

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.020

· 综述 ·

蛋白酪氨酸磷酸酶 Shp2 与肿瘤

Protein tyrosine phosphatase Shp2 and tumor

谷佳¹, 韩涛²▲, 赵宁¹, 谢晓冬², 郭星¹(1. 中国医科大学 附属第一医院 耳鼻喉科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 沈阳军区总医院 肿瘤科, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] Shp2(SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2)分子由 *PTPN11* 基因编码,是一个在体内广泛存在的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,既可以通过磷酸酶的催化活性来正向调控下游信号转导通路,也可以作为磷酸酶非依赖性的接头蛋白发挥正向调控作用,在特定的条件下亦可发挥负向调控作用,从而广泛参与细胞的分化、迁移等生物学功能的调控及相关的信号转导过程。*PTPN11* 突变被认为是青少年粒单细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)的高危因素,同时,因其在不同类型白血病中均存在着 *Shp2* 的异常活化和突变而被认为是白血病的原癌基因;在前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌和神经胶质瘤中,*Shp2* 也被报道呈过度活化状态;在肺癌中 *Shp2* 作为癌基因通过调控多种机制促进肿瘤的发生、发展。但在肝癌发生过程中,*Shp2* 却在特定环境的影响下发挥抑癌基因的作用。总之,作为重要的节点分子,*Shp2* 在肿瘤发生、发展的过程中发挥着重要的调控作用,是潜在的治疗靶点。

[关键词] Shp2;生物学功能;信号转导;肿瘤

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0623-06

酪氨酸激酶的磷酸化作用与酪氨酸磷酸酶的去磷酸化作用是生物体内普遍存在的调控细胞信号转导过程的重要方式,它们共同调节细胞内蛋白质的酪氨酸磷酸化水平^[1-2]。*Shp2*(SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2)是一种非穿膜型蛋白酪氨酸磷酸酶,广泛表达于人体各种细胞和组织中,对细胞内其他信号分子发挥去磷酸化作用^[3-6]。一般来说,蛋白激酶促进信号传递,蛋白磷酸酶抑制信号传递,*Shp2* 的特殊之处在于其去磷酸化效应也可以正向调控信号转导过程,从而在调节细胞恶性转化、介导肿瘤发生发展等多种恶性生物学行为中发挥重要作用^[7-8]。近年来,*Shp2* 的结构、生物学功能及其在肿瘤发生发展中的作用受到了广泛关注。

1 Shp2 的结构和功能

目前已知的蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)家族序列共包含 107 个基因,编码整个 PTP 家族成员,按催化结构域氨基酸序列的不同 PTP 可以分为四大家族:第一类包括 38 个严格氨基酸特异性的经典 PTP 和 61 种双特异性磷酸酶(dual specificity phosphatase, DSP)^[9-10];第二类为单层膜的低分子量 PTP,在人类中由 *APC1* 基因编码;第三类是酪氨酸及苏氨酸特异的磷酸酶;第四类为天门冬氨酸家族,在发育中起到重要作用^[11]。

Shp2 属于经典 PTP,由 *PTPN11* 基因编码,在上个世纪九十年代由不同的实验室分别克隆并命名为 *Shp2*、*PTP1D*、*SH-PTP3*、*SH-PTP2* 以及 *Syp*。*Shp2* 存在两种形式,m*Shp2*(膜型)及 c*Shp2*(胞质型),与造血细胞特异性的 *Shp1* 磷酸酶具有相似的分子构型,两者同源性极高^[12]。*Shp2* 在 N 末端含有两个 SH2 区(N-SH2 和 C-SH2),每个 SH2 区具有独立的磷酸酪氨酸结合位点,其主要功能是调节催化速度和酶与底物的结合^[4]。在 C 末端含有一个磷酸酶 PTP 功能域及两个重要的酪氨酸残基(Tyr542 和 Tyr580),这两个酪氨酸残基磷酸化后可以调节 *Shp2* 的活性。在非活化状态下,*Shp2* 的 N-SH2 结构域能够与 PTP 结构域上相应的酪氨酸磷酸化位点结合,形成环状结构,从而阻断磷酸酶的催化活

