

·药学前沿·

肿瘤转移相关分子 PRL-3: 结构、功能及其作为抗肿瘤治疗药物靶点的可能性

徐建梁, 曹少先, 徐 强*

(南京大学生命科学学院医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 肝再生磷酸酶 3 (PRL-3) 是肝再生磷酸酶家族中的一员, 因在肿瘤转移过程中的突出作用而备受关注。本文从 PRL-3 与肿瘤发生发展的关系出发, 结合作者的科研工作实践, 对 PRL-3 在肿瘤转移中的作用及其机制的研究现状进行综述, 并对其作为肿瘤治疗和药物作用靶点的可能性进行展望。

关键词 肝再生磷酸酶 3; 肿瘤转移; 肿瘤治疗

中图分类号 R73-37 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2008)01-0001-06

Tumor metastasis-associated molecule PRL-3 :structure, function and possibility as the target of anti-cancer drugs

XU Jian-liang, CAO Shao-xian, XU Qiang*

State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210093, China

Abstract Phosphatase of regenerating liver -3 (PRL-3) has been paid great attention to due to its distinct role in the tumor metastasis. In this review, we summarize the characteristics of PRL-3 and its relationship to the tumor pathogenesis from current investigations including the data from our laboratory. We also present a prospects for the possibility of PRL-3 as a target of cancer therapy and drug discovery.

Key words phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3); tumor metastasis; cancer therapy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30300425, No. 30500619); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2003069); Open Foundation of Model Animal Research Center of Nanjing University; the Post Doctoral Research Programs of Jiangsu Province

蛋白质酪氨酸 (Tyr) 残基的磷酸化与去磷酸化是细胞信号转导调节的一个重要手段。正常的 Tyr 残基的磷酸化修饰是保证细胞稳态所必需的, 这一过程由催化 Tyr 磷酸化的蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinases, PTKs) 和去磷酸化的蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatases, PTPs) 家族共同完成。细胞内任何异常的蛋白酪氨酸磷酸化与去磷酸化都可能扰乱正常的细胞信号传递, 从而导致癌症等疾病的发生。因此, PTKs 和 PTPs 在包括肿瘤在内的诸多疾病的发生发展中起着重要的作用。关于 PTKs 与肿瘤的关系已有系统的研究与论述, 并且已有以之为靶点的抗肿瘤药

物上市。而对于磷酸酶家族, 人们的了解与关注却相对较少, 尚无相应的抑制剂用于肿瘤临床试验。但有报道指出, 一些磷酸酶亦可能成为肿瘤治疗的新型靶点, 其相应的抑制剂也有望成为治疗肿瘤及肿瘤转移的有效药物^[1]。

肝再生磷酸酶 3 (phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3) 属于酪氨酸磷酸酶家族, 因近年来发现与肿瘤的恶化和转移密切相关而被广泛关注。PRL-3 在肿瘤转移中具有重要作用这一发现提示我们, 细胞内某些蛋白磷酸化水平的改变和信号分子活性的变化在肿瘤恶化过程中起着重要作用。但迄今为止, 对于 PRL-3 的底物分子及其下游信号通

* 收稿日期 2007-12-29 * 通讯作者 Tel: 025-83597620 E-mail: qiangxu@jlonline.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 30300425, No. 30500619); 江苏省自然科学基金资助项目 (No. BK2003069); 南京大学模式动物研究所的开放基金资助项目和江苏省博士后科研计划资助项目

路等仍缺少深入的了解。为此,有必要就近年来有关 PRL-3 的研究报道作一小结,期望有助于加深对该重要分子功能的理解并促进肿瘤治疗及药物研发的进步。本文主要介绍 PRL-3 的基本结构与细胞内定位及其与肿瘤转移的关系,并对其作为新型抗肿瘤转移药物作用靶点的可能性作初步的展望。

1 PRL-3 的结构与细胞内定位

PRL 家族包括 PRL-1、PRL-2 和 PRL-3 三个成员,三者成了一种新型的酪氨酸磷酸酶亚家族。该家族的蛋白都有 1 个具有磷酸酶活性的 CX₅R 活性区域(C 代表半胱氨酸;X 为任意氨基酸;R 代表精氨酸),可以使蛋白去磷酸化;蛋白的 N 端具有很高的同源性,但不具有明显的功能结构域;C 末端均含有 CAAX 序列(A 代表脂肪族氨基酸;C 代表半胱氨酸;X 为任意氨基酸),可以在异戊二烯转移酶作用下加入 3 个或 4 个异戊二烯基团,从而使蛋白质带有疏水性支链,有利于蛋白质分子的膜定位^[2]。人类 PRL-3 基因位于第 8 号染色体短臂 24 区 3 带,编码 173 个氨基酸,其相对分子质量约为 20 kD。此外,还存在两种稍短形式的 PRL-3 剪接体,但在体外不能正常折叠,不具有磷酸酶活性。核磁共振分析表明,PRL-3 以单体形式存在,其二级结构由 5 个 β 折叠和 6 个 α 螺旋组成,它们的排列和整体折叠方式为双特异性磷酸酶(DSP)所特有。具有催化活性的 Cys104、Arg110 和它们之间的几个疏水性氨基酸组成的 P-环构成了 PRL-3 的磷酸酶活性中心,后者可能决定着 PRL-3 底物的特异性,使得 PRL-3 有别于其他双特异磷酸酶。72 位的 Asp 则起到一个广义酸的作用,其所在的嘧啶环结构独立于蛋白的其他结构域,在 PRL-3 和底物结合时可以发生空间结构变化,对于 PRL-3 的磷酸酶活性的发挥具有重要作用^[3,4]。

