促癌因子。SHP2 作为促癌因子,通过激活 RAS/RAF/ERK 通路和 PI3K/AKT/mTOR 级联来促进 HCC 的生长和转移,从而发挥促癌作用。SHP2 作为抑癌因子,在肝细胞特异性缺失 SHP2 抑制了 IL-6 对 ERK 的激活,导致炎症 IL-6/STAT3 信号强

度显著增加,促进炎症信号传导和肝炎症和坏死,导致结节性增生和肿瘤的发展。

本文总结了 SHP2 在消化道肿瘤中的一致性作用规律。在消化道肿瘤中,SH2 作为抑瘤因子主要通过抑制或者拮抗 RAS-ERK、PI3K-AKT-mTOR、AK-STAT 通路介导细胞增殖、分化和迁移;除此之外 SHP2 还可以通过与肿瘤相关的其他物质发生作用参与细胞的增殖、分化、迁移,如 OSCC 中的 miR-186、CCA 中的 YAP。SHP2 作为促瘤因子主要是通过 RAS-ERK 通路中发挥促进细胞增殖、分化和迁移;除此之外 SHP2 与其相关通路上的 KRAS 突变发挥协同作用参与细胞的增殖、分化、迁移,如 PDAC 的 KRAS 突变。

SHP2 作为一种重要的磷酸化酶与多种消化道肿瘤的发生密切相关。根据作用底物的不同,SH2 在不同消化道肿瘤中发挥着不同的作用,既可以促进也可以抑制肿瘤的发生。PTPN11 作为 SHP2 的编码基因,为什么 PTPN11 的激活和失活突变会导致不同消化道肿瘤不同作用仍然令人费解,这仍然需要进一步去研究。

SHP2 药物的研发也在如火如荼的进行中,抑制或激活 SHP2 都为癌症治疗提供了希望,其保守的催化去磷酸化机制和独特的变构调控机制为 SHP2 靶向药物开发提供了机会。迄今为止,SH2 的靶向药物研发主要集中在小分子抑制剂领域,并且已进入临床试验阶段。SHP2 激活剂和基于蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC) 的 SHP2 降解剂也显示出良好的治疗前景,但是相关研究仍处于起步阶段。此外,使用 SHP2 抑制剂与其他靶点抑制剂联合治疗耐药性癌症是一种很有前途的策略。总的来说近年来 SHP2 抑制剂的研究已取得了长足的进步,目前已经成功开发了多个靶向 SHP2 变构位点的抑制剂,并且已有多个 SHP2 抑制剂获批临床。但是已一些已进入临床试验阶段 SHP2 抑制剂仍具有改进的药代动力学和药效学特性,需要进一步开发研究。同时,由于 SHP2 在正常情况下参与调节各种生理过程,因此 SHP2 抑制所引起的潜在副作用值得广泛关注。我们有充足的理由相信,未来 SHP2 抑制剂将会成为下一个药物研发的宝藏之地,是有望产生重大突破的全新药,也将会能造福更多的肿瘤患者。

参考文献:

[1] REIS E S, MASTELLOS D C, RICKLIN D, et al. Complement

in cancer: untangling an intricate relationship [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(1): 5-18.

[2] HOJMAN P, GEHL J, CHRISTENSEN J F, et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment [J]. Cell Metab, 2018, 27(1): 10-21.

[3] MATTIUZZI C, LIPPI G. Current cancer epidemiology [J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(4): 217-222.

[4] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.

[5] WU C, LI M, MENG H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(5): 640-647.

[6] 安庆玲, 谭邓旭, 师长宏. 结直肠癌基因工程小鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 660-667.

AN Q L, TAN D X, SHI C H. Genetically engineered mouse models of colorectal cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 660-667.

[7] 毛玉宁, 柳森森, 巩森森, 等. MMP2 在胃癌侵袭和转移中的作用 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 23-30.

MAO Y N, LIU S S, GONG M M, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the invasion and metastasis of gastric cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 23-30.

[8] 罗宝花, 刘晓秋, 雷静玉, 等. 胰腺癌免疫系统人源化小鼠模型的构建及评估 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 161-168.

LUO B H, LIU X Q, LEI J Y, et al. Construction and evaluation of humanized immune system mouse model with human pancreatic cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 161-168.

[9] CHAN R J, FENG G S. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase [J]. Blood, 2007, 109(3): 862-867.

[10] 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.