[基金项目] 辽宁省医学高峰建设专项经费资助项目(No. 4010218);中国医科大学“十二五”医学教育科学研究课题资助项目(No. YDJK2012012)。Project supported by the Medical Peak Construction Special Fund of Liaoning Province(No. 4010218), and the Twelfth Five Years Plan of Medical Education Scientific Research of China Medical University(No. YDJK2012012)

[作者简介] 谷佳(1984-),女,辽宁省葫芦岛市人,硕士生,主要从事喉癌的基础与临床研究。E-mail: gujia19840128@aliyun.com;韩涛(1984-),男,辽宁阜新人,博士,主要从事肿瘤的基础与临床研究。

▲为共第一作者

[通信作者] 郭星(Guo Xing, Correspondence author, E-mail: guoxing1958@sina.com)

性。当含有磷酸化酪氨酸残基的配体与 N-SH2 结构域特异性结合后,引起构型改变,暴露 PTP 结构域的催化活性位点,从而指导由酪氨酸磷酸化所启动的信号转导级联反应^[5]。Shp2 的激活突变主要位于 N 端的 SH2 结构域,其中最常见的是 E76K 和 D61A 突变,这些位点的激活突变使 N-SH2 与 PTP 结构域部分或完全解离,导致 Shp2 酪氨酸磷酸酶活性增强。还有研究^[6]证实,Shp2 依赖于第 459 个半胱氨酸残基(C459S)发挥生物学作用,将其突变可导致 Shp2 的催化活性完全消失。Shp2 结构中的 C-SH2 功能域则增加了 Shp2 与底物相互作用的专一性和亲和力,C-末端则富含脯氨酸基团,其具体功能尚有待研究^[4]。

2 Shp2 的细胞生物学作用

Shp2 是一种特殊的酪氨酸磷酸酶,它既可以通过磷酸酶的催化活性来正向调控下游信号转导通路,也可以作为磷酸酶非依赖性的接头蛋白发挥正向调控作用,在特定条件下亦可发挥负向调控作用。

2.1 Shp2 相关细胞信号转导通路

Shp2 可以通过多条信号转导途径调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族。MAPK 家族的主要成员包括胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、P38-丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK, P38)及 c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)三类,它们在细胞分化、周期调控、生长及衰老、死亡等方面共同发挥生物学作用^[13]。

作为一些细胞因子如胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factors, IGF)、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)等的下游信号分子,Shp2 可以通过与生长因子受体结合蛋白-2-相关结合体-1 (growth factor receptor binding protein-2-associated binder-1, Gab1)和 RasGTP 酶活性蛋白(Ras GTPase-activating proteins, RasGAP)^[7,14]等分子的结合而对 Ras/MAPK 信号通路发挥正性调控作用,将细胞外信号通过级联扩增反应传递到细胞内并引起相应的生物学效应。

在特定的环境和条件下,Shp2 对 JAK/STAT 通路的调控既有正向作用,又表现出负向调节功能。Shp2 可以通过与 IL6 受体亚单位 gp130 中 Tyr759 位点结合来激活 MAPKs 途径,影响血管平滑肌细胞的增殖,而通过与 gp130 中其他四种酪氨酸磷酸化位点(Y767, Y814, Y905, Y915)结合 Shp2 可发挥磷

酸酶的作用,通过使 STAT3 去磷酸化而抑制其激活,进而发挥生物学作用。在肝癌发生过程中,Shp2 可通过抑制 STAT3 的激活抑制肝癌的发生^[15-17]。同样,在涉及 I 型干扰素(IFN- α/β)表达的 JAK1/STAT1 途径中,Shp2 也是通过去磷酸化 STAT1 而起负调节作用^[18]。

Shp2 影响的另一条重要的信号转导通路是磷脂酰肌醇-3 激酶-丝/苏氨酸蛋白激酶(phos-phatidylinositol 3 kinase/Akt, PI3-K/Akt)信号通路。PI3-K 由一个催化亚基(p110)和一个调节亚基(p85)组成,Shp2 可能通过影响 p85 的活性进而活化 Akt,发挥重要的生物学作用^[19-20]。