PRL-3 蛋白的亚细胞定位决定于异戊二烯转移酶对其 C 末端 CAAX 序列的修饰。当 CAAX 序列被异戊烯化时,PRL-3 定位于细胞膜和细胞浆内的膜性结构上,而未异戊烯化的 PRL-3 则定位于胞核内^[5]。用异戊二烯转移酶抑制剂处理细胞可以诱发很多核内事件,包括抑制正常的细胞 DNA 复制,使 p53 缺陷的细胞形成多倍体并发生凋亡等^[6],PRLs 家族成员作为异戊二烯转移酶的底物之一,可能参与了这些过程,影响到细胞的分裂分化。我们用 pEGFP-PRL-3 质粒瞬时转染 COS-7 细胞研究 PRL-3 在细胞内的定位发现,融合蛋白 EGFP-PRL-3 大部分定位在与膜相关的结构上,包括细胞质膜和细胞核膜,以及分散在细胞质中的点状结构(punctate structure)上,但主要是集中在核外周区域(图 1, A 和 B)。我们还发现,融合蛋白 EGFP-PRL-3 能定位于有丝分裂细胞的两个细胞核中间的赤道板附近(图 1, D 和 E),这提示 PRL-3 可能参与调节细胞周期^[7]。根据其家族同源的 PRL-1 的胞内定位与功能的关系^[8,9],我们进一步推测 PRL-3 可能通过异戊二烯化修饰调节其在胞浆和胞核中

的分布,在肿瘤转移及细胞周期等过程中发挥相应的功能,甚至在某一生命活动的不同阶段起到不同的作用。

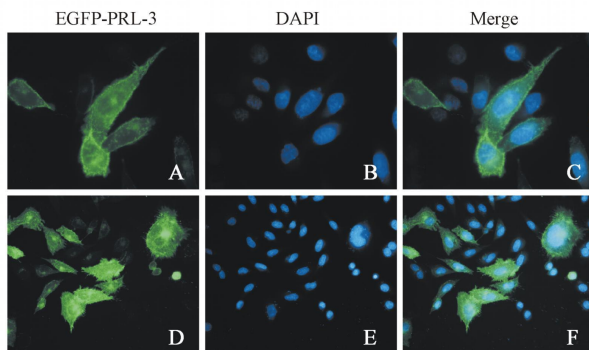


Figure 1 Intracellular localization of PRL-3. The COS-7 cells were transiently transfected with expression vector encoding EGFP-PRL-3 fusion protein (Reprinted from *Am J Pathol*, 2004, 164: 2 039-2 054, with permission from the American Society for Investigative Pathology)

2 PRL-3 的组织表达与肿瘤的关系

2001 年 Johns Hopkins 医学研究所的 Saha 等^[10]用 SAGE 方法比较了正常结肠直肠上皮细胞、结肠直肠原发癌细胞与转移到肝脏的癌细胞之间基因表达差异,结果发现:PRL-3 在正常细胞与原发癌细胞中表达很低,在恶性程度高的癌细胞中表达水平中等,而在转移到肝脏的肿瘤细胞中表达非常高,并且在检测的所有病例中呈现高度的一致性,提示 PRL-3 与结肠癌细胞的转移密切相关。这是有关 PRL-3 与肿瘤相关的首次报道,此前关于该分子的功能报道仅有数篇^[5,11,12],而且仅仅是关于 PRL-3 分子的结构和定位及其他方面的作用。由于 Saha 等的研究成果所揭示的重要意义,此后有关 PRL-3 在正常组织中的分布情况及在肿瘤细胞系和肿瘤组织中的表达水平的研究报道不断增多。

