

· 综 述 ·

肝再生磷酸酶-3与恶性肿瘤关系的研究进展

程 然, 王震侠*

(内蒙古医科大学附属医院普通外科肝胆病区, 呼和浩特 010050)

【摘 要】肝再生磷酸酶-3 (PRL-3) 属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族, 它发挥作用的方式是通过调节酪氨酸残基的磷酸化状态实现对蛋白质活性的调控。已有的研究表明, PRL-3与人多种肿瘤的发生、发展、转移及预后密切相关, 可能参与调节肿瘤细胞的骨架重建、细胞黏附性和上皮间充质化的过程, 这可能成为治疗多种类型肿瘤的药物靶点。本文对PRL-3与肿瘤关系的研究现状和进展做一综述。

【关键词】肝再生磷酸酶-3; 肿瘤; 转移; 预后

【中图分类号】 R730

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00242

Relationship between phosphatase of regenerating liver-3 and malignant tumors: research progress

CHENG Ran, WANG Zhen-Xia*

(Sector of Hepatobiliary Diseases, Department of General Surgery, Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3) belongs to a protein tyrosine phosphatase family, and regulates the protein activity by modifying the phosphorylation of tyrosine residues. Previous studies reported that PRL-3 was closely involved in the occurrence, development, metastasis and prognosis of many kinds of malignant tumors. It probably participats in the reconstruction of the cytoskeleton, the regulation of cell adhesion, and the process of epithelial-mesenchymal transition. PRL-3 might be a promising target for developing drugs in cancer treatment. In this paper, we reviewed the research progress in the relationship between PRL-3 and cancer.

【Key words】 phosphatase of regenerating liver-3; tumor; metastasis; prognosis

Corresponding author: WANG Zhen-Xia, E-mail: wzhenxia@163.com

蛋白酪氨酸残基的磷酸化与去磷酸化过程是细胞信号转导调节的一个重要方式, 这一过程由蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 家族共同完成, 一起参与并调节机体各种蛋白的生理功能, 在信号传递过程中有正负调控作用。其中PTK可使蛋白磷酸化, PTP可使蛋白去磷酸化。在细胞内任何异常的蛋白酪氨酸残基的磷酸化和去磷酸化都可能扰乱正常的细胞信号传递, 这与肿瘤的发生发展密切相关。肝再生磷酸酶 (phosphatases of regenerating liver-3, PRL-3) 是近年来发现的细胞内PTP, 其家族包括PRL-1, PRL-2和PRL-3 3个成员。这些PRL成员有着高度一致的氨基酸序列, 分别位于同源染色体6q12, 1p35和8q24^[1], 都有一个CX₅R

活化区以实现蛋白去磷酸化的生理功能。PRL-3分子是由173个氨基酸组成的复杂结构, 包括一条5肽链的β片层和6个α螺旋。PRL-3在人体多种恶性肿瘤中可见其高表达, 且与肿瘤的发生发展、浸润、转移、预后有关。

1 PRL-3与肿瘤发生发展的机制

1.1 PRL-3与细胞骨架重建

细胞骨架蛋白的磷酸化和去磷酸化水平参与了细胞形态调节, 其主要成分为肌动蛋白。小G蛋白的Rho家族是肌动蛋白细胞骨架重装的主要调节因子, 它在细胞信号转导通路中起到信号转换器的作用, 可调节张力丝和黏着斑的形成, 还可促进胞膜前缘伪足形成及后缘胞体收缩, 影响细胞移动, 从

