

# 蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 基因及其与实体瘤关系

胡中倩, 张焯敏

**[摘要]** SHP2 属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员之一,是最早被定义为癌基因的酪氨酸磷酸酶。近年来, SHP2 激活突变和高表达在白血病、实体瘤和努南综合征中陆续被发现,与肿瘤的发生、发展和预后密切相关。目前, SHP2 基因已被研究用作临床肿瘤治疗的靶分子。

**[关键词]** SHP2 基因;蛋白酪氨酸磷酸酶;实体瘤

**[中图分类号]** Q555.7;R73

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2013)02-0113-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2013.02.016

通过基因突变或其他分子的变化,导致信号通路调控异常,最终可导致疾病<sup>[1]</sup>。作为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)和细胞因子受体信号转导通路中主要的调节因子蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 基因,在过去的10年, SHP2(人类 PTPN11 基因编码)突变与努南综合征(N Noonan syndrome, NS)等疾病密切相关,可导致身材矮小、颅面畸形、心脏缺陷和精神发育迟滞等<sup>[2]</sup>。到目前为止, SHP2 在血液肿瘤细胞中的作用相对而言已比较清楚。近来,人们又发现 SHP2 在肺癌<sup>[3]</sup>、胃癌<sup>[4]</sup>、宫颈癌<sup>[5]</sup>、甲状腺癌<sup>[6]</sup>和乳腺癌<sup>[7-8]</sup>等多种实体肿瘤组织中呈现高表达,并且这种高表达与肿瘤的发生、发展和预后有关。本文就 SHP2 及其近年来在实体瘤研究中新进展作如下综述。

## 1 SHP2 的结构及功能

**1.1 SHP2 的结构** SHP2 是一种非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,广泛表达于各组织,参与胚胎发育以及细胞增殖、分化、黏附、迁移等多种生物学行为的信号调控<sup>[9]</sup>。SHP2 在 N 末端含有 2 个相同的 SH2 区,每个 SH2 区具有独立的磷酸酪氨酸结合位点;在 C 末端含有 1 个蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)功能域、2 个 C 端的酪氨酸残基(Y542 和 Y580)以及 1 个富含脯氨酸(proline, Pro)的模体。其中 SH2 区是一个含有 100 个氨基酸残基的基团。SHP2 通过 SH2 功能域结合到酪氨酸磷酸蛋白质,使 PTPase 激活,从而作为下游信号分子参与信号转导,调节细胞增殖、分化、迁移、死亡等,是细胞因子、抗原、细胞外基质等的下游信号分子。SHP2 与其他分子中磷酸化的酪氨酸残基结合,从而指导由酪氨酸磷酸化所启动的信号转导级联反

应中的磷酸酶的特异性蛋白与蛋白之间的相互作用<sup>[10-12]</sup>。

**1.2 SHP2 的功能** 生理状态下 SHP2 通过其 N 端 SH2 结构域(N-SH2 Domain)与蛋白酪氨酸磷酸酶结构域(PTP Domain)结合,通过分子内的相互抑制,使磷酸酶维持在钝化状态而抑制 SHP2 磷酸酶的活性。经细胞因子、生长因子等刺激后,上游活化的蛋白通过酪氨酸磷酸化位点与 SHP2 SH2 结构域结合,或 SHP2 C 端 2 个酪氨酸位点磷酸化结合自身 SH2 结构域;而 C-SH2 结构域的作用主要是为 N-SH2 结构域与 SHP2 结合蛋白作用时提供能量和保持特异性,并不直接参与 SHP2 蛋白的活化过程。Y542 和 Y580 可能是某些生长因子如血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的磷酸化位点,并且其磷酸化后有助于 N-SH2 与 PTPase 之间抑制关系的解除,发挥蛋白酪氨酸磷酸酶的活性和接头蛋白的功能<sup>[13-15]</sup>。而 Pro 模体的作用目前还不清楚。SHP2 的这种活性转换的特性,使得各种关于 SHP2 的突变都有可能破坏 SHP2-PTPase 之间的自抑制调节界面,导致 SHP2 蛋白去磷酸化活性过度激活。研究认为 SHP2 结合蛋白 Gab2 的过度表达导致 SHP2 去磷酸化活性增强,与多种实体瘤的发生、发展密切相关。值得关注的是近来也有研究报道, SHP2 并不完全通过其 PTPase 结构域的催化活性发挥作用。SHP2 蛋白不依赖于蛋白酪氨酸磷酸酶活性的一些功能倍受关注,其机制尚不清楚。