在正常组织中,PRL-3 主要表达在骨骼肌和心肌细胞中,其次是胰腺,而在脑、肺、肝、肾和胎盘等组织中则基本不表达^[11,12]。Zeng 等^[13]最近的实验却表明,PRL-3 只在胎鼠心脏、新生血管和未成熟的红细胞中表达,而在相应的成熟组织细胞中不表达,这似乎说明 PRL-3 在早期血管形成过程中有某种重要作用。在肿瘤细胞系中,我们的研究发现,PRL-3 在高转移潜能的黑色素瘤细胞系 B16-BL6 中的表达显著高于低转移潜能的母细胞系 B16 细胞^[7]。另外,PRL-3 在许多其他肿瘤细胞如胃癌^[14]、卵巢癌^[15]、乳腺癌^[16,17]及结肠直肠癌细胞系中^[18]都有表达。来自临床肿瘤样本的研究更明确地提示了 PRL-3 与肿瘤转移的关系。Bardelli 等^[9]发现所有结肠癌转移灶(肝脏、肺、脑以及卵巢)与原位肿瘤相比,PRL-3 的表达均显著增加。Peng 等^[20]和 Kato 等^[21]分别用免疫组化和原位杂交的方法检测大肠癌原发灶和淋巴结、肝肺转移灶中 PRL-3 的表达情况,也发现 PRL-3 在转移灶中的表达程度显著高于原发灶。Wang 等^[18]和 Wallin 等^[22]的研究也为

PRL-3 与结肠癌转移密切相关提供了进一步的证据。更多的研究表明 PRL-3 除结肠癌以外, 还与多种肿瘤的发生发展过程相关。本实验室通过 Northern blot 方法发现, 与正常的肝组织相比, 几乎所有 27 个肝癌组织样本中的 PRL-3 表达水平均显著增加^[7]。Miskad 等^[14] 用免疫组化方法检测了胃癌组织及淋巴结转移灶中 PRL-3 的表达, 发现 PRL-3 在淋巴结转移灶中的表达率高于原发癌, 并与淋巴结转移的程度及肿瘤的分期相关。另外, Polato 等^[15] 报道, PRL-3 可能在卵巢癌进展的早期阶段发挥作用, Radke 等^[16] 研究表明, 乳腺癌肿瘤样本中的 PRL-3 表达水平显著高于相对应的正常组织。总之, 越来越多的证据表明, PRL-3 的高表达似乎是多种肿瘤的发生发展过程(特别是转移过程)中的一个共性事件, 如果这一推测成立, 对其详细的作用机制研究将成为调控肿瘤转移的关键因素之一。

3 PRL-3 促进肿瘤发生发展的机制

随着近年来研究的深入, PRL-3 与肿瘤发生密切相关得到不断证实, 越来越多的研究者参与到 PRL-3 促进肿瘤发生发展机制的研究中。从已有的研究报道来看, 其作用机制主要涉及以下几个方面。

3.1 促进肿瘤细胞的增殖与分化

本实验室以黑色素瘤细胞系 B16 为对象研究 PRL-3 的表达对体外细胞增殖与体内肿瘤生长的影响, 结果发现转染 PRL-3 的 B16 细胞的增殖能力显著强于转染空载体的细胞, 而同时用反义核苷酸技术抑制 PRL-3 的表达后, 细胞的增殖速度又降低到转染空载体细胞的水平。将转染 PRL-3 的细胞和转染空载体的细胞分别以皮下注射方式接种到 C57BL/6 小鼠后背皮下, PRL-3 的过量表达显著地促进了雌性小鼠皮下肿瘤的生长; 第 23 天时, 接种 B16-PRL-3 细胞的雄性小鼠的肿瘤体积是对照组的 2.8 倍, 雌性小鼠的肿瘤体积是对照组的 2.6 倍^[7]。PRL-3 促进细胞的增殖与分化在一定程度上解释了其促进肿瘤形成的能力, 因为细胞增殖的失控和正常死亡的抑制是肿瘤发生的一个重要条件。

另外, 用特异性的 siRNA 干扰细胞中 PRL-3 的表达, 可显著抑制卵巢癌细胞系 A2780 的细胞生长, 但对结肠癌细胞系 DLD-1 细胞或 HCT 116 细胞无明显作用^[15, 21]。本实验室用针对鼠源 PRL-3 的 siRNA 干扰载体转染黑色素瘤 B16-B16 细胞, 细胞体外增殖无明显变化, 但体内原位肿瘤的生长却受到显著抑制^[21]。这说明 PRL-3 促进肿瘤细胞生长的作用因细胞种类的不同而不同, 因体内环境的不同其作用方式可能有所不同, 在体内促进肿瘤生长可能与肿瘤内部的微环境相关, 一些生长因子受体的信号转导通路也可能参与其中。