最新的研究^[21]显示,Shp2 还可以通过负调控 parafibromin 的活性进而影响其与 β -catenin 的结合,活化 Wnt 信号转导通路进而在肿瘤的发生过程中发挥正向调控作用。Christina 等^[22]发现,Shp2 可以在胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的作用下调控 mTOR/S6K 信号转导通路进而调控细胞生长。

2.2 Shp2 调节细胞分化、黏附和移动

体外研究表明,Shp2 与细胞分化密切相关。据报道^[23-24],敲除小鼠胚胎干细胞 Shp2 基因后可引起淋巴细胞、红系/粒系等多个造血系统的发育障碍,并可导致胚胎干细胞的死亡。在少突胶质细胞分化的过程中伴随着 Shp2 表达量的增加,进一步的研究^[24]显示,Shp2 作为新的分化因子参与了少突胶质细胞的分化。这些研究均提示,Shp2 参与了细胞生命活动中的分化调节,对细胞的发育过程具有重要意义。

Shp2 具有促进细胞移动的作用,其机制可能是通过下调 E-钙黏蛋白的表达、上调金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 和 MMP-9 的分泌并降解细胞外多种胶原及基质,从而为细胞移动提供有利条件^[25]。Mairi 等^[26]研究发现,在 IL-1 作用下,Shp2 可能通过第 542 位上的酪氨酸残基与 Gab1 结合来活化下游 ERK 信号转导通路,进而促进成纤维细胞在局部的移动。Tsutsumi 等^[27]通过对胃上皮细胞的研究发现,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平衡中,Shp2 突变打破了这种动态平衡状态,使 FAK 去磷酸化减少,增加了细胞的黏附性并降低了细胞的移动能力。在病理状态下,Shp2 还能够介导包括乳腺癌在内的多种肿瘤细胞在体内的侵袭转移^[28-30]。

3 Shp2 与肿瘤

3.1 Shp2 与白血病

已有的研究^[31]证实, *PTPN11* 基因突变引起 50% 的个体出现努南(Noonan)综合征。努南综合征患者常常伴有轻度骨髓增殖性疾病, 甚至有少数患者演变成致命性幼年型儿童粒单核细胞白血病(juvenile chronic myelomonocytic leukemia, JMML), 而 *PTPN11* 突变被认为是幼年 JMML 的高危因素^[31]。大多数成人白血病患者的原代白血病细胞中 Shp2 呈活化和异常突变状态, 并可能通过募集 S/G₂ 期和 M 期细胞进而在白血病细胞恶性增殖与分化的过程发挥重要作用^[32]。据报道^[33-35], 一些 Shp2 突变体能使造血祖细胞对造血生长因子的刺激变得异常敏感, 如在小鼠骨髓细胞或胎肝细胞中表达白血病相关 Shp2 突变体后能诱发细胞因子非依赖性髓系集落(CFU-GM)形成和增大, 并改变髓系分化。Shp2 的磷酸酶活性对造血细胞的发育也至关重要^[36]。新近的一项研究^[37]表明, 增殖活跃的人造血细胞中高表达 Shp2, 处于静止期或分化终末期的造血细胞很少表达 Shp2。

3.2 Shp2 与前列腺癌

Tassidis 等^[38]通过对含有详细临床预后信息的 122 例前列腺癌及癌旁组织的组织芯片进行 Shp2 的免疫组织化学染色分析, 发现 Shp2 在前列腺癌细胞的胞质及胞核中表达增高, 但在胞质中 Shp2 的表达增加水平与前列腺癌的生长和预后呈负相关; 同时发现, 前列腺癌细胞核中 Shp2 表达增强则强烈提示前列腺癌的血管转移, 这种看似矛盾的现象及生物学机制仍需要深入研究。也有研究^[39]报道, 利用 Shp2 野生型质粒和负性突变质粒分别转染转移能力高低不同的前列腺癌细胞系, 结果发现, Shp2 可以通过正性调控 P2Y 嘌呤受体介导的 MAPK 的活化(主要是调控 Erk 的活化)来促进前列腺癌细胞的转移侵袭能力。可以看出, Shp2 在前列腺癌的表达水平和表达部位与前列腺癌患者的预后有着密切的联系, 但目前关于 Shp2 与前列腺癌的关系的报道不多, 其具体机制还需进一步研究证实。