而在细胞迁移中起重要作用。Fiordalisi等^[2]研究发现PRL-3能上调RhoA和RhoC的表达,使肌动蛋白骨架构型发生改变而促进肿瘤转移。PRL-3介导的细胞迁徙还能使ROCK抑制剂受阻断,由此推断PRL-3可以通过Rho/ROCK信号通路影响细胞骨架系统,参与细胞迁徙过程。此外, Semba等^[3]发现PRL-3能降低角蛋白8(keratin8, KRT8)的磷酸化水平,尤其在结肠癌组织浸润边缘和肝转移灶中,可见PRL-3还可通过调节KRT8来影响细胞迁移, PRL-3介导的KRT8去磷酸化可能参与了肿瘤的转移。最新研究显示一种原癌基因驻蛋白(stathmin, 即癌蛋白18)可调节微管动力系统,使细胞骨架重塑。结肠癌细胞中PRL-3与驻蛋白相关作用可使微管失去稳定性,这可能与肿瘤的进展和转移有关^[4]。

1.2 PRL-3与细胞黏附分子

Peng等^[5]报道了PRL-3和整合素 α_1 结合,下调整合素 β_1 的磷酸化水平,提高了ERK1/2的磷酸化水平,这就与MAPK信号通路联系起来,破坏了细胞的黏附性并导致了肿瘤的恶性进程和转移过程。另外,细胞外基质蛋白的溶解在肿瘤细胞的侵袭中具有重要意义,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一组重要的蛋白水解酶, PRL-3能促进MMP-2的表达和抑制组织型MMP抑制剂-2的表达,从而促进肿瘤细胞的侵袭。

1.3 PRL-3与肿瘤细胞上皮间充质化

上皮间充质化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞发生了特定的病理、生理改变后向间充质细胞分化的一种过程,与肿瘤的发生、发展密切相关,在许多肿瘤细胞中都有EMT现象。Wang等^[6]发现HeLa细胞和CHO细胞经过体外转染PRL-3可上调间充质细胞相关因子,如snail和纤连蛋白(fibronectin),同时又可下调E-钙黏素(cadherin)、 γ -连环素蛋白(catenin)、 β_3 整合素(integrin)等与上皮细胞相关的因子。Liu等^[7]发现PRL-3-糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)-snail途径可能参与了EMT,上游分子GSK-3 β 的失活能引起snail的活化, PRL-3可引起GSK-3 β 失活从而使snail达到活化。类似的结论又随着PRL-3与钙黏素的联系产生, PRL-3可抑制E-钙黏素和CDH22的表达。

1.4 PRL-3蛋白参与了细胞循环过程并可能与p53有关

p53可能影响了PRL-3基因转录的过程,一些研究指出^[8,9], PRL-3可能通过与PIRH2和MDM2的相

互作用,负向调节p53在癌细胞中的表达。也有研究称PRL-3在细胞循环调节中可能既有正向调控也有负向调控,但这一机制还有待进一步证实。

1.5 核仁蛋白与PRL-3的相互作用

核仁蛋白(nucleolin)主要存在于核仁中,它的主要功能是参与核糖体的生物合成和组成核染色质。PRL-3可能通过允许核仁蛋白分布于细胞核中参与了其去磷酸化过程,这种定位与肿瘤的发生有关^[3]。可见PRL-3蛋白在肿瘤播散中起重要作用。

2 PRL-3与肿瘤的关系

2.1 结直肠癌

Buffart等^[1]比较了原发结肠肿瘤在发生肝转移及未发生肝转移两种情况PRL-3的表达,发现转移灶中PRL-3表达可能与原发灶中其过表达相关,因此癌转移灶中某种基因的表达可能与其在原发灶中的基因表型相关,由此推断PRL-3的表达可能有组织来源特异性。Kato等^[10]用原位杂交法研究发现在原发肿瘤灶中PRL-3有46.6%表达,在肿瘤区域淋巴结中有47.5%表达,而在远端转移的肝中表达率高达91.3%,肺中甚至达到100%。Xing^[11]等也得到过类似结论,尽管数据有所不同,但都支持PRL-3在转移灶中的表达高于原发灶肿瘤。PRL-3在肿瘤细胞中主要表达于细胞质及细胞质膜,但也有个别研究发现在细胞核中也能找到PRL-3。统计资料显示^[12], PRL-3的表达与肿瘤的大小、恶性程度、组织学类型、TNM分期, Duke分期,血管浸润、淋巴结转移、远端转移、癌胚抗原和糖抗原199水平可能呈正相关。也有研究显示PRL-3过表达的患者5年生存率更低。根据以上结论推断, PRL-3的高表达可以视为在结直肠癌发生、发展,尤其在转移过程中起重要作用的分子标志物,这在临床诊断和判断预后中有重要意义,甚至在治疗中可作为抑制肿瘤生长和转移的潜在靶点。