3.2 促进肿瘤细胞的侵袭与转移

在 Saha 等的研究提示 PRL-3 与结肠癌转移的密切关系后, PRL-3 与多种其他肿瘤转移的关系引起了研究者的极

大关注。Zeng 等^[24] 研究发现, 强制表达 PRL-3 后中国仓鼠卵巢癌细胞(CHO)的浸润、侵袭、转移显著提高。我们用划痕、黏附和 Transwell 等实验证明, 过表达 PRL-3 的小鼠黑色素瘤 B16 细胞的迁徙能力增强, 与细胞外基质的黏附能力、在基质上的伸展速度以及向基质迁移的能力均显著提高, 在动物实验上的肝转移能力及肿瘤生长能力也显著提高。小鼠尾静脉注射高表达 PRL-3 的 B16 细胞后能形成更大和更多的肝、肺的黑色素瘤转移灶(图 2)^[7]。

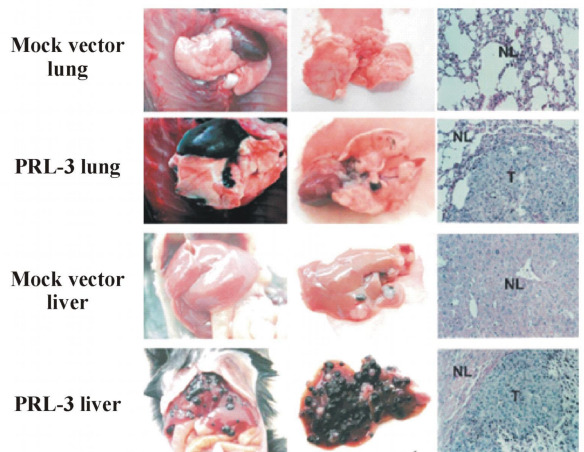


Figure 2 PRL-3 expression promotes B16 melanoma cell metastasis *in vivo* (Reprinted from *Am J Pathol*, 2004, **164**: 2 039– 2 054, with permission from the American Society for Investigative Pathology)

Rouleau 等^[7] 用卟啉醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)刺激人微血管内皮细胞(HMVEC)后, 细胞中 PRL-3 的表达显著提高, 细胞的侵袭能力、微管形成能力和增殖能力均明显上升, 提示 PRL-3 在内皮细胞转化过程中也发挥着重要作用; Zeng 等^[13] 则从血管新生的角度进行了研究, 当与人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)共培养时, 过表达 PRL-3 的 CHO 和结肠癌细胞 DLD-1 均可促使 HUVEC 向其集中, 其中向 DLD-1 细胞的移动还可形成脉管结构。他们进一步提出 PRL-3 可能是通过抑制 IL-4 的产生达到促进 HUVEC 移动的目的; 体内实验证明, 由高表达 PRL-3 的 CHO 细胞形成的肿瘤组织可招募更多的内皮细胞形成新生血管。

3.3 PRL-3 促肿瘤转移的信号通路

PRL-3 促肿瘤转移现象的发现, 促使其深层次的机制研究。2006 年, Peng 等^[25] 报道 PRL-3 可与整合素 $\alpha 1$ 结合, 下调整合素 $\beta 1$ 的磷酸化水平, 提高 ERK1/2 的磷酸化水平。此发现将 PRL-3 与整合素以及 MAPK 信号通路联系起来, 从而为 PRL-3 促进肿瘤转移机制的研究提供了初步的线索。整合素介导的下游分子酪氨酸激酶 Src 和黏着斑激酶 FAK 等可以使脚手架蛋白 p130^{Cas} (Cas) 磷酸化进而促进细胞迁移和增殖等^[26, 27]。最近有研究指出, PRL-3 可抑制 Csk 的磷酸化, 促进 Src 活化, 提高下游 Erk1/2、p130^{Cas}、STAT3 等的磷酸化水平, 进而提高细胞的增殖、浸润和侵袭能力^[28];

Fiordalisi 等^[29] 研究发现 PRL-3 可以通过调节 Rho 家族的小 G 蛋白来促进肿瘤转移; 而 Wang 等^[30] 的研究表明 PRL-3 可下调抑癌基因 PTEN 的表达从而激活其下游 PI3K/AKT 信号, 抑制 E-cadherin, γ -catenin 和整合素 $\beta 3$ 等的表达, 并提高纤黏蛋白 (Fibronectin) 和 Snail 的水平, 促进细胞由上皮细胞向间充质细胞的转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从另一信号通路解释了 PRL-3 促进肿瘤发生的机制。这些研究提示我们, 在促进肿瘤发生发展方面, PRL-3 似乎是一个上游信号, 它能与特定的蛋白结合, 开启多条下游信号通路, 最终导致细胞增殖、迁移等能力的改变, 其明确的作用机制还有待更多的研究来阐述 (图 3)。