[11] LIU Q, QU J, ZHAO M, et al. Targeting SHP2 as a promising strategy for cancer immunotherapy [J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104595.

[12] NIOGRET C, BIRCHMEIER W, GUARDA G. SHP-2 in lymphocytes' cytokine and inhibitory receptor signaling [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2468.

[13] ROBERTS A E, ALLANSON J E, TARTAGLIA M, et al. Noonan syndrome [J]. Lancet, 2013, 381(9863): 333-342.

[14] BENTIREN-ALJ M, PAEZ J G, DAVID F S, et al. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia [J]. Cancer Res, 2004, 64(24): 8816-8820.

[15] KERR D L, HADERK F, BIVONA T G. Allosteric SHP2 inhibitors in cancer: targeting the intersection of RAS, resistance, and the immune microenvironment [J]. Curr Opin Chem Biol, 2021, 62: 1-12.

- [16] 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): 629–639.
- [17] 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.
- [18] HOF P, PLUSKEY S, DHE-PAGANON S, et al. Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2 [J]. Cell, 1998, 92(4): 441–450.
- [19] SONG Y, ZHAO M, ZHANG H, et al. Double-edged roles of protein tyrosine phosphatase SHP2 in cancer and its inhibitors in clinical trials [J]. Pharmacol Ther, 2022, 230: 107966.
- [20] ZHANG J, ZHANG F, NIU R. Functions of Shp2 in cancer [J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(9): 2075–2083.
- [21] TAJAN M, DE ROCCA SERRA A, VALET P, et al. SHP2 sails from physiology to pathology [J]. Eur J Med Genet, 2015, 58(10): 509–525.
- [22] ZHANG Z Y, WANG Y, DIXON J E. Dissecting the catalytic mechanism of protein-tyrosine phosphatases [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(5): 1624–1627.
- [23] ZHANG Z Y. Kinetic and mechanistic characterization of a mammalian protein-tyrosine phosphatase, PTP1 [J]. J Biol Chem, 1995, 270(19): 11199–11204.
- [24] DENU J M, LOHSE D L, VIJAYALAKSHMI J, et al. Visualization of intermediate and transition-state structures in protein-tyrosine phosphatase catalysis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(6): 2493–2498.
- [25] XIAO P, WANG X, WANG H M, et al. The second-sphere residue T263 is important for the function and catalytic activity of PTP1B via interaction with the WPD-loop [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 57: 84–95.
- [26] 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): 234–242.
- [27] 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.
- [28] WANG J, OUYANG S, ZHANG X, et al. Deregulation of hsa_circ_0001971/miR-186 and hsa_circ_0001874/miR-296 signaling pathways promotes the proliferation of oral squamous carcinoma cells by synergistically activating SHP2/PLK1 signals [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20561.
- [29] QI C, HAN T, TANG H, et al. Shp2 inhibits proliferation of esophageal squamous cell cancer via dephosphorylation of Stat3 [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 134.
- [30] AMIEVA M, JR PEEK R M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer [J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 64–78.
- [31] KABIR S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events [J]. Helicobacter, 2009, 14(3): 159–171.
- [32] JIANG J, JIN M S, KONG F, et al. Increased expression of tyrosine phosphatase SHP-2 in *Helicobacter pylori*-infected gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(4): 575–580.
- [33] YAMAZAKI S, YAMAKAWA A, ITO Y, et al. The CagA protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa [J]. J Infect Dis, 2003, 187(2): 334–337.
- [34] JIANG J, JIA Z F, KONG F, et al. Association of polymorphism of PTPN 11 encoding SHP-2 with gastric atrophy but not gastric cancer in *Helicobacter pylori* seropositive Chinese population [J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 89.
- [35] CHAN G, KALAITZIDIS D, NEEL B G. The tyrosine phosphatase Shp2 (PTPN11) in cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27(2): 179–192.
- [36] DRILON A, SHARMA M R, JOHNSON M L, et al. SHP2 inhibition sensitizes diverse oncogene-addicted solid tumors to re-treatment with targeted therapy [J]. Cancer Discov, 2023, 13(8): 1789–1801.
- [37] 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.
- [38] MULERO-SÁNCHEZ A, RAMIREZ C F A, DU CHATINIER A, et al. Rational combination of SHP2 and mTOR inhibition for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Mol Oncol, 2023, 17(6): 964–980.
- [39] HAN T, XIANG DM, SUN W, et al. PTPN11/Shp2 overexpression enhances liver cancer progression and predicts poor prognosis of patients [J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 651–660.
- [40] QIN C, YANG G, YANG J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 50.
- [41] RUESS D A, HEYNEN G J, CIECIELSKI K J, et al. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP2 phosphatase [J]. Nat Med, 2018, 24(7): 954–960.
- [42] FRANK K J, MULERO-SÁNCHEZ A, BERNINGER A, et al. Extensive preclinical validation of combined RMC-4550 and LY3214996 supports clinical investigation for KRAS mutant pancreatic cancer [J]. Cell Rep Med, 2022, 3(11): 100815.
- [43] SMOOT R L, WERNEBURG N W, SUGIHARA T, et al. Platelet-derived growth factor regulates YAP transcriptional activity via Src family kinase dependent tyrosine phosphorylation [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 824–836.
- [44] SUGIHARA T, WERNEBURG N W, HERNANDEZ M C, et al. YAP tyrosine phosphorylation and nuclear localization in cholangiocarcinoma cells are regulated by LCK and independent of LATS activity [J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(10): 1556–1567.
- [45] HILL K S, ROBERTS E R, WANG X, et al. PTPN11 plays