2.2 胃癌

Miskad等^[13]用免疫组化法研究发现,胃癌组织中有68%表达PRL-3,其中有转移和未转移的胃癌组织PRL-3的表达分别为81.5%和50%,在转移的淋巴结中表达阳性率为92.6%。有腹膜转移的在原发灶和转移灶阳性率分别为68.7%和92.1%。统计学分析显示, PRL-3的表达与肿瘤是否有淋巴管浸润、淋巴结转移及肿瘤分期有关,而与组织学类型、肿瘤大小、浸润程度无关。Dai等^[14]在293例胃癌组织中应用单克隆抗体,发现PRL-3表达阳性率为

43.3%。Ooki等^[15]报道了PRL-3在胃癌原发灶中表达阳性率为45%，在转移淋巴结中为92.5%。以上研究说明胃癌中PRL-3呈现高表达，在有转移的胃癌中呈现更高表达，在转移的淋巴结、腹膜和远端转移灶中表达最高。这说明PRL-3在胃癌的进展和转移中有重要意义。

2.3 乳腺癌

随着单/多克隆抗体在免疫组化法检测PRL-3的表达中得到广泛应用，Wang等^[16]应用单克隆抗体3B6标记检测乳腺癌中PRL-3阳性表达率为34.8%。Radke等^[17]应用RT-PCR法检测8个乳腺癌细胞系及部分乳腺癌良、恶性组织，发现PRL-3在乳腺癌组织中表达明显高于正常组织。用免疫组化法检测乳腺癌淋巴转移灶中PRL-3表达明显高于原发灶，还发现PRL-3表达阴性的患者生存时间明显高于阳性者，并指出PRL-3的表达与血管内皮生长因子和Etar相关。Hao等^[18]也得出类似结论，在乳腺癌组织中PRL-3表达阳性率为70%，在淋巴结转移灶中为95.2%。PRL-3与乳腺癌的进展、转移和预后有关，特别对无淋巴结转移的患者的预后评价更有意义。除此之外，PRL-3也可能参加了乳腺癌的血管发生。

2.4 肝细胞癌

Zhao等^[19]研究发现PRL-3 mRNA在肝细胞癌（肝癌）中呈现高表达且明显高于正常肝组织，免疫组化法检测PRL-3在肝癌组织中表达阳性率为57%，正常组织中为29%，且主要位于肿瘤细胞的细胞质和微血管内皮细胞。统计学结果显示，PRL-3 mRNA的表达与患者血清甲胎蛋白水平、血管浸润呈正相关。同样能上调其mRNA表达的还有MMP-2和MMP-9。钙黏着糖蛋白可下调其表达。而且，PRL-3 mRNA还与组织微血管密度有关，它能使细胞黏附力下降并损伤了间充质的MMPs，更重要的是证明了PRL-3与肝癌组织的血管生成有关。

2.5 PRL-3与其他肿瘤

Polato等^[20]发现PRL-3在Ⅲ期卵巢癌中的表达明显高于Ⅰ期，这与卵巢癌的进展有关，可以看作是一个独立的判断预后的标志。此外在肝胆管细胞癌^[21]、食管癌^[22]、宫颈癌^[23]、鼻咽癌^[24]、非小细胞肺癌^[25]、神经胶质瘤^[26]等组织中也发现PRL-3表达升高，且所有报道都显示PRL-3在癌组织中表达高于正常组织，转移灶中高于原发灶，有转移的原发灶高于无转移的原发灶，PRL-3表达阳性的患者预后较表达阴性的差。PRL-3可作为判断恶性肿瘤预后，尤其在预测转移方面可作为一个