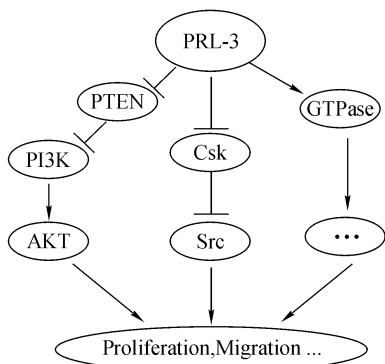


Figure 3 Possible model for PRL-3-mediated signaling pathway in tumor cell proliferation and migration

由上可知, PRL-3 是肿瘤细胞增殖和迁移过程中的一个重要因素, 它能激活胞内一系列信号通路, 诱使细胞增殖和分化, 提高其浸润转移能力, 诱导血管新生, 从而促进肿瘤的形成及肿瘤细胞向其他组织器官的转移等。有理由相信, 随着对 PRL-3 作用机制研究的不断深入, 它与肿瘤转移之间的关系将得到越来越多的阐明, 针对 PRL-3 的肿瘤治疗也将会有更明确的方向。

4 以 PRL-3 为靶点的肿瘤治疗与药物发现的可能性

PRL-3 由于在多种肿瘤组织及其转移灶中高表达, 在肿瘤的浸润与转移过程中起到重要的作用, 因而有可能成为肿瘤治疗的靶点和判断肿瘤转移性及预后的重要指标。

4.1 抑制 PRL-3 的磷酸酶活性以阻断与其相关的信号传递

许多研究表明, PRL-3 发挥其促进肿瘤形成和肿瘤转移的作用必须有完整的磷酸酶活性^[7, 24, 31]。其中我们的研究证实, 用非特异性的磷酸酶抑制剂 Orthovanadate 和 bipy 均可有效地抑制因过表达 PRL-3 引起的细胞迁移能力增加, 而将磷酸酶活性位点突变的 PRL-3 (D72A 或 C104S) 转染到黑色素瘤 B16 细胞中并不能提高细胞的迁移能力。这一结果提示, 抑制 PRL-3 磷酸酶活性的药物可能具有潜在的抗肿瘤转移活性。2002 年, Pathak 等^[32] 发现本来用于治疗利什曼病的戊双胍可以显著抑制 3 种 PRLs 的磷酸酶活性, 体内实验中能有效地减小黑色素瘤块。但是戊双胍不仅对

PRLs 有抑制作用, 还能抑制其他几种磷酸酶 (如 PTP1B 和 MKP1) 的活性, 其抑制肿瘤生长的作用还有待进一步研究。对 PRL-3 磷酸酶活性的特异性抑制在以其为靶点的肿瘤治疗中尤为重要, 较低特异性的药物不仅难以产生很好的抗肿瘤活性, 甚至还会带来比较严重的后果, 如抑制正常细胞中作为抑癌基因的磷酸酶 PTEN 的抑癌功能等^[33]。

Choi 等^[34] 分离得到两种黄酮类化合物银杏黄酮和紫杉双黄酮均能有效地抑制 PRL-3 的磷酸酶活性; Ahn 等^[35] 用化学手段合成了一系列苯亚甲基罗丹明的类似物并成功筛选得到了一个对 PRL-3 磷酸酶活性有强烈抑制作用的化合物, 体外实验证明它能有效地抑制黑色素瘤 B16F10 细胞的迁移能力。此外, 还可以根据 PRL-3 的分子结构, 以计算机模拟为手段进行有针对性的药物设计。目前, 已有不少关于 PRL-3 的分子结构方面的研究^[3, 4, 36, 37], PRL-3 分子的活性位点及重要的结构区域已较为明确, 以结构为基础进行特异性的药物设计将具有事半功倍的效果。通过这样的设计, 期望能发现特异性作用于 PRL-3 的磷酸酶活性的化合物, 从而为发现对于肿瘤特别是转移性肿瘤选择性高、对正常细胞影响少的抗肿瘤药物打下基础。