## 2 SHP2 在信号转导中的作用

SHP2 作为多种生长因子的下游信号分子,可以直接与它们的受体相互作用,也可以与多种信号转导中间媒介体[如 SHPS21、Grb2、FRS2、JAK2、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3 kinase)]的 p85 亚单位、Gab1、Gab2 等相结合,以复

**[基金项目]** 江苏省卫生厅资助课题(H200756)

**[作者单位]** 210009 江苏南京,东南大学附属中大医院超声诊断科(胡中倩,张焯敏)

**[通讯作者]** 张焯敏, E-mail: zhangzhimin\_nanjing@hotmail.com

合式的信号传导作用,参与各种信号传导过程,如 Ras-Raf-MAP kinase、JAK-STAT3、PI3 kinase-Akt 等信号途径,从而调节细胞的增殖、分化、存活及癌基因的转化和肿瘤的发生、发展等。以前的研究表明, SHP2 在蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 和细胞外信号调节酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 通路中起正调控作用<sup>[16]</sup>; 而近来研究结果证实, SHP2 在信号传导途径中也可以是负性调控因子<sup>[2,10,32-33]</sup>。Yu 等<sup>[17]</sup> 在大鼠造血细胞的研究中发现, SH2 突变使 STAT5 的酪氨酸去磷酸化水平降低, 但却增强了与 Grb2、Gab2、p85 之间的相互作用, 从而促进白细胞介素-3 (interleukin-3, IL-3) 所启动的 ERK 和 PI3 kinase 通路的信号转导。Frearson 等<sup>[18-19]</sup> 在研究中均证实 SHP2 的催化突变使胰岛素刺激的 ERK 活化受到严重限制。Tang 等<sup>[20]</sup> 将失活突变的 SHP2 mRNA 显微注射到蟾蜍 (xenopus) 胚胎, 阻断了 FGF 刺激的 ERK 活性。这些均提示了 SHP2 与 Ras/ERK 通路高度相关。事实上, SHP2 的催化活性对于 Ras/ERK 活化是十分重要的<sup>[21]</sup>, 当生长因子受体活化后, 其酪氨酸残基发生自体磷酸化, 为 Grb2 和 SHP2 (含有 SH2 结构域的衔接蛋白) 磷酸酪氨酸结合区域 SH2 提供停靠位点。另外, Gab2 是 SHP2 下游的重要结合分子, Gab2 结构中包含 2 个 SHP2 的绑定位点, Gab2 激活后该位点首先发生自我磷酸化, 组成一类双磷酸化酪氨酸激活模式, 与 SHP2 分子中的 2 个 SH2 结合, 将 SHP2 分子内部的封闭构象解除并将其激活。Grb2 与磷酸化的生长因子受体的结合或 SHP2 与 Gab2 结合, 均可导致 Sos 蛋白在胞膜聚集。Sos 作为一种鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF), 可以催化膜结合蛋白 Ras 从无活性的 Ras-GDP 转换为有活性的 Ras-GTP。Ras-GTP 再进一步与下游的信号系统发生联系, 激活丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf-1 等, 进而在丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节酶的激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase, MEK) 作用下使 ERK 活化, ERK 活化后直接作用于细胞质的靶分子或转移到细胞核内调节基因转录, 使细胞增殖或分化。新近研究认为这一过程可能还受到 SHP2 结合蛋白和底物 (SHP substrate-1, SHPS-1)、Ras-GTP 酶活化蛋白 (Ras-GAP) 以及其他 Src 成员等的影响。SHP2 通过调节信号通路履行着不同的生物学功能, 其表达的正常与否直接决定了众多重

