

张昊,刁庆飞,樊建春,等. SHP2在结肠炎相关性结肠癌与结直肠癌发展中的作用及其作为治疗靶点的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 163-171.  
Zhang H, Diao QF, Fan JC, et al. Role of SHP2 in development of colitis-associated colon cancer and colorectal cancer and its potential as a therapeutic target [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 163-171.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.017

# SHP2在结肠炎相关性结肠癌与结直肠癌发展中的作用及其作为治疗靶点的研究进展

张昊<sup>1</sup>, 刁庆飞<sup>1</sup>, 樊建春<sup>1</sup>, 李萌<sup>1</sup>, 贾举名<sup>1</sup>, 杨春白雪<sup>1</sup>, 武雪亮<sup>2,3\*</sup>

(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】** 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为威胁人类生命最常见的恶性肿瘤之一,其严重影响着患者的生活质量。近年来,SHP2(src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)成为癌症领域中备受关注的焦点,已经被证实与CRC有着密切的关系。SHP2,由PTPN11基因编码,是一种非受体酪氨酸激酶,在人体各组织和细胞中普遍存在。现有研究显示,SHP2在调控CRC及结肠炎相关性结肠癌(colitis-associated colon cancer, CAC)中扮演关键角色,并随着SHP2变构抑制剂的出现,SHP2成为了CRC患者新的潜在的治疗靶点。本文主要针对SHP2的结构及其在CRC和CAC中的影响进行综述。

**【关键词】** 酪氨酸磷酸酶;SHP2;PTPN11;结直肠癌;结肠炎相关性结肠癌

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 01-0163-09

## Role of SHP2 in development of colitis-associated colon cancer and colorectal cancer and its potential as a therapeutic target

ZHANG Hao<sup>1</sup>, DIAO Qingfei<sup>1</sup>, FAN Jianchun<sup>1</sup>, LI Meng<sup>1</sup>, JIA Juming<sup>1</sup>, YANG Chunbaixue<sup>1</sup>, Wu Xueliang<sup>2,3\*</sup>

(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】** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant life-threatening tumors, with serious impacts on patient quality of life. Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase (SHP2) has recently become a hot topic in the field of cancer research, and has demonstrated a close relationship with CRC. SHP2, encoded by the PTPN11 gene, is a non-receptor tyrosine kinase commonly present in various tissues and cells of the human body. Existing research shows that SHP2 plays a crucial role in regulating CRC and colitis-associated colon cancer (CAC), and the emergence of SHP2 allosteric inhibitors has identified SHP2 as a potential new therapeutic target for patients with CRC. Here we review the structure of SHP2 and its roles in CRC and CAC.

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

**【作者简介】**张昊(1998—),男,在读硕士研究生,研究方向:消化道恶性肿瘤的基础与临床。E-mail:18464268092@163.com

**【通信作者】**武雪亮(1984—),男,博士,副主任医师,研究方向:消化道恶性肿瘤的基础与临床。E-mail:wxlwk@163.com

**[Keywords]** tyrosine phosphatase; SHP2, *PTPN11*; colorectal cancer; colitis-associated colon cancer

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

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC), 一种普遍的消化系统恶性肿瘤, 近年来在全球范围内显著增长, 呈现出严峻的上升态势。CRC 的发生被认为是一个多层次、多基因突变积累的动态发展的过程, 涉及众多因素的交互作用<sup>[1]</sup>。CRC 通常在中晚期才被诊断出来, 导致生存期短, 预后差, 严重威胁着人类的生命健康<sup>[2]</sup>。现阶段尽管对 CRC 的发生机制已经有了很大的进展, 但其相关分子机制仍有待阐明。众所周知, 炎症对癌症的进展有着较大的影响, 长期慢性炎症的存在是肿瘤进展的驱动因素。除了已知的原发性 CRC 发病原因外, 结肠慢性炎症已代表一种独特的肿瘤发生途径, 在肿瘤的发生、发展和转移中起着重要作用<sup>[3-4]</sup>。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (crohn's disease, CD) 两种主要形式, 疾病持续时间越长, 癌变的风险越高, 最终可因为“慢性炎症-增生异常-癌”的致癌途径导致结肠炎相关性结肠癌 (colitis-associated colon cancer, CAC) 的发生。并且与原发性 CRC 相比, CAC 意味着病灶更多、病理类型更差、预后更差<sup>[5-6]</sup>。目前 IBD 的癌变机制尚不清楚, 临床上也缺乏有效的监测和预防手段。因此, 阐明结肠炎-癌的发病机制, 制定以炎症为靶点的防治措施或许是预防和治疗结直肠癌的潜在策略。