4.2 抑制 PRL-3 的表达以减少细胞内功能蛋白的含量

高表达 PRL-3 可以促进肿瘤的生长和转移, 那么抑制细胞中的 PRL-3 表达水平是否能达到抑制肿瘤的作用呢? Kato 等^[21] 应用 RNA 干扰的技术下调结肠癌细胞的 PRL-3 表达, 明显抑制了结肠癌细胞的体外增殖速度, 体内结肠癌细胞的肝转移发生率也显著下降。Polato 等^[15] 应用 RNA 干扰的方法下调卵巢癌细胞株 PRL-3 的表达, 结果显示抑制 PRL-3 后卵巢癌细胞的生长速度明显减慢。我们则从治疗的角度进一步证明了 PRL-3 可以作为治疗肿瘤的重要靶点^[29]。我们将 B16-BL6 细胞皮下注射到 C57BL/6J 小鼠的右足垫中, 10 d 后形成原位肿瘤, 然后分别用 PBS, PEI/Luc-siRNA 和 PEI/PRL-3-siRNA (3 μ g 或 6 μ g) 复合物进行肿瘤瘤体内注射治疗, 每隔 4 d 注射 1 次, 共治疗 4 次。如图 4(A) 所示, 与对照载体 Luc-siRNA 治疗组相比, PRL-3-siRNA 能显著抑制小鼠原位肿瘤的生长, 高剂量组 (6 μ g) 效果明显; 同时, 与 PBS 对照组相比, Luc-siRNA 对于肿瘤增殖并无抑制作用, 提示 PRL-3-siRNA 能抑制肿瘤的体内生长。解剖小鼠发现, PBS 或 Luc-siRNA 处理组的小鼠腋窝部引流淋巴结呈现高比率的转移灶 (均为 75%), 而在 PRL-3-siRNA (3 μ g 和 6 μ g) 治疗组, 腋窝部引流淋巴结未形成可见转移灶 (图 4, C)。此外, 所有治疗组小鼠体内均未见肿瘤的肺脏和肝脏转移。图 4(D) 表明下调 PRL-3 的表达可以显著延长荷瘤小鼠的生存时间, 这更加肯定了以 PRL-3 为目标治疗肿瘤的可性。

通过分子生物学的方法用 RNA 干扰虽可显著下调 PRL-3 在细胞内的表达水平, 但其实际应用于临床治疗仍为时尚早。至于小分子化合物, 就目前的研究来看, 尚未发现特异性地针对 PRL-3 的物质。为达到这个目的, 有必要研

究 PRL-3 表达的调控因素, 希望在此基础上筛选调节 PRL-3 表达的药物。

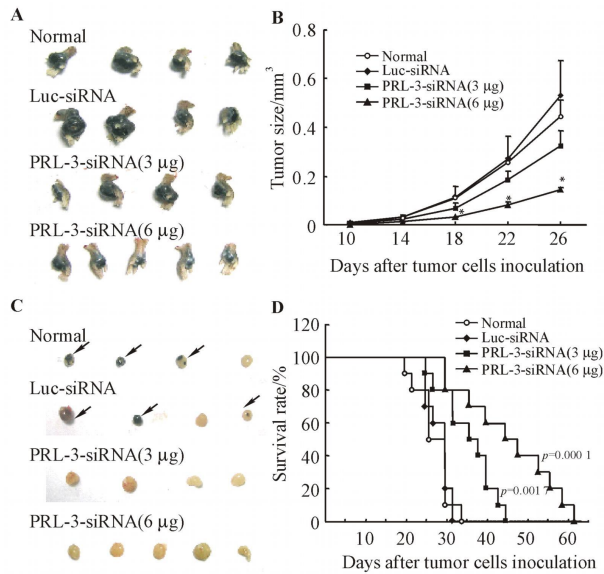


Figure 4 Effect of PRL-3 siRNA on the spontaneous metastasis of B16-BL6 melanoma cells *in vivo* (Reprinted from *Mol Med*, 2007, **13**(3-4): 151-159, with permission from *Molecular Medicine*)

4.3 改变 PRL-3 的胞内定位以影响其功能的发挥

蛋白分子在细胞内的定位对于其功能的发挥是至关重要的。当 C 末端 CAAX 序列被异戊烯化时, PRL-3 定位于细胞膜和细胞浆内的膜性结构上, 而未异戊烯化时则定位于胞核内^[5]。我们针对 PRL-3 的 C 末端 CAAX 序列的研究表明, PRL-3 定位于质膜可能是 PRL-3 发挥分子功能的必要条件(数据未发表)。事实上, CAAX 蛋白家族的成员大多属于癌基因家族, 如: Ras 超家族成员和 Rho 超家族成员, 他们都是通过异戊二烯化实现细胞内定位来发挥功能的, 如促进肿瘤转移、增殖、抗凋亡和血管新生等^[38, 39]。因此, 近年来, 对于异戊二烯化修饰的机制研究以及针对异戊二烯转移酶抑制剂的药物筛选已经成为了药理学领域的另一个热点^[40-42], 尤其是异戊二烯转移酶抑制剂以其高效低毒性, 可恢复肿瘤恶化过程中丢失的细胞与细胞之间的黏附能力并且可抑制结肠癌、肝癌和乳腺癌的等细胞系的转移, 很可能衍生新一代抗肿瘤药物, 其中许多药物已经进入了 III 期临床试验。PRL-3 作为 CAAX 家族新成员, 利用异戊二烯转移酶抑制剂阻止其 C 末端修饰, 改变其胞内定位完全可以作为一种很好的抑制肿瘤转移的手段。Fiordalisi 等^[20]用异戊二烯转移酶抑制剂 FTE-2153 处理转染了 PRL-3 的结肠腺体瘤 SW480 后, PRL-3 由胞浆的膜结构上转移到细胞核中, 并且丧失了促进细胞浸润和迁移的能力。Dursina 等^[43]用磷光体类异戊二烯化合物作为异戊烯基供体, 建立了一个高效的异戊二烯基转移酶抑制剂筛选体系, 并成功筛选得到了两个化合物, 对 PRL-3 等蛋白的异戊二烯化修饰具有较