oncogenic roles and is a therapeutic target for *BRAF* wild-type melanomas [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2): 583–593.

[46] ZHAO H, MARTIN E, MATAKHA F, et al. Conditional knockout of SHP2 in ErbB2 transgenic mice or inhibition in HER2-amplified breast cancer cell lines blocks oncogene expression and tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2275–2290.

[47] XIE J, SI X, GU S, et al. Allosteric inhibitors of SHP2 with therapeutic potential for cancer treatment [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 10205–10219.

[48] BUCKARMA E H, WERNEBURG N W, CONBOY C B, et al. The YAP-interacting phosphatase SHP2 can regulate transcriptional coactivity and modulate sensitivity to chemotherapy in cholangiocarcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(10): 1574–1588.

[49] HUANG Y, WANG J, CAO F, et al. SHP2 associates with nuclear localization of STAT3: significance in progression and prognosis of colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17597.

[50] CAI P, GUO W, YUAN H, et al. Expression and clinical significance of tyrosine phosphatase SHP-2 in colon cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(3): 285–290.

[51] YU S J, YU J K, GE W T, 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.

[52] 樊建春, 荀敬, 朱梓嫣, 等. 蛋白质二硫键异构酶 A3 在消化系统肿瘤中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(4): 141–146.

FAN J C, XUN J, ZHU Z Y, et al. Research progress into protein disulfide isomerase A3 in digestive system tumors [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(4): 141–146.

[53] GAGNÉ-SANSFACON J, LANGLOIS A, LANGLOIS M J, et al. The tyrosine phosphatase Shp-2 confers resistance to colonic inflammation by driving goblet cell function and crypt regeneration [J]. *J Pathol*, 2019, 247(1): 135–146.

[54] HEUBERGER J, KOSEL F, QI J, et al. Shp2/MAPK signaling controls goblet/paneth cell fate decisions in the intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(9): 3472–3477.

[55] TARTAGLIA M, NIEMEYER C M, FRAGALE A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 148–150.

[56] MÜLLER P J, RIGBOLT K T, PATEROK D, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP2/PTPN11 mistargeting as a consequence of SH2-domain point mutations associated with Noonan Syndrome and leukemia [J]. *J Proteomics*, 2013, 84: 132–147.

[57] LEGIUS E, SCHRANDER-STUMPEL C, SCHOLLEN E, et al. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome [J]. *J Med Genet*, 2002, 39(8): 571–574.

[58] TANG K, JIA Y N, YU B, et al. Medicinal chemistry strategies for the development of protein tyrosine phosphatase SHP2 inhibitors and PROTAC degraders [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112657.

[59] FODOR M, PRICE E, WANG P, et al. Dual allosteric inhibition of SHP2 phosphatase [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(3): 647–656.

[60] QUINTANA E, SCHULZE C J, MYERS D R, et al. Allosteric inhibition of SHP2 stimulates antitumor immunity by transforming the immunosuppressive environment [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(13): 2889–2902.

[61] CHIRNOMAS D, HORNBERGER K R, CREWS C M. Protein degraders enter the clinic-a new approach to cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(4): 265–278.

[收稿日期]2023-09-06