随着对 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2) 的研究越来越深入, 目前已有证据表明 SHP2 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等许多恶性肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用, 这表明 SHP2 或许可以作为治疗恶性肿瘤的一个有效治疗靶点<sup>[7-9]</sup>。目前对于 CRC 的治疗主要以手术、化疗、生物靶向治疗等手段为主。因此探索相关生物标志物, 进行早期诊断, 合理评估预后, 及时干预这对 CRC 的临床治疗非常重要。根据目前已有的研究表明, SHP2 对于 CRC 细胞的增殖、分化和转移的机制还尚未明确, 因此阐明 SHP2 在 CRC 中的作用机制, 或许可以为 CRC 的治疗提供新的思路。因此本文将主要从 SHP2 在

CRC 以及 CAC 中的影响机制进行综述。

## 1 SHP2 蛋白的基本结构与功能

SHP2 是蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 家族的一员<sup>[10]</sup>。由 *PTPN11* 基因编码, 该蛋白的分子量为 72 kDa<sup>[2]</sup>。其含有两个 N 端 Src 同源 2 构域 (Src homology 2 domain, SH2) 其分别称为 N-SH2 和 C-SH2, 而 C 端包含两个酪氨酸磷酸化位点, 且具有一段富含脯氨酸区段, 以及 1 个功能性的酪氨酸磷酸酶催化域。当 SHP2 蛋白处于非活性状态时, 其受到 PTP 结构域和 N-SH2 结构域的作用, 通过自催化机制使表面特定残基发生改变, 从而实现了对自身活性的抑制, 防止底物进入其活性位点。在生长因子或细胞因子的作用下, SHP2 通过 SH2 区域与磷酸酪氨酸结合, 引发构象改变, 进而揭露其催化部位, 实现了 SHP2 的精准激活过程<sup>[11]</sup>。SHP2, 作为一种磷酸酶, 与蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 紧密协作, 调控酪氨酸蛋白的磷酸化状态, 保持动态平衡。酪氨酸磷酸化失衡已被广泛证实与多种病症相关, 包括癌症、炎症和糖尿病等<sup>[12-14]</sup>。作为一种高度保守的酶, SHP2 广泛存在于从单细胞原生生物到哺乳动物的各种生物体内。因此, 探索 SHP2 所发挥的生理功能对各种实体瘤的诊治至关重要。

在 2007 年, *PTPN11* (SHP2 编码基因) 被认为是第一个编码酪氨酸磷酸酶的原癌基因<sup>[15]</sup>。同时它的激活突变也在发育障碍 Noonan 综合征 (Noonan syndrome, NS) 和儿童白血病中被描述<sup>[16]</sup>。越来越多的研究已经能够得出结论, SHP2 在几乎所有的恶性肿瘤中发挥重要作用。它们基于肿瘤组织的特异性和多种信号通路的调控来影响不同实体瘤的发生和发展, 如 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus tyrosine kinase/signal transducer and activator of tranion, JAK/STAT) 通路、鼠肉瘤病毒/丝裂原活蛋白激酶 (rat sarcoma virus/mitogen activated protein kinase, RAS/MARK) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein

kinase B, PI3K/AKT) 通路、程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (programmed death 1/programmed death ligand 1, PD-1/PDL-1) 通路、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 通路、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 通路等<sup>[7,9,14,17-18]</sup>。近年来,大量的研究表明,SH2 既可能发挥促肿瘤作用,也可能发挥抑制肿瘤发生发展作用,甚至可能在同一种癌症中发挥双重作用。因此,SH2 有望成为多种癌症治疗的潜在靶点,这也促使我们要尽快阐明 SH2 的多功能和复杂的调节机制以更好地理解其在肿瘤发生发展中的确切功能。

## 2 SH2 在炎症性肠炎中的影响

IBD 是一种以腹痛、腹泻或消化不良为症状的慢性肠道炎症为特征的疾病。IBD 的发生是由多种因素共同决定的,包括遗传易感性、环境和饮食因素以及肠道微生物群<sup>[13]</sup>。在 UC 和 CD 等 IBD 患者中,发展为 CRC 的风险要高得多。尤其是 UC 的存在是增加 CRC 风险的一个主要因素<sup>[3]</sup>。目前关于 SH2 对肠道炎症的影响已经有了初步的研究,因此关注于 SH2 对肠道炎症的影响或许可为预防和治疗结肠癌提供新的思路。

### 2.1 维持肠上皮细胞稳态

肠道上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 包括肠吸收细胞、杯状细胞、潘氏细胞和内分泌细胞,其中潘氏细胞专门分泌如溶菌酶和防御素等物质,这些物质直接对肠道微生物进行消灭,以保持肠道微生态平衡;杯状细胞则负责合成并分泌黏液蛋白,形成保护层,保护肠上皮细胞免受侵害,这是其黏膜屏障功能的体现<sup>[19]</sup>。COULOMBE 等<sup>[20]</sup>的研究揭示,小鼠肠上皮细胞中 SH2 基因的缺失会导致中间细胞,即杯状细胞和潘氏细胞谱系的共同祖先细胞显著减少,直接推动了结肠炎症的加速进程,并随着年龄的增长发生结肠炎相关腺癌的风险也会随之增大。该研究揭示了 SH2 在结肠上皮细胞中的细胞作用,其可能通过激活促进杯状细胞扩增的 B-RAF 激酶/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号激酶调节 (B-RAF kinase/mitogen activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase, BRAF/MEK/ERK) 信号传导通路,维持适当结肠黏膜屏障功能来抑制炎症的发展,从而在结肠中发挥肿瘤抑