强抑制作用, 这为针对 PRL-3 胞内定位的抗肿瘤途径奠定了基础。

5 结语

自 2001 年 Saha 等的发现提示 PRL-3 与结肠癌转移有密切关系以来, 越来越多的研究表明它与多种肿瘤的发生和转移有密切的联系, 人们的研究也从现象深入到其作用底物、下游信号通路以及促进肿瘤转移的分子生物学机制上, 并取得了一定的进展。相信随着研究的不断深入, PRL-3 的生物学功能将日益明确, 在此基础上将 PRL-3 作为一个判断肿瘤的预后指标及新的肿瘤治疗靶点, 针对其开发抗肿瘤药物, 有望为肿瘤治疗开辟新的途径。

致谢: 吴晓鹏、钱峰、李羽沛和张光明等参与了相关研究, 模式动物研究所高翔教授及其实验室成员协助本研究工作。

参考文献

- [1] van Huijsdijnen RH, Bombrun A, Swinnen D. Selecting protein tyrosine phosphatases as drug targets [J]. *Drug Discov Today*, 2002, **7**(19): 1 013-1 019.
- [2] Winter-Vann AM, Casey PJ. Post-prenylation-processing enzymes as new targets in oncogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(5): 405-412.
- [3] Kim KA, Song JS, Jee J, et al. Structure of human PRL-3, the phosphatase associated with cancer metastasis [J]. *FEBS Lett*, 2004, **565**(1-3): 181-187.
- [4] Kozlov G, Cheng J, Ziamek E, et al. Structural insights into molecular function of the metastasis-associated phosphatase PRL-3 [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(12): 11 882-11 889.
- [5] Zeng Q, Si X, Horstmann H, et al. Prenylation-dependent association of protein-tyrosine phosphatases PRL-1, -2, and -3 with the plasma membrane and the early endosome [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(28): 21 444-21 452.
- [6] Sepp Lorenzino L, Rosen N. A farnesyl-protein transferase inhibitor induces p21 expression and G1 block in p53 wild type tumor cells [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(32): 20 243-20 251.
- [7] Wu X, Zeng H, Zhang X, et al. Phosphatase of regenerating liver-3 promotes motility and metastasis of mouse melanoma cells [J]. *Am J Pathol*, 2004, **164**(6): 2 039-2 054.
- [8] Kong W, Swain GP, Li S, et al. PRL-1 PTPase expression is developmentally regulated with tissue-specific patterns in epithelial tissues [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, **279**(3): G 613-621.
- [9] Wang J, Kirby CE, Herbst R. The tyrosine phosphatase PRL-1 localizes to the endoplasmic reticulum and the mitotic spindle and is required for normal mitosis [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(48): 46 659-46 668.
- [10] Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, et al. A phosphatase associated with metastasis of colorectal cancer [J]. *Science*, 2001, **294**(5 545): 1 343-1 346.