3.3 Shp2 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一, 有 10% ~ 15% 的乳腺癌组织存在着 Shp2 及其结合蛋白 Gab2 的表达上调, 提示 Shp2 分子的表达在乳腺癌发生过程中具有重要的作用^[40]。Wang 等^[25]通过对乳腺癌细胞 MCF-7 的研究发现, Shp2 显性负性突变后可以上调 E-钙黏蛋白的表达和促进 FAK 激酶

的磷酸化效应, 并且与对照细胞相比, Shp2 突变后抑制了 IL-1 引起的 MMP9 分泌, 最终导致细胞之间及细胞与细胞基质间的黏附能力下降。因此, Shp2 在乳腺癌的侵袭及转移过程中发挥了正向调控作用, 提高了肿瘤的迁移运动能力, 并为乳腺癌细胞的侵袭转移提供有利条件。最新的研究^[30]显示, Shp2 通过介导 Erk1/2 的活化调控其下游转录因子 ZEB (zinc finger E-box-binding)和 c-myc 依赖的 LIN28B (LIN28 Homolog B)的激活, 诱导 *Let-7* microRNA 及 *c-myc* 和 *RAS* 等基因的表达, 从而形成正反馈信号转导环路来影响乳腺癌肿瘤干细胞的调控及乳腺癌的进展。因此, Shp2 作为重要的调控分子和潜在的治疗靶点在乳腺癌发生发展过程中所起的作用越来越受到关注。

3.4 Shp2 与肺癌

Shp2 在肺癌的发生发展中也发挥了重要的作用。Bentires 等^[41]在对 65 例非小细胞肺癌细胞株研究中发现了 2 个 *PTPN11* 的突变, 存在于 Shp2 分子 N-SH2 结构域内的 V45L 和 N58S 位点。此外, 发现在非小细胞肺癌中 *K-RAS*、*EGFR* 和 *B-RAF* 三个基因也发生了突变, 并且与 *PTPN11* 基因的突变密切相关。唐春兰等^[42]研究发现, Shp2 所引起的酪氨酸磷酸化状态的异常与非小细胞肺癌病理特征密切相关。Bhandary 等^[43]也发现, 尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂(urokinase type plasminogen activator, uPA)与其受体 uPAR 之间的相互作用在肿瘤细胞的增殖和黏附及转移侵袭过程中扮演重要的角色, uPA 与 uPAR 的表达和肺癌的预后密切相关。用 *Shp2* cDNA 转染肺鳞癌细胞 H157 发现, Shp2 可通过抑制 *uPAR* mRNA 转录来抑制 uPAR 的表达, 进而影响肺癌细胞的生物学功能。此外, 还有研究^[44-45]发现, 大部分非小细胞肺癌表现出 EGFR 高表达, 而 EGFR 完全激活 ERK 通路需要 Shp2 的参与。总之, 对 Shp2 的功能、作用机制及信号通路的深入研究, 可能为肺癌的早期诊断和治疗提供新的策略。

3.5 Shp2 与胰腺癌

酪氨酸激酶 Src 是肿瘤靶向治疗的一个重要靶点, 但在肿瘤治疗中单独应用 Src 的抑制剂效果一直不理想。美国安德森癌症中心在最新的研究^[46]中发现, 同时应用 siRNA 或小分子抑制剂干扰 Shp2 和 Src 的表达后, 胰腺癌细胞的生长、黏附、转移和侵袭及肿瘤形成能力明显受到抑制。虽然 Src 抑制酪氨酸磷酸化的过程, Shp2 促进酪氨酸磷酸化的过程, 两者行使着相互拮抗的生物学作用, 但是 Shp2 又是一种特殊的酪氨酸磷酸酶癌基因, 往往具有促