制的作用<sup>[20-21]</sup>。

在 IECs 中 SH2 条件性缺失的小鼠随着年龄增长而发生结肠炎相关腺癌中,促炎转录因子占据了中心地位,可能与结肠黏膜中 Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B 和信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号的持续激活有关。其中 STAT3 可能是特别相关的,因为它可以被 IECs 中的 SH2 灭活,并且它是肠中黏膜伤口愈合的重要调节剂<sup>[22-23]</sup>。所以,SH2 可以调节结肠上皮细胞稳态的多个方面,包括增殖、分化、屏障功能和伤口闭合,以优化肠上皮细胞的功能<sup>[24]</sup>。

### 2.2 防止肠道炎症的发生

SH2 在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中有两个主要磷酸酶靶点分别是信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 和 STAT3,其中 STAT1 触发干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 分泌,STAT3 导致白细胞介素-17a (interleukin-17a, IL-17a) 产生<sup>[25]</sup>。LIU 等<sup>[26]</sup>在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中敲除 SH2,发现 SH2 的缺失导致对 STAT1 和 STAT3 的去磷酸化抑制作用减弱,从而引起 IFN- $\gamma$  和 IL-17a 等促炎细胞因子水平升高加重结肠炎。另外,该研究还发现除了这些炎症介质外,CD4<sup>+</sup>T 细胞中 SH2 的缺乏也会导致 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达的缺失,这是上皮恶化的征兆表现。巨噬细胞是表达白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 受体水平最高的细胞之一,而 IL-10 是肠内主要的抗炎细胞因子,其治疗 IBD 的疗效已得到临床验证。XIAO 等<sup>[13]</sup>发现炎症性肠病患者的结肠巨噬细胞和血液单核细胞中 SH2 的表达增加。从机制上讲,SH2 会破坏人和小鼠巨噬细胞中的 IL-10-STAT3 (STAT3 是 IL-10 受体下游的中枢转录因子) 信号转导及其依赖性抗炎反应。证明了巨噬细胞中的 SH2 显著影响了 IL-10 诱导的 STAT3 磷酸化水平,从而保护小鼠免受结肠炎和结肠炎驱动的结肠癌。

因此,基于以上的结果表明,通过控制肠道炎症可以有效地防止结肠癌的发生。CRC 的发生和发展深受肠道炎症微环境的直接影响,其中炎症细胞和炎症因子扮演着关键角色,它们对癌变进程起到显著促进作用 (见图 1)。此外,SH2 对炎症有着重要的调节作用,且长期慢性肠道炎

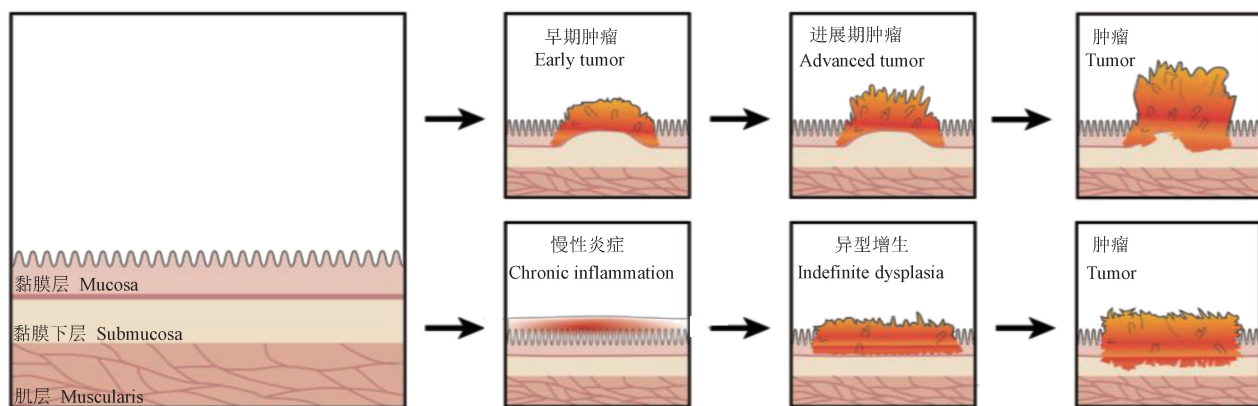


图 1 原发性直肠癌与结肠炎相关性结肠癌发展示意图

Figure 1 Primary CRC and CAC development diagram

症的存在是结肠癌的主要危险因素,所以,作用于炎症靶点或许是预防和治疗结肠癌的潜在治疗策略。

### 3 SHP2 在结直肠癌中的影响

众所周知,肿瘤的炎症微环境对肿瘤的治疗和预后有着较大的影响,因此,把肠道炎症与肠道肿瘤相结合,或许可以为 CRC 提供新的潜在治疗措施。因此深入探索 SHP2 调控 CRC 的作用机制,是决定其作为治疗靶点的关键。