- [11] Zeng Q, Hong W, Tan YH. Mouse PRL-2 and PRL-3, two potentially prenylated protein tyrosine phosphatases homologous to PRL-1 [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **244**(2): 421—427.
- [12] Matter WF, Estridge T, Zhang C, *et al.* Role of PRL-3, a human muscle specific tyrosine phosphatase, in angiotensin-II signaling [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **283**(5): 1 061—1 068.
- [13] Guo K, Li J, Wang H, *et al.* PRL-3 initiates tumor angiogenesis by recruiting endothelial cells *in vitro* and *in vivo* [J] . *Cancer Res*, 2006, **66**(19): 9 625—9 635.
- [14] 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.
- [15] Polato F, Codegioni A, Fruscio R, *et al.* PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth [J] . *Clin Cancer Res*, 2005, **11**(19 Pt 1): 6 835—6 839.
- [16] Radke I, Gotte M, Keisting 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.
- [17] Rouleau C, Roy A, St Martin T, *et al.* Protein tyrosine phosphatase PRL-3 in malignant cells and endothelial cells; expression and function [J] . *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**(2): 219—229.
- [18] Wang Y, Li ZF, He J, *et al.* Expression of the human phosphatases of regenerating liver (PRLs) in colonic adenocarcinoma and its correlation with lymph node metastasis [J] . *Int J Colorectal Dis*, 2007, **22**(10): 1 179—1 184.
- [19] Bardelli A, Saha S, Sager JA, *et al.* PRL-3 expression in metastatic cancers [J] . *Clin Cancer Res*, 2003, **9**(15): 5 607—5 615.
- [20] Peng L, Ning J, Meng L, *et al.* The association of the expression level of protein tyrosine phosphatase PRL-3 protein with liver metastasis and prognosis of patients with colorectal cancer [J] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, **130**(9): 521—526.
- [21] 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): 7 318—7 328.
- [22] 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.
- [23] Qian F, Li YP, Sheng X, *et al.* PRL-3-siRNA inhibits the metastasis of B16-BL6 mouse melanoma cells *in vitro* and *in vivo* [J] . *Mol Med*, 2007, **13**(3-4): 155—159.
- [24] Zeng Q, Dong JM, Guo K, *et al.* PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis [J] . *Cancer Res*, 2003, **63**(11): 2 716—2 722.
- [25] Peng L, Jin G, Wang L, *et al.* Identification of integrin alpha1 as an interacting protein of protein tyrosine phosphatase PRL-3 [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **342**(1): 179—183.
- [26] Polte TR, Hanks SK. Interaction between focal adhesion kinase and Crk-associated tyrosine kinase substrate p130Cas [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(23): 10 678—10 682.
- [27] Honda H, Oda H, Nakamoto T, *et al.* Cardiovascular anomaly, impaired actin bundling and resistance to Src-induced transformation in mice lacking p130Cas [J] . *Nat Genet*, 1998, **19**(4): 361—365.
- [28] Liang F, Liang J, Wang WQ, *et al.* PRL3 promotes cell invasion and proliferation by down-regulation of Csk leading to Src activation [J] . *J Biol Chem*, 2007, **282**(8): 5 413—5 419.
- [29] Fioridalisi JJ, Keller PJ, Cox AD. PRL tyrosine phosphatases regulate rho family GTPases to promote invasion and motility [J] . *Cancer Res*, 2006, **66**(6): 3 153—3 161.
- [30] Wang H, 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): 2 922—2 926.
- [31] Guo K, Li J, Tang JP, *et al.* Catalytic domain of PRL-3 plays an essential role in tumor metastasis; formation of PRL-3 tumors inside the blood vessels [J] . *Cancer Biol Ther*, 2004, **3**(10): 945—951.
- [32] Pathak MK, Dhawan D, Lindner DJ, *et al.* Pentamidine is an inhibitor of PRL phosphatases with anticancer activity [J] . *Mol Cancer Ther*, 2002, **1**(14): 1 255—1 264.
- [33] Stephens BJ, Han H, Gokhale V, *et al.* PRL phosphatases as potential molecular targets in cancer [J] . *Mol Cancer Ther*, 2005, **4**(11): 1 653—1 661.
- [34] Choi SK, Oh HM, Lee SK, *et al.* Biflavonoids inhibited phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3) [J] . *Nat Prod Res*, 2006, **20**(4): 341—346.
- [35] Ahn JH, Kim SJ, Park WS, *et al.* Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives as PRL-3 inhibitors [J] . *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(11): 2 996—2 999.
- [36] Kozlov G, Cheng J, Lievre C, *et al.* ¹H, ¹³C and ¹⁵N resonance assignments of the human phosphatase PRL-3 [J] . *J Biomol NMR*, 2002, **24**(2): 169—170.
- [37] Jeong DG, Kim SJ, Kim JH, *et al.* Trimeric structure of PRL-1 phosphatase reveals an active enzyme conformation and regulation mechanisms [J] . *J Mol Biol*, 2005, **345**(2): 401—413.
- [38] Andres DA, Seabra MC, Brown MS, *et al.* cDNA cloning of component A of Rab geranylgeranyl transferase and demonstration of its role as a Rab escort protein [J] . *Cell*, 1993, **73**(6): 1 091—1 099.
- [39] de Bono JS, Tolcher AW, Rowinsky EK. Farnesyltransferase inhibitors and their potential in the treatment of breast carcinoma [J] . *Semin Oncol*, 2003, **30**(5 Suppl 16): 79—92.
- [40] Nam JS, Ino Y, Sakamoto M, *et al.* Ras farnesylation inhibitor FTI-277 restores the E-cadherin/catenin cell adhesion system in human cancer cells and reduces cancer metastasis [J] . *Jpn J Cancer Res*, 2002, **93**(9): 1 020—1 028.
- [41] Mazieres J, Pradines A, Favre G. Perspectives on farnesyl transferase inhibitors in cancer therapy [J] . *Cancer Lett*, 2004, **206**(2): 159—167.
- [42] Doll RJ, Kirschmeier P, Bishop WR. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents; critical crossroads [J] . *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2004, **7**(4): 478—486.
- [43] Dursina B, Reents R, Delon C, *et al.* Identification and specificity profiling of protein prenyltransferase inhibitors using new fluorescent phosphoisoprenoids [J] . *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(9): 2 822—2 835.