进肿瘤发生发展的功能,因此,靶向 Shp2 具有良好的协同效应。

3.6 Shp2 与胃癌

Jiang 等^[47]通过分析 305 例胃癌组织及 83 例胃癌旁组织中 Shp2 的表达发现,62.6% 的胃癌组织和 32.5% 的癌旁组织中表达 Shp2,且在幽门螺杆菌阳性组高于阴性组,提示 Shp2 在胃癌的发生中具有一定的生物学意义。细胞毒素相关基因 A(cytotoxin-associated gene A, CagA)蛋白是 I 型幽门螺杆菌的主要致病因子,Higashi 等^[48]发现,Shp2 可以特异性地结合酪氨酸磷酸化的 CagA,进而活化 RAS 等信号通路和启动细胞外信号转导通路。因此,Shp2 介导的磷酸化效应被认为是 CagA 阳性的幽门螺杆菌促进胃癌发生的机制之一。而 Shp2 在胃癌发生过程中的具体机制尚不十分清楚,对其深入的研究将为阐明胃癌的发病机制和制定抗癌策略开辟新的途径。

3.7 Shp2 与神经系统肿瘤

神经胶质瘤是神经系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制至今未明,但是随着 Shp2 分子在神经胶质瘤中作用的不断阐明,为神经胶质瘤的分子靶向治疗指出了新的方向。Shp2 与 Gab1 结合后可以作为重要的调控分子介导神经胶质瘤细胞中的 EGFR 活化 NF- κ B 通路,并且 Shp2 过度表达后还可以显著上调 NF- κ B 转录活性和 DNA 结合活性^[2]。同时,Shp2 的 459 位点的失活突变可导致 Gab1 的磷酸化活化,这提示 Shp2 通过其 SH2 区域发挥磷酸酶活性并抑制 NF- κ B 通路。因此,Shp2 是胶质瘤细胞重要的调控因子,其不同的区域可以发挥不同的作用。Liu 等^[49]发现,血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFR α)多肽可以调控 PI3-K/Akt/mTOR 通路促进胶质瘤发生,这一过程受到 Shp2 的调控。最近的研究^[50]还表明,Shp2 可以通过抑制成胶质细胞瘤的衰老从而使其永生,介导成胶质细胞瘤细胞的生长。因此,Shp2 做为重要的调控因子在神经系统肿瘤的发生发展中起到重要作用。

3.8 Shp2 与肝癌

Shp2 虽然被认为是一种癌基因,但据最近的文献报道^[17,51],对肝细胞 Shp2 条件性敲除小鼠在出生后 12 ~ 15 d 时进行化学诱癌处理,在诱癌剂 DEN 作用下,小鼠发生肝脏细胞死亡,进而继发炎症和损伤,长期刺激下将会诱发肝细胞代偿性增殖并引发肝癌。因此,Shp2 被认为在肝癌发生的过程中起到了抑癌基因的作用。但是,Shp2 的发现者之一冯根

生教授在 *Cancer cell* 上发文对此做出解释^[52],Shp2 等分子在肝脏特定的环境下(如炎症环境下)抑制了肝细胞损伤后的代偿性增殖,而这种作用具有条件依赖性,在另一些环境因子作用下也会发挥其癌基因的作用,Shp2 的这种既有癌基因又有抑癌基因的双向性是既对立又统一地存在于细胞内部,根据细胞及其环境的差异而发挥不同的作用。

4 结 语

Shp2 是一个在胞质中广泛表达的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,参与了细胞的分化、迁移等多种生物学功能的调控及信号转导过程,并且与乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌等一系列肿瘤的发生、发展密切相关。随着对 Shp2 在肿瘤发生、发展过程中作用机制的不断深入研究,parafibromin 和 mTOR 等^[21-22]作为 Shp2 新的调控基因不断被发现,这也为抗肿瘤药物的研发和肿瘤的治疗提供了新的靶点。但是,最近的一些报道^[17,51]也显示,Shp2 在肝癌的发生过程中发挥了抑癌基因的作用,且其表达水平与肝癌的预后呈负相关。提示 Shp2 在肿瘤行为调控中可能还具备抑癌基因的生物学特性,这取决于肿瘤细胞所处的微环境及肿瘤细胞的特异性^[52]。总之,作为重要的节点分子,Shp2 在肿瘤发生发展的过程中发挥着重要的调控作用,是肿瘤治疗的潜在靶点。但 Shp2 作为磷酸酶和接头蛋白在肿瘤行为调控中尚有许多分子机制有待阐明,期待更深入的研究,推进以其为靶点的诊断和治疗手段从基础走向临床,使更多的肿瘤患者获益。