#### 3.1 SHP2 在肿瘤侵袭和迁移方面的影响

近年来,研究关注 SHP2 在 CRC 中的影响已经成为热点之一。由于 SHP2 在 RAS/RAF/MEK/ERK 通路激活中也起到关键作用,因此研究 SHP2 是否参与了致癌性 Kirsten 鼠肉瘤病毒同源物(Kirsten rat sarcoma viral homolog, KRAS)信号转导的肠上皮转化是有必要的。已有研究结果表明 SHP2 沉默抑制了致癌 KRAS 通路,也抑制了 CRC 细胞中 IECs 的增殖、侵袭和肿瘤特性<sup>[27]</sup>。STAT3 是 STAT 蛋白家族重要的一员,包括 CRC 在内的多种肿瘤都与其相关,并在肿瘤的增殖、生存、转移和血管生成中发挥了重要的作用<sup>[9,13]</sup>。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,SH2 抑制 JAK2/STAT3 通路的激活,通过诱导细胞衰老而抑制 HCC<sup>[28]</sup>。同样的,与 HCC 相似,在 CRC 中,STAT3 磷酸化受 SHP2 的负向调控,表明 SHP2 能抑制 CRC 细胞的生长和侵袭<sup>[29]</sup>。在 CRC 的各类细胞系中,HCT-116 细胞是研究最广泛的癌细胞系之一。CHEN 等<sup>[30]</sup>

表明 SHP2 活性的丧失会促进 HCT-116 大肠癌细胞的生长。在 WU 等<sup>[14]</sup>的研究中发现条件性敲除 SHP2 基因并去除 SHP2 的去磷酸化活性,可激活血管生成素/酪氨酸激酶受体 2-PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(angiotensin/tyrosine kinase receptor-PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin, Ang/Tie2-PI3K/AKT/mTOR)通路,从而增强肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中肿瘤微血管生成,促进 CRC 的肝转移。

此外,外泌体是来自细胞的细胞外囊泡,直径 30~200 nm,可以调节转移、血管生成和耐药性<sup>[31]</sup>。在 LI 等<sup>[32]</sup>的研究中发现使用一种选择性 SHP2 抑制剂,苯胍基吡唑啉酮磺酸盐 1(phenylhydrazonopyrazolonesulfonate 1, PHPS1)诱导 SHP2 低表达后,低表达的 SHP2 可能会通过 PI3K/Akt 通路调节肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的 M2 极化并促进肿瘤源性外泌体的释放,当加入 LY294002(一种广谱 PI3K/AKT 抑制剂)后外泌体的释放被抑制。该研究表明 SHP2 低表达也可以通过 PI3K/AKT 通路促进 M2 型巨噬细胞外泌体的释放,从而增强 CRC 细胞的迁移和侵袭能力。

#### 3.2 SHP2 在肿瘤血管生成方面的影响

肿瘤的生长在很大程度上依赖于血管的生长,形成新生血管,从而为肿瘤细胞的新陈代谢提供原料<sup>[33]</sup>。SHP2,一种由 PTPN11 基因编码的蛋白酪氨酸磷酸酶,在血管细胞中普遍存在。SHP2,作为细胞信号转导的关键因子,在各种肿瘤中异常表达的现象已得到广泛证实,它与肿瘤

发生发展有着密切的关系<sup>[33]</sup>。

众所周知血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是新生血管和血管通透性的主要诱导因子,因此靶向 VEGF 抑制剂已成为了一个有希望的治疗癌症的方法<sup>[34]</sup>。根据以前的报道,SH2P2 可以与血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 直接作用,因此它也成为 VEGF-VEGFR2 信号途径的一个重要调节因子<sup>[35-36]</sup>。先前已有研究表明,小鼠内皮细胞中促血管生成转录因子 7 (SRY-box transcription factor 7, SOX7) 的表达缺失会诱发血管发育缺陷,最终导致胚胎死亡<sup>[37]</sup>。在 XU 等<sup>[33]</sup>的研究中得以证明 SOX7 在缺氧诱导的血管生成中起着调节作用,并证实 SH2P2 可调节凋亡信号调节激酶 1-c-Jun 氨基端激酶 (apoptosis signal-regulating kinase 1-c-Jun N-terminal kinase, ASK1-c-Jun) 信号传导,而 ASK1-c-Jun 信号传导调控 SOX7 的表达和病理性血管生成,进而影响肿瘤血管生成和血管异常的形成。缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 已被反复证实参与血管生成,MANSELL 等<sup>[38]</sup>则证明 Cx43 与 SH2P2 相互作用促进内皮细胞迁移,这使得 SH2P2 再次被证明是血管生成过程中的重要调节因子。