个独立有效的分子标志物，且抑制其表达可能成为治疗的靶点。

3 PRL-3靶基因治疗展望

上述研究表明，PRL-3的高表达可以促进肿瘤的生长和转移，并且能判断患者的预后，而抑制细胞中PRL-3的表达水平可以达到抑制肿瘤的目的。近些年已有实验通过应用小干扰RNA（siRNA）下调PRL-3的表达来研究其作用机制，但仍处于研究阶段^[27]。

在体外抑制实验中发现敲除了PRL-3的胃癌细胞系SH101-P4，其细胞增殖能力和生长速度明显下降，并能诱导细胞凋亡。在体内实验中将下调的PRL-3的SH101-P4克隆细胞注入小鼠胰腺，被敲除了PRL-3的克隆细胞原发灶肿瘤较对照组明显缩小，且发生肝转移的概率也减少^[28]。

Daouti等^[29]发现噻吩并吡啶酮（thienopyridone）能选择性地抑制PRL-1，PRL-2，PRL-3的活性并减弱细胞的侵袭能力。像1-4-溴-2-苯亚甲基（1-4-bromo-2-benzylidene）等PRL-3抑制剂和罗丹宁（rhodanine）等PRL-3特异性单克隆抗体都能有效地抑制PRL-3介导的细胞迁移和相关肿瘤转移。另外，由于PRL-3的异戊二基化对其细胞的定位及功能有重要作用，因此抑制异戊酰基转移酶，催化PRL-3分子二硫键形成来抑制其活性，也可作为抗PRL-3的研究方向。

通过抑制PRL-3的表达可以减少多种恶性肿瘤细胞转移的潜能，但是最新的关于PRL-3肿瘤生物学的研究仍停留在临床前实验阶段，相信依据已有发现以及更多研究的开展，PRL-3很可能会成为一个治疗多种类型肿瘤的药物靶点。

【参考文献】

- [1] Buffart TE, Coffa J, Hermesen MA, et al. DNA copy number changes at 8q11-24 in metastasized colorectal cancer[J]. Cell Oncol, 2005, 27(1): 57-65.
- [2] Fiordalisi JJ, Keller PJ, Cox AD. PRL tyrosine phosphatases regulate rho family GTPases to promote invasion and motility[J]. Cancer Res, 2006, 66(6): 3153-3161.
- [3] Semba S, Mizuuchi E, Yokozaki H. Requirement of phosphatase of regenerating liver-3 for the nucleolar localization of nucleolin during the progression of colorectal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2010, 101(10): 2254-2261.
- [4] Zheng P, Liu YX, Chen L, et al. Stathmin, a new target of PRL-3 identified by proteomic methods, plays a key role in progression and metastasis of colorectal cancer[J]. J