【参 考 文 献】

- [1] Pawson T, Kofler M. Kinome signaling through regulated protein-protein interactions in normal and cancer cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 147-153.
- [2] Lim WA, Pawson T. Phosphotyrosine signaling: Evolving a new cellular communication system [J]. *Cell*, 2010, 142(5): 661-667.
- [3] Kharitonov A, Chen Z, Sures I, et al. A family of proteins that inhibit signalling through tyrosine kinase receptors [J]. *Nature*, 1997, 386(6621): 181-186.
- [4] Poole AW, Jones ML. A SHPing tale: Perspectives on the regulation of SHP-1 and SHP-2 tyrosine phosphatases by the C-terminal tail [J]. *Cell Signal*, 2005, 17(11): 1323-1332.
- [5] Feng GS, Hui CC, Pawson T. SH2-containing phosphotyrosine phosphatase as a target of protein-tyrosine kinases [J]. *Science*, 1993, 259(5101): 1607-1611.
- [6] Adachi M, Sekiya M, Miyachi T, et al. Molecular cloning of a novel protein-tyrosine phosphatase SH-PTP3 with sequence similarity to the src-homology region 2 [J]. *FEBS Lett*, 1992, 314(3):

- 335-339.
- [7] Julien SG, Dube N, Hardy S, et al. Inside the human cancer tyrosine phosphatome [J]. *Nat Rev Cancer* 2011, 11(1): 35-49.
- [8] Ha CH, Bennett AM, Jin ZG. A novel role of vascular endothelial cadherin in modulating c-Src activation and downstream signaling of vascular endothelial growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(11): 7261-7270.
- [9] Andersen JN, Jansen PG, Echwald SM, et al. A genomic perspective on protein tyrosine phosphatases: Gene structure, pseudogenes, and genetic disease linkage [J]. *FASEB J*, 2004, 18(1): 8-30.
- [10] Alonso A, Rahmouni S, Williams S, et al. Tyrosine phosphorylation of VHR phosphatase by ZAP-70 [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 44-48.
- [11] 史一搏, 赵涵芳. 蛋白酪氨酸磷酸酶家族及其生理作用 [J]. *生命的化学*, 2007, 4(207): 312-314.
- [12] Freeman RM Jr, Plutsky J, Neel BG. Identification of a human src homology 2-containing protein-tyrosine-phosphatase: A putative homolog of *Drosophila* corkscrew [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(23): 11239-11243.
- [13] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
- [14] Montagner A, Yart A, Dance M, et al. A novel role for Gab1 and SHP2 in epidermal growth factor-induced Ras activation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(7): 5350-5360.
- [15] Chong ZZ, Maiese K. The Src homology 2 domain tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2: Diversified control of cell growth, inflammation, and injury [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(11): 1251-1267.
- [16] Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors [J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2548-2556.
- [17] 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.
- [18] Chang YP, Tsai CC, Huang WC, et al. Autophagy facilitates IFN-gamma-induced Jak2-STAT1 activation and cellular inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(37): 28715-28722.
- [19] Zhang SQ, Tsiaras WG, Araki T, et al. Receptor-specific regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase activation by the protein tyrosine phosphatase Shp2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(12): 4062-4072.
- [20] Diaz ME, Gonzalez L, Miquet JG, et al. Growth hormone modulation of EGF-induced PI3K-Akt pathway in mice liver [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(2): 514-523.
- [21] Takahashi A, Tsutsumi R, Kikuchi I, et al. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(1): 45-56.
- [22] Zito CI, Qin H, Blenis J, et al. SHP-2 regulates cell growth by controlling the mTOR/S6 kinase 1 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(10): 6946-6953.
- [23] Chan RJ, Johnson SA, Li Y, et al. A definitive role of Shp-2 tyrosine phosphatase in mediating embryonic stem cell differentiation and hematopoiesis [J]. *Blood*, 2003, 102(6): 2074-2080.
- [24] Li Y, McClintick J, Zhong L, et al. Murine embryonic stem cell differentiation is promoted by SOCS-3 and inhibited by the zinc finger transcription factor Klf4 [J]. *Blood*, 2005, 105(2): 635-637.
- [25] Wang FM, Liu HQ, Liu SR, et al. SHP-2 promoting migration and metastasis of MCF-7 with loss of E-cadherin, dephosphorylation of FAK and secretion of MMP-9 induced by IL-1beta *in vivo* and *in vitro* [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 89(1): 5-14.
- [26] MacGillivray M, Herrera-Abreu MT, Chow CW, et al. The protein tyrosine phosphatase SHP-2 regulates interleukin-1-induced ERK activation in fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 27190-27198.
- [27] 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(29): 261-276.
- [28] Yang X, Dutta U, Shaw LM. SHP2 mediates the localized activation of Fyn downstream of the alpha6beta4 integrin to promote carcinoma invasion. [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(22): 5306-5317.
- [29] Swarbrick A, Daly RJ. New insights into signalling networks regulating breast cancer stem cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(5): 321.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 张婷, 徐荣臻. 蛋白酪氨酸磷酸酶 Shp2:一种新的白血病相关细胞原癌基因和抗白血病药物靶分子 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2007, 30(5): 425-428.
- [33] Loh ML, Vattikuti S, Schubert S, et al. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2004, 103(6): 2325-2331.
- [34] Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, et al. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104(2): 307-313.
- [35] Mohi MG, Williams IR, Dearolf CR, et al. Prognostic, therapeutic, and mechanistic implications of a mouse model of leukemia evoked by Shp2 (PTPN11) mutations [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(2): 179-191.
- [36] Broxmeyer HE, Etienne-Julian M, Gotoh A, et al. Hematopoietic colony formation from human growth factor-dependent TF1 cells and human cord blood myeloid progenitor cells depends on SHP2 phosphatase function [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(6): 998-1006.
- [37] Xu R, Yu Y, Zheng S, et al. Overexpression of Shp2 tyrosine phosphatase is implicated in leukemogenesis in adult human leuke-