SH2P2 参与多种细胞的增殖、分化,以及在癌症中的血管信号传导和血管生成中发挥重要作用。同时 TME 中微血管的生成也为肿瘤发生远处转移提供了丰富的营养支持。由于 SH2P2 作为诱导肿瘤血管生成的关键因子,因此它有望成为抗肿瘤血管治疗成功的新的治疗靶点。

### 3.3 SH2P2 在肿瘤免疫微环境方面的影响

肠道,作为人体最大的外周免疫系统中心,包含着大量的免疫细胞,包括巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞及固有淋巴细胞等,发挥着关键的免疫功能<sup>[39]</sup>。肿瘤进展不仅源于肿瘤细胞的遗传学和表观遗传的变化,更是与 TME 动态交互影响的产物。TME 主要由癌细胞、癌相关成纤维细胞、免疫细胞 (包括活跃的巨噬细胞和 T 淋巴细胞) 以及非细胞成分共同构成。其中,免疫细胞的作用尤其显著,特别是它们的积极作用备受关注<sup>[40]</sup>。

随着深入研究发现,TAMs 是肿瘤免疫抑制

微环境的重要组成部分,也是浸润 TME 的主要基质细胞。在 TME 中,巨噬细胞展现出动态的分化能力,具体可分为两种截然不同的功能类别:一是 M1 型 (经典激活) 的巨噬细胞,二是 M2 型 (交替激活) 的巨噬细胞,这两种表型对肿瘤的发展具有显著影响。M1 型 TAMs 被认定为具备抗癌作用的抑制因子,相反,M2 型 TAMs 普遍被视为有利于肿瘤生长的促进因子<sup>[41]</sup>。因此,目前癌症治疗的一大关键焦点在于调控 TAMs 的极化,倾向于抑制其 M2 类型的发展,同时推动其转向更具抗癌性的 M1 类型。WANG 等<sup>[42]</sup>研究发现,通过 SH2P2 的激活可以促进 TAMs 向 M1 表型极化。LI 等<sup>[32]</sup>研究发现 TAMs 中 SH2P2 缺失会进一步刺激 M2 型巨噬细胞通过 PI3K/AKT 产生 P-PI3K、P-AKT、IL-10、精氨酸酶-1 (arginase-1),从而进一步加重巨噬细胞 M2 极化,最终导致小鼠 CRC 肿瘤的侵袭和转移。值得注意的是,当加入 LY294002 时,上述被刺激的蛋白表达显著降低,进一步证实了 SH2P2 的低表达可能通过 PI3K/AKT 通路促进 TAMs 向 M2 表型极化。因此,在 TAMs 中 SH2P2 低表达的 CRC 患者的预后情况较 TAMs 中 SH2P2 高表达的 CRC 患者要差,且 TAMs 中 SH2P2 的表达量与 CRC 肝转移呈负相关<sup>[42]</sup>。

肿瘤微环境中的 T 淋巴细胞因其突出的作用也受到广泛的关注。在免疫系统中,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞根据其独特功能被细分为四个关键亚群:Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞以及 Treg,它们各自在免疫应答中扮演着至关重要的角色。在肿瘤的发生和发展过程中,4 种亚群各司其职:TH1 细胞尤为关键,它通过释放 IFN- $\gamma$  并增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的功能,从而有效遏制肿瘤的生长<sup>[43]</sup>。在 LIU 等<sup>[26]</sup>的一项 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞敲除 SH2P2 的研究中发现 STAT1 被过度激活,导致 Th1 分化和 IFN- $\gamma$  产生增加,并且 IFN- $\gamma$  的增加可以激活 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs),从而进一步抑制 CRC 的发生。

此外,SH2P2 也参与调控 T 细胞中免疫检查点通路,如程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 轴和 CD47/信号调节蛋白  $\alpha$  (CD47/signal regulatory protein  $\alpha$ , CD47SIRP $\alpha$ ) 轴<sup>[44]</sup>。总之,SH2P2 在肿瘤微环境中通过结合不同的信号