要生命活动的关键步骤。但是迄今为止, SHP2 介导的信号转导通路的某些步骤还有待于进一步的研究。

### 3 SHP2 在生长发育中的作用

蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 在调节信号转导及介导各种生物学过程中起到了非常重要的作用, 体细胞 SHP2 的突变和过表达可以影响这种磷酸酶的基础活性、SH2 结构域的结合率及底物特异性<sup>[21]</sup>。早在 1997 年, Yu 等<sup>[21-22]</sup> 研究小组就阐述了 SHP2 基因在正常造血细胞生长与发育中起着至关重要的作用, SHP2 突变体明显降低胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ES) 的分化潜能以及其他谱系的分化包括来源于突变 ES 的心肌细胞和成纤维细胞。

### 4 SHP2 在实体肿瘤中的高表达及其意义

近年来, SHP2 基因在实体瘤的发生、发展中的作用越来越引起人们重视。到目前为止, 有许多文献报道 SHP2 基因在多种实体肿瘤中呈现高表达, 这种高表达和肿瘤细胞的生长、转移及预后有一定的关系。Peng 等<sup>[23]</sup> 研究提示, 在前列腺上皮组织细胞增殖、分化及转化过程中, 存在 SHP1 和 SHP2 相关信号传导的改变, SHP2 异常激活和表达部位的改变可能是导致前列腺组织重构、增生及癌变的重要机制。彭敏峰等<sup>[24-25]</sup> 的实验也表明, 野生型 SHP2 可以促进前列腺细胞的增殖和穿膜能力。由此可见, SHP2 在前列腺增生和肿瘤的发生过程中发挥着重要调控作用。Bentires-Alj 等<sup>[2]</sup> 在神经母细胞瘤患者中发现 4 个 PTPN11 突变点 (E69K、T507K、Y62C、Y62D), 但在这些患者中很少发生 Ras 突变, 20% 发现有 1 型多发性神经纤维瘤基因突变。唐春兰等<sup>[26]</sup> 研究小组利用组织芯片技术共选取 80 例非小细胞肺癌 (nonsmall-cell lung cancer, NSCLC) 患者的肺癌标本, 结果显示 SHP2 在 NSCLC 中有较高的阳性表达率 (70.0%), 其中鳞癌占表达率的 72.5%, 腺癌则为 67.5%, 而在癌旁组织及其他正常肺组织中无表达。提示在 NSCLC 中, SHP2 的表达具有特异性和敏感性, SHP2 可作为检测 NSCLC 的新标志物, 且其存在与否可能与预后相关。Yu 等<sup>[21]</sup> 在研究 SHP2 小鼠中发现异常分化的肺细胞, 且表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 功能失调。提示 SHP2 可能作为 EGFR 的下游信号分子参与肺细胞的生长。Higuchi 等<sup>[27]</sup> 的研究结果提示, SHP2 的活化突变参与幽门螺杆菌相关胃癌的

发生,可能通过调解转变与胃上皮细胞相关蛋白-幽门螺杆菌毒力因子的相互作用有关。Jiang 等<sup>[28]</sup>亦发现 PTPN11 基因突变与中国人人群中幽门螺杆菌感染临床结果相关。现有的研究大多证实,SH2P 的激活突变与高表达与肿瘤的发生、发展亦呈正相关。