- Proteome Res, 2010, 9(10): 4897–4905.
- [5] Peng L, Xing X, Li W, *et al.* PRL-3 promotes the motility, invasion, and metastasis of LoVo colon cancer cells through PRL-3-integrin beta1-ERK1/2 and -MMP2 signaling[J]. Mol Cancer, 2009, 8: 110.
- [6] Wang HH, Quah SY, Dong JM, *et al.* PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Res, 2007, 67(7): 2922–2926.
- [7] Liu Y, Zhou J, Chen J, *et al.* PRL-3 promotes epithelial mesenchymal transition by regulating cadherin directly[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(14): 1352–1359.
- [8] Basak S, Jacobs SB, Krieg AJ, *et al.* The metastasis-associated gene PRL-3 is a p53 target involved in cell-cycle regulation[J]. Mol Cell, 2008, 30(3): 303–314.
- [9] Min SH, Kim DM, Heo YS, *et al.* Downregulation of p53 by phosphatase of regenerating liver-3 is mediated by MDM2 and PIRH2[J]. Life Sci, 2010, 86(1–2): 66–72.
- [10] Kato H, Semba S, Miskad UA, *et al.* High expression of PRL-3 promotes cancer cell motility and liver metastasis in human colorectal cancer: a predictive molecular marker of metachronous liver and lung metastases[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7318–7328.
- [11] Xing X, Peng L, Qu L, *et al.* Prognostic value of PRL-3 overexpression in early stages of colonic cancer[J]. Histopathology, 2009, 54(3): 309–318.
- [12] Wallin AR, Svanvik J, Adell G, *et al.* Expression of PRL proteins at invasive margin of rectal cancers in relation to preoperative radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2): 452–458.
- [13] Miskad UA, Semba S, Kato H, *et al.* Expression of PRL-3 phosphatase in human gastric carcinomas: close correlation with invasion and metastasis[J]. Pathobiology, 2004, 71(4): 176–184.
- [14] Dai N, Lu AP, Shou CC, *et al.* Expression of phosphatase regenerating liver-3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(12): 1499–1505.
- [15] Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, *et al.* Phosphatase of regenerating liver-3 as a prognostic biomarker in histologically node-negative gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2009, 21(6): 1467–1475.
- [16] Wang L, Peng L, Dong B, *et al.* Overexpression of phosphatase of regenerating liver-3 in breast cancer: association with a poor clinical outcome[J]. Ann Oncol, 2006, 17(10): 1517–1522.
- [17] Radke I, Götte M, Kersting C, *et al.* Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(3): 347–354.
- [18] Hao RT, Zhang XH, Pan YF, *et al.* Prognostic and metastatic value of phosphatase of regenerating liver-3 in invasive breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(9): 1349–1357.
- [19] Zhao WB, Li Y, Liu X, *et al.* Evaluation of PRL-3 expression, and its correlation with angiogenesis and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2008, 22(2): 187–192.
- [20] Polato F, Codegoni A, Fruscio R, *et al.* PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(19 Pt 1): 6835–6839.
- [21] Xu Y, Zhu M, Zhang S, *et al.* Expression and prognostic value of PRL-3 in human intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(2): 169–175.
- [22] Ren T, Jiang B, Xing X, *et al.* Prognostic significance of phosphatase of regenerating liver-3 expression in ovarian cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2009, 15(4): 555–560.
- [23] Ma Y, Li B. Expression of phosphatase of regenerating liver-3 in squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Med Oncol, 2011, 28(3): 775–780.
- [24] Zhou J, Wang S, Lu J, *et al.* Over-expression of phosphatase of regenerating liver-3 correlates with tumor progression and poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2009, 124(8): 1879–1886.
- [25] Ming J, Liu N, Gu Y, *et al.* PRL-3 facilitates angiogenesis and metastasis by increasing ERK phosphorylation and up-regulating the levels and activities of Rho-A/C in lung cancer[J]. Pathology, 2009, 41(2): 118–126.
- [26] Kong L, Li Q, Wang L, *et al.* The value and correlation between PRL-3 expression and matrix metalloproteinase activity and expression in human gliomas[J]. Neuropathology, 2007, 27(6): 516–521.
- [27] Park H, Jung SK, Jeong DG, *et al.* Discovery of novel PRL-3 inhibitors based on the structure-based virtual screening[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(7): 2250–2255.
- [28] Jiang Y, Liu XQ, Rajput A, *et al.* Phosphatase PRL-3 is a direct regulatory target of TGFbeta in colon cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(1): 234–244.
- [29] Daouti S, Li WH, Qian H, *et al.* A selective phosphatase of regenerating liver phosphatase inhibitor suppresses tumor cell anchorage-independent growth by a novel mechanism involving p130Cas cleavage[J]. Cancer Res, 2008, 68(4): 1162–1169.

(编辑: 周宇红)