通路发挥着重要的作用,这为克服 CRC 的免疫抑制微环境提供了新的思路。

### 3.4 SHP2 介导的肿瘤耐药性

综上所述,SH2P2 广泛表达并主要通过激活 RAS-ERK 和 PI3K-AKT 信号通路调节细胞存活和增殖<sup>[32,45]</sup>。另外,SH2P2 在 PD-1 途径中扮演了核心角色,它对于 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的免疫抑制效应调节至关重要<sup>[18,46]</sup>。研究表明,SH2P2 过表达或异常激活介导了多种癌症的耐药性,包括转移性乳腺癌细胞、非小细胞肺癌和 CRC<sup>[45,47]</sup>。SH2P2 可以通过上调多个受体酪氨酸蛋白激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 下游的 AKT 和 ERK 通路,降低癌细胞对临床使用的抗癌药物的敏感性<sup>[17,48]</sup>。先前已有研究证明 SH2P2 蛋白序列中第 62 位的酪氨酸残基 (tyrosine-62, Tyr-62) 是 SH2P2 的 N-SH2 结构域的一部分,该结构域是多种疾病中已知的突变热点,包括 NS 和幼年型粒-单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)。该区域的突变通常通过稳定 SH2P2 的开放构象而导致组成性活性 SH2P2 突变体,从而拮抗 SH2P099 (一种高效选择性的 SH2P2 抑制剂) 和其他通过维持自抑构象而起作用的变构抑制剂对 SH2P2 的抑制,这证明了 Tyr-62 是 SH2P099 抑制 SH2P2 活性的无效原因<sup>[49-50]</sup>。

KRAS 和神经母细胞瘤 RAS 病毒同源物 (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS) 突变发生在约 45% 的 CRC 中,且致癌性 RAS 可以诱导细胞增殖,增加运动能力,减少接触抑制,改变代谢,并降低基因组完整性<sup>[48]</sup>。先前有研究报道,联合使用 MEK 抑制剂 (曲米替尼) 和 CDK4/6 抑制剂 (帕博西利布) 在抑制 KRAS 介导的 CRC 生长方面产生了显著的协同效应<sup>[48,51]</sup>。SH2P2 抑制最近已被证明可以防止对 MAPK 途径抑制剂的适应性耐药性,这可能是由通过受体酪氨酸激酶的多因素信号传导和 MAPK 途径控制下的抑制性磷酸酶的减少介导的<sup>[52-53]</sup>。同时还有其他研究发现,在机制上 *PTPN11* 的抑制阻断了 RTKs 向 RAS-MEK-ERK 通路的信号传递<sup>[46]</sup>。因此,SH2P2 是一个很有希望的靶点,尤其是在 RAS 突变型癌症的联合治疗中,可以对抗几种靶向癌症药物的内在耐药性和获得性耐

药性<sup>[17]</sup>。

在 CRC 中,PI3K/AKT 通路的激活水平高于其他癌症,表明 PI3K/AKT 通路在癌症中的关键作用<sup>[17,54]</sup>。在 LI 等<sup>[17]</sup>的一项实验中,通过靶向 AKT 后,观察到通过敲除 AKT,SH2P099 会显著降低 CRC 细胞的增殖和集落形成。同样这也证明了先前的一个结论,AKT 信号转导通路的抑制可使 SH2P099 的作用变得敏感,且 AKT 通路的激活通常与耐药性相关<sup>[55-56]</sup>。此外他们还评估了 SH2P099 和 MK-2206 (一种特异性 AKT 抑制剂) 对 CRC 的联合作用,表明 SH2P099 和 MK-2206 之间存在协同作用,显示出有一个有希望的治疗策略<sup>[17]</sup>。CHEN 等<sup>[57]</sup> 和 SUN 等<sup>[58]</sup> 也证明了 SH2P099 在与 PI3K 抑制剂 (如 Pictilisib) 联合应用时显示出协同潜能。所以表明了 SH2P2 抑制后 AKT 通路的快速反馈再激活,可能是 CRC 抵抗 SH2P2 抑制的关键机制<sup>[17]</sup>,这些研究表明了 SH2P2 和 AKT 信号转导通路之间存在复杂的相互作用。

SH2P2 是一个潜在的肿瘤治疗靶点,特别是对许多依赖它生存的 RTKs 驱动的肿瘤。因此,将 RTKs 与 RAS-RAF-MEK-ERK 和 RAS-PI3K-Akt-mTOR 通路联系起来的 SH2P2 抑制对 RAS 突变或 Braf 突变的癌细胞株是有效的<sup>[17]</sup>。SH2P2 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合使用也产生了协同效应,并克服了对 PD-1 抑制剂的耐药性。因此,靶向 SH2P2 磷酸酶对于预防化疗和免疫治疗的内在和获得性耐药性以及消除其致癌功能,最终改善患者预后至关重要。

## 4 讨论与展望

结直肠癌的发病率和病死率在所有实体瘤中始终占据显著高位,严重威胁着人类的生命健康,堪称常见恶性肿瘤中的主要杀手。在当前快速发展的科研背景下,特别是在结直肠癌及结肠炎相关性结肠癌中,SH2P2 的潜在功能逐渐被人们所发现,引发了广泛且深入的研究兴趣。SH2P2 在保持肠上皮细胞生态平衡、精细调控炎症反应中扮演着至关重要的角色,特别是在结直肠癌的发展和进程中展现出显著的影响作用。当前的科研研究表明,SH2P2 分子在癌症治疗领域展现出了广阔的潜力和前景。基于以上的分析,SH2P2 在不同类型的肿瘤中既可以发挥促进肿瘤的作