- mia [J]. Blood, 2005, 106(9): 3142-3149.
- [38] Tassidis H, Brokken LJ, Jirstrom K, et al. Low expression of SHP-2 is associated with less favorable prostate cancer outcomes [J]. Tumour Biol, 2013, 34(2): 637-642.
- [39] 贺慧颖, 郑杰, 李燕, 等. SHP2 和 MKP5 在 P2Y 嘌呤受体介导的人前列腺癌细胞侵袭中的调控机制研究 [J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(5): 288-292.
- [40] Bentires-Alj M, Gil SG, Chan R, et al. A role for the scaffolding adapter GAB2 in breast cancer [J]. Nat Med, 2006, 12(1): 114-121.
- [41] Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, 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.
- [42] 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.
- [43] Bhandary YP, Velusamy T, Shetty P, et al. Post-transcriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor expression in lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(4): 288-298.
- [44] Furcht CM, Munoz RAR, 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.
- [45] Tang C, Luo D, Yang H, et al. Expression of SHP2 and related markers in non-small cell lung cancer: A tissue microarray study of 80 cases [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2013 [Epub ahead of print].
- [46] Gomes EG, Connelly SF, Summy JM. Targeting the Yin and the Yang: Combined inhibition of the tyrosine kinase c-Src and the tyrosine phosphatase SHP-2 disrupts pancreatic cancer signaling and biology *in vitro* and tumor formation *in vivo* [J]. Pancreas, 2013, 42(5): 795-806.
- [47] Jiang J, Jin MS, 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.
- [48] Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, et al. *Helicobacter pylori* CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation [J]. J Biol Chem, 2004, 279(17): 17205-17216.
- [49] Liu KW, Feng H, Bachoo R, et al. SHP-2/PTPN11 mediates gliomagenesis driven by PDGFRA and INK4A/ARF aberrations in mice and humans [J]. J Clin Invest, 2011, 121(3): 905-917.
- [50] Sturla LM, Zinn PO, Ng K, et al. Src homology domain-containing phosphatase 2 suppresses cellular senescence in glioblastoma [J]. Br J Cancer, 2011, 105(8): 1235-1243.
- [51] 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.
- [52] Feng GS. Conflicting roles of molecules in hepatocarcinogenesis: Paradigm or paradox [J]. Cancer Cell, 2012, 21(2): 150-154.
- [收稿日期] 2013-03-12 [修回日期] 2013-05-11
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域唯一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)