关于 SH2P 和实体瘤的关系研究已从早期的在肿瘤中表达及临床指标等关系上,向肿瘤发生、发展中的分子机制研究中延伸。Zhou 等<sup>[29]</sup>研究小组发现在乳腺肿瘤中,通过插入 SH2P 蛋白的小发卡 RNA (small hairpin RNA, shRNA) 抑制了 SH2P 蛋白表达,其 ERK、Akt 通路活性明显下降,证实 SH2P 表达下调可以使得乳腺癌细胞表型由间质细胞向上皮细胞转化;Meng 等<sup>[5]</sup>研究结果则揭示 SH2P 可能是人类乳头瘤病毒感染的宫颈癌一个有用的预后的诊断指标,并且在宫颈癌中 SH2P mRNA 和蛋白过度表达与免疫反应性纤维结合素的表达相关。在研究 SH2P 与乳腺肿瘤发病机制中,Zhou 等<sup>[29]</sup>首次检测了乳腺癌细胞中 SH2P 蛋白的表达情况,认为 SH2P 蛋白在促进乳腺癌发生中起了重大作用。Liu 等<sup>[30]</sup>研究小组发现,SH2P 可通过调节 ERK1/2 和 Akt,促进胶质细胞的成熟。Tsutsumi 等<sup>[31]</sup>对胃上皮细胞的研究中发现,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,SH2P 突变致使 FAK 磷酸化循环中断,同样 FAK 去磷酸化也被减少,导致细胞黏附性增高与移动性降低。Li 等<sup>[3]</sup>对肺部疾病的研究发现,与对照组相比,吸烟小鼠肺组织表现出更高水平的 SH2P 表达,选择性抑制 SH2P 与 IL-8 释放可减少小鼠的肺部炎症,且这与 EGFR、Grb2 及 MEK 信号通路相关。到目前为止,有关 SH2P 基因在肿瘤发生、发展和预后中的分子机制的研究才刚刚开始,随着分子生物学技术手段的不断更新,如基因芯片技术的成熟、小干扰 RNA 干扰实验的出现等,人们对 SH2P 基因在肿瘤发生、发展中的分子病理机制研究将会愈来愈深入。

## 5 SH2P 在实体肿瘤中的低表达及其意义

SH2P 属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员之一,SH2P 在大部分肿瘤中呈现高表达,具有一定的促进肿瘤生长作用。但是,在新近研究中发现,并非所有 SH2P 基因在肿瘤中都呈现高表达。Bard-Chapeau 等<sup>[32]</sup>在 2011 年报道,SH2P 在肝癌中发挥抑癌作用,SH2P 缺失促进肝细胞特异性炎症信号通过

STAT3 信号通路参与肝组织炎症、坏死,导致再生性增生和在老年小鼠肿瘤的发生、发展。此外,SH2P 缺失显著提高二乙基亚硝胺诱导的肝癌细胞的发展;同时,在检测人肝癌标本时发现,SH2P 在肝癌标本中呈低表达状态。Jiang 等<sup>[33]</sup>在 2012 年也报道,其应用免疫组织化学、定量逆转录聚合酶链式反应及免疫印迹等方法对多种组织类型肝癌标本进行 SH2P 表达检测,发现 SH2P 在肝癌组织较正常肝组织中表达是明显下调的。这些均提示,SH2P 有可能具有一定的抑癌功能。如能进一步阐明该基因的抑癌功能及其机制将大大促进对 SH2P 家族作用的了解。SH2P 在不同组织或不同肿瘤中表达状况也有很大差异,提示该基因家族功能的多元性,SH2P 的靶向治疗作用应该予以重新考虑。

从第 1 个 SH2P 基因报道以来已经 20 年。经各国科研人员努力,该基因在生长发育中的作用已较肯定。但该基因在实体瘤发生、发展中究竟起了什么作用仍然不清楚。各种 SH2P 基因在不同正常组织的分布存在很大差异,在不同部位肿瘤中既有高表达也有低表达。从现有的资料分析,该基因的功能具有多元性。探明 SH2P 基因在肿瘤发生、发展中的分子机制将为肿瘤诊断、防治提供新线索。

## 【参考文献】

- [1] Qu CK. The SH2P-2 tyrosine phosphatase: signaling mechanisms and biological functions [J]. Cell Res, 2000, 10 (4): 279-288.
- [2] Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, et al. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SH2P/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia [J]. Cancer Res, 2004, 64 (24): 8816-8820.
- [3] Li FF, Shen J, Juan H, et al. Shp2 Plays an important role in acute cigarette smoke-mediated lung inflammation [J]. J Immunol, 2012, 189 (6): 3159-3167.
- [4] Higuchi M, Tsutsumi R, Higashi H, et al. Conditional gene silencing utilizing the lac repressor reveals a role of SH2P-2 in cagA-positive Helicobacter pylori pathogenicity [J]. Cancer Sci, 2004, 95 (5): 442-447.
- [5] Meng F, Zhao X, Zhang S. Expression and significance of SH2P-2 in human papillomavirus infected cervical cancer [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32 (2): 247-251.
- [6] Miyamoto D, Miyamoto M, Takahashi A, et al. Isolation of a distinct class of gain-of-function SH2P-2 mutants with oncogenic RAS-like transforming activity from solid tumors [J]. Oncogene, 2008, 27 (25): 3508-3515.

- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Qu CK, Nguyen S, Chen J, et al. Requirement of Shp-2 tyrosine phosphatase in lymphoid and hematopoietic cell development[J]. *Blood*, 2001, 97(4):911-914.
- [10] Chan G, Kalaitzidis D, Neel BG. The tyrosine phosphatase Shp2 (PTPN11) in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(2):179-192.
- [11] Ostman A, Hellberg C, Böhmer FD. Protein-tyrosine phosphatases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4):307-320.
- [12] Lu W, Gong D, Bar-Sagi D, et al. Site-specific incorporation of a phosphotyrosine mimetic reveals a role for tyrosine phosphorylation of SHP-2 in cell signaling[J]. *Mol Cell*, 2001, 8(4):759-769.
- [13] Chan RJ, Feng GS. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase[J]. *Blood*, 2007, 109(3):862-867.
- [14] Mohi MG, Neel BG. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1):23-30.
- [15] Grossmann KS, Rosário M, Birchmeier C, et al. The tyrosine phosphatase Shp2 in development and cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 106:53-89.
- [16] 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.
- [17] Yu WM, Daino H, Chen J, et al. Effects of a leukemia-associated gain-of-function mutation of SHP-2 phosphatase on interleukin-3 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(9):5426-5434.
- [18] Frearson JA, Alexander DR. Protein tyrosine phosphatases in T-cell development, apoptosis and signaling[J]. *Immunol Today*, 1996, 17(8):385-391.
- [19] Noguchi T, Matozaki T, Horita K, et al. Role of SH-PTP2, a protein-tyrosine phosphatase with Src homology 2 domains, in insulin-stimulated Ras activation[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(10):6674-6682.
- [20] Tang TL, Freeman RM Jr, O'Reilly AM, et al. The SH2-containing protein-tyrosine phosphatase SH-PTP2 is required upstream of MAP kinase for early *Xenopus* development[J]. *Cell*, 1995, 80(3):473-483.
- [21] Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, et al. Role of the docking protein Gab2 in beta(1)-integrin signaling pathway-mediated hematopoietic cell adhesion and migration[J]. *Blood*, 2002, 99(7):2351-2359.
- [22] Qu CK, Yu WM, Azzarelli B, et al. Biased suppression of hematopoiesis and multiple developmental defects in chimeric mice containing Shp-2 mutant cells[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(10):6075-6082.
- [23] Peng MF, Shen JG. Expression of tyrosine phosphatase containing C-src homology SH-2 in benign prostate hyperplasia[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2007, 36(5):488-492.
- [24] 彭敏峰,高丽华,楼正清. 蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 在前列腺肿瘤组织中的表达[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(9):1969-1971, 1978.
- [25] He HY, Zheng J, Li Y, et al. SHP2 and MKP5 in P2Y purinergic receptor-mediated prostate cancer invasion[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2005, 34(5):288-292.
- [26] 唐春兰,周向东,杨和平,等. SHP2 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(2):98-101.
- [27] Higuchi M, Tsutsumi R, Higashi H, et al. Conditional gene silencing utilizing the lac repressor reveals a role of SHP-2 in cagA-positive *Helicobacter pylori* pathogenicity[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(5):442-447.
- [28] Jiang J, Jia ZF, 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.
- [29] Zhou XD, Agazie YM. Inhibition of SHP2 leads to mesenchymal to epithelial transition in breast cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(6):988-996.
- [30] Liu X, Li Y, Zhang Y, et al. SHP-2 promotes the maturation of oligodendrocyte precursor cells through Akt and ERK1/2 signaling in vitro[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e21058.
- [31] Tsutsumi R, Takahashi A, Azuma T, et al. Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of SHP-2 complexed with *Helicobacter pylori* CagA[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(1):261-276.
- [32] Bard-Chapeau EA, Li S, Ding J, et al. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5):629-639.
- [33] 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.