用,又可以发挥抑制肿瘤的作用,甚至可以在一个肿瘤中同时发挥促进和抑制的双重作用。对于 SHP2 功能的多样性,还需要进一步的实验来探索。SHP2 参与了多种肿瘤的调控,但似乎扮演着矛盾的角色。上述有趣的现象可能归因于肿瘤的异质性,即不同肿瘤细胞、肿瘤细胞和肿瘤循环细胞之间的相互作用影响患者的预后。众所周知,在临床上应用抑制剂治疗肿瘤必须使其具有较高的特异性,因此对于开发针对结直肠癌的 SHP2 抑制剂仍然是有希望且具有挑战性的。目前,尽管已有文献探讨了 SHP2 抑制剂在临床研究中的潜力,但大多仍处于初级阶段。因此,深入探究 SHP2 在结直肠癌中的具体作用机制至关重要。一旦揭示其奥秘,SHP2 抑制剂有可能从理论走向实际,发展为一种具有前景的临床治疗药物,并广泛应用于多种人类肿瘤的治疗中。

#### 参考文献:

- [ 1 ] YING J, ZHOU H Y, LIU P, et al. Aspirin inhibited the metastasis of colon cancer cells by inhibiting the expression of toll-like receptor 4 [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8: 1.
- [ 2 ] YUAN H, ZHAO J, YANG Y, et al. SHP-2 interacts with CD81 and regulates the malignant evolution of colorectal cancer by inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13273–13284.
- [ 3 ] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715–730.
- [ 4 ] RAJAMÄKI K, TAIRA A, KATAINEN R, et al. Genetic and epigenetic characteristics of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(2): 592–607.
- [ 5 ] GENÉ M, CUATRECASAS M, AMAT I, et al. Alterations in p53, microsatellite stability and lack of MUC5AC expression as molecular features of colorectal carcinoma associated with inflammatory bowel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8655.
- [ 6 ] QUAGLIO A E V, GRILLO T G, DE OLIVEIRA E C S, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4053–4060.
- [ 7 ] MARTIN E, AGAZIE Y M. SHP2 potentiates the oncogenic activity of  $\beta$ -catenin to promote triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(11): 1946–1956.
- [ 8 ] MAINARDI S, MULERO-SÁNCHEZ A, PRAHALLAD A, et al. SHP2 is required for growth of KRAS-mutant non-small-cell lung cancer *in vivo* [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 961–967.
- [ 9 ] LEE Y J, SONG H, YOON Y J, et al. Ethacrynic acid inhibits STAT3 activity through the modulation of SHP2 and PTP1B tyrosine phosphatases in DU145 prostate carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113920.
- [ 10 ] WANG Q, ZHAO W C, FU X Q, et al. Exploring the distinct binding and activation mechanisms for different CagA oncoproteins and SHP2 by molecular dynamics simulations [J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 837.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] PACCOUD R, SAINT-LAURENT C, PICCOLO E, et al. SHP2 drives inflammation-triggered insulin resistance by reshaping tissue macrophage populations [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(591): eabe2587.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] WU X, GUAN S, LU Y, et al. Macrophage-derived SHP-2 inhibits the metastasis of colorectal cancer via Tie2-PI3K signals [J]. *Oncol Res*, 2023, 31(2): 125–139.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] KANUMURI R, KUMAR PASUPULETI S, BURNS S S, et al. Targeting SHP2 phosphatase in hematological malignancies [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(4): 319–332.
- [ 17 ] LI Y, YUAN Y, ZHANG F, et al. Therapeutic suppression of FAK-AKT signaling overcomes resistance to SHP2 inhibition in colorectal carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739501.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] ZHOU B, YUAN Y, ZHANG S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [ 20 ] COULOMBE G, LANGLOIS A, DE PALMA G, et al. SHP-2 phosphatase prevents colonic inflammation by controlling secretory cell differentiation and maintaining host-microbiota homeostasis [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(11): 2529–2540.
- [ 21 ] COULOMBE G, LEBLANC C, CAGNOL S, et al.

- Epithelial tyrosine phosphatase SHP-2 protects against intestinal inflammation in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(11): 2275–2284.
- [22] XU D, QU C K. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4925–4932.
- [23] ZHANG W, CHAN R J, CHEN H, et al. Negative regulation of Stat3 by activating PTPN11 mutants contributes to the pathogenesis of Noonan syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(33): 22353–22363.
- [24] 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.
- [25] CHANG C J, LIN C F, LEE C H, et al. Overcoming interferon (IFN)- $\gamma$  resistance ameliorates transforming growth factor (TGF)- $\beta$ -mediated lung fibroblast-to-myofibroblast transition and bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114356.
- [26] LIU W, GUO W, SHEN L, et al. T lymphocyte SHP2-deficiency triggers anti-tumor immunity to inhibit colitis-associated cancer in mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 7586–7597.
- [27] 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.
- [28] 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): 178–189.
- [29] 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.
- [30] CHEN X, FU X, ZHAO W, et al. Loss of tyrosine phosphatase SHP2 activity promotes growth of colorectal carcinoma HCT-116 cells [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 83.
- [31] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487–514.
- [32] 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.
- [33] XU Z, GUO C, YE Q, et al. Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6310.
- [34] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30–39.
- [35] KROLL J, WALTENBERGER J. The vascular endothelial growth factor receptor KDR activates multiple signal transduction pathways in porcine aortic endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(51): 32521–32527.
- [36] MANNELL H, KROTZ F. SHP-2 regulates growth factor dependent vascular signalling and function [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(6): 471–483.
- [37] KIM K, KIM I K, YANG J M, et al. SoxF transcription factors are positive feedback regulators of VEGF signaling [J]. *Circ Res*, 2016, 119(7): 839–852.
- [38] MANNELL H, KAMERITSCH P, BECK H, et al. Cx43 promotes endothelial cell migration and angiogenesis via the tyrosine phosphatase SHP-2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 294.
- [39] HOU Q, HUANG J, AYANSOLA H, et al. Intestinal stem cells and immune cell relationships: potential therapeutic targets for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 623691.
- [40] ZHAO S, MI Y, GUAN B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 156.
- [41] CAI J, HUANG L, TANG H, et al. Macrophage migration inhibitory factor of *Thelazia callipaeda* induces M2-like macrophage polarization through TLR4-mediated activation of the PI3K-Akt pathway [J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21866.
- [42] 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.
- [43] PAL R, RAKSHIT S, SHANMUGAM G, et al. Involvement of Xeroderma Pigmentosum Complementation Group G (XPG) in epigenetic regulation of T-Helper (TH) cell differentiation during breast cancer [J]. *Immunobiology*, 2022, 227(5): 152259.
- [44] LI Y, ZHOU H, LIU P, et al. SHP2 deneddylation mediates tumor immunosuppression in colon cancer via the CD47/SIRP $\alpha$  axis [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(4): e162870.
- [45] TANG C, LUO H, LUO D, et al. Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2 mediates cisplatin-related drug resistance by inhibiting apoptosis and activating the Ras/PI3K/Akt1/survivin pathway in lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 611–618.
- [46] PRAHALLAD A, HEYNEN G J, GERMANO G, et al.

- PTPN11 is a central node in intrinsic and acquired resistance to targeted cancer drugs [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 1978–1985.
- [47] CHEN H, LIBRING S, RUDDRARAJU K V, et al. SHP2 is a multifunctional therapeutic target in drug resistant metastatic breast cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39(49): 7166–7180.
- [48] SOROKIN A V, KANIKARLA MARIE P, BITNER L, et al. Targeting RAS mutant colorectal cancer with dual inhibition of MEK and CDK4/6 [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(18): 3335–3344.
- [49] LAROCHELLE J R, FODOR M, VEMULAPALLI V, et al. Structural reorganization of SHP2 by oncogenic mutations and implications for oncoprotein resistance to allosteric inhibition [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4508.
- [50] PFEIFFER A, FRANCIOSA G, LOCARD-PAULET M, et al. Phosphorylation of SHP2 at Tyr62 enables acquired resistance to SHP2 allosteric inhibitors in FLT3-ITD-driven AML [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(11): 2141–2155.
- [51] ZIEMKE E K, DOSCH J S, MAUST J D, et al. Sensitivity of KRAS-mutant colorectal cancers to combination therapy that cotargets MEK and CDK4/6 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2): 405–414.
- [52] FEDELE C, RAN H, DISKIN B, et al. SHP2 inhibition prevents adaptive resistance to MEK inhibitors in multiple cancer models [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1237–1249.
- [53] SUN Y, MEYERS B A, CZAKO B, et al. Allosteric SHP2 inhibitor, IACS-13909, overcomes EGFR-dependent and EGFR-independent resistance mechanisms toward osimertinib [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(21): 4840–4853.
- [54] EBI H, CORCORAN R B, SINGH A, et al. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4311–4321.
- [55] VITIELLO P P, CARDONE C, MARTINI G, et al. Receptor tyrosine kinase-dependent PI3K activation is an escape mechanism to vertical suppression of the EGFR/RAS/MAPK pathway in KRAS-mutated human colorectal cancer cell lines [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 41.
- [56] DATTA J, DAMODARAN S, PARKS H, et al. Akt activation mediates acquired resistance to fibroblast growth factor receptor inhibitor BGJ398 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(4): 614–624.
- [57] CHEN Y N, LAMARCHE M J, CHAN H M, et al. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 148–152.
- [58] SUN B, JENSEN N R, CHUNG D, et al. Synergistic effects of SHP2 and PI3K pathway inhibitors in GAB2-overexpressing ovarian cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(1): 145–159.

[收稿日期]2024-06-01