

DOI: 10.13376/j.cblls/2024079

文章编号: 1004-0374(2024)06-0771-06

肝再生磷酸酶2的促癌机制及其抑制剂的研究进展

李茹薇¹, 陶浩强², 肖奕菲¹, 王佳银¹, 于洁^{2*}

(1 杭州医学院存济口腔医学院, 杭州 310013; 2 杭州医学院检验医学院、
生物工程学院, 浙江省神经精神疾病药物研究重点实验室, 杭州 310013)

摘要: 肝再生磷酸酶 2(phosphatase of regenerating liver 2, PRL2) 属于肝再生磷酸酶家族, 在人体各个组织器官中广泛表达。PRL2 异常高表达与肿瘤的发生发展和临床预后密切相关, 是多种癌症的潜在治疗靶点。研究表明 PRL2 通过两种机制发挥促癌作用: 一是依赖假磷酸酶活性, 主要与镁离子转运体 CNNM3 结合; 二是凭借磷酸酶活性, 使底物分子 PTEN 等去磷酸化。因此, 阻断 PRL2 与 CNNM3 结合或抑制 PRL2 磷酸酶活性有望成为新的抗癌策略。现综述了 PRL2 与不同癌症的联系、其促癌分子机制和抑制剂的最新研究进展。

关键词: 肝再生磷酸酶 2; 癌症; 细胞周期蛋白 M3; 磷酸酶及张力蛋白同源物; 抑制剂
中图分类号: Q556; R73; R93 文献标志码: A

The oncogenic mechanism of phosphatase of regenerating liver 2 and the research progress of its inhibitors

LI Ru-Wei¹, TAO Hao-Qiang², XIAO Yi-Fei¹, WANG Jia-Yin¹, YU Jie^{2*}

(1 Savaid Stomatology School of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China; 2 School of Laboratory Medicine and Bioengineering, Hangzhou Medical College, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Neuropsychiatric Drug Research, Hangzhou 310013, China)

Abstract: The phosphatase of regenerating liver 2 (PRL2), a member of the phosphatases of regenerating liver, exhibits widespread expression throughout various tissues and organs in the human body. Elevated expression of PRL2 is closely associated with the initiation, progression, and clinical outcomes of tumors, rendering it a prospective therapeutic target across various malignancies. Studies indicate that PRL2 functions in cancer progression through two mechanisms: firstly, it leverages pseudophosphatase activity, which mainly interacts with the magnesium ion transporter CNNM3; the second is to utilize phosphatase activity to dephosphorylate substrate molecules such as PTEN. Consequently, strategies aimed at disrupting the interaction between PRL2 and CNNM3 or inhibiting the phosphatase activity of PRL2 represent novel avenues for anticancer intervention. This review comprehensively outlines the associations between PRL2 with diverse cancers, elucidating the molecular mechanisms underlying its oncogenic properties and the latest advancements of its inhibitors.

Key words: phosphatase of regenerating liver 2; cancer; cyclin-M3; phosphatase and tensin homolog; inhibitor

肝再生磷酸酶 2 (phosphatase of regenerating liver 2, PRL2) 由蛋白酪氨酸磷酸酶 4A2 (protein tyrosine phosphatase 4A2, PTP4A2) 基因编码, 属于双特异性蛋白酪氨酸磷酸酶家族^[1]。PRLs 包括 PRL1、PRL2、

收稿日期: 2023-12-23; 修回日期: 2024-03-15

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LQ21H310006); 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY921); 浙江省教育厅高校一般科研项目(Y202352851); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202313023012)

*通信作者: E-mail: jyu@hmc.edu.cn

PRL3 三个成员,广泛地参与多种细胞生命活动^[2]。PRL2 与 PRL1、PRL3 的表达模式有所不同,在正常人体组织中 PRL2 的 mRNA 表达水平通常高于 PRL1^[3],而 PRL3 则在肿瘤组织中特异性高表达^[4-7]。

PRL2 由 Zeng 等^[8]于 1998 年鉴定出,其蛋白全长 167 aa,相对分子质量为 19 127 Da。PRL2 的晶体结构显示,其具有典型的 CBP 折叠结构,中心由五条 β -片层组成,一侧是两个 α -螺旋,另一侧是四螺旋束^[9]。PRL2 有着保守的 CX₅R 催化结构域和位于 C 端的 CAAX 异戊烯化基序, CX₅R 结构域中的 101 位半胱氨酸残基通过将底物去除磷酸基团并形成磷酸-半胱氨酸中间体而发挥催化作用,是磷酸酶的活性中心^[10]。在生理功能上, PRL2 在精子发生、细胞周期调控、能量代谢、血管生成调节等多方面发挥关键作用^[11-14],同时其被证实与多种癌症的发生发展和临床预后密切相关,因而备受人们关注^[15]。

1 PRL2与多种癌症的联系

据报道, PRL2 在多种肿瘤组织中异常高表达,与乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌、白血病、卵巢癌、鼻咽癌等癌症紧密联系^[16]。

1.1 PRL2与乳腺癌

Hardy 等^[17]发现原发性乳腺癌中 PRL2 mRNA 水平高于正常组织,且在淋巴结内的转移肿瘤组织中,其水平也显著高于原发性乳腺癌组织。在转移性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中,细胞恶性表型与 PRL2 介导的信号转导相关。在不同的小鼠乳腺肿瘤源性细胞系中,过表达 PRL2 促使细胞发生锚定非依赖性生长和迁移。此外,将过表达 PRL2 的细胞注射到小鼠乳腺脂肪垫中,可促进细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的激活和肿瘤形成。同时,虽然乳腺组织中过表达 PRL2 的转基因小鼠并没有表现出自发的肿瘤发生,但在引入 ErbB2 基因后, PRL2 的过表达仍显著加速了乳腺肿瘤的发展。总之, PRL2 在乳腺癌的进展中起重要作用。

1.2 PRL2与肺癌

Wang 等^[18]发现,与正常肺细胞相比, H1299、H460、SK-LU-1 和 A549 四种人肺癌细胞中的 PRL2 均高表达。PRL2 的过表达导致 ERK 磷酸化和核易位,促进肺癌细胞的迁移和侵袭。同时,另一项研究表明,在原发性非小细胞肺癌患者的癌组织中, PRL2 蛋白表达水平显著升高,通过调控细胞周期

蛋白依赖激酶抑制因子 p21 而缩短细胞周期,促进细胞增殖,致使肺癌形成^[19]。

1.3 PRL2与胰腺癌

1996 年,人们发现在仓鼠胰腺导管上皮细胞中过表达 PRL2 会导致细胞生长失去接触性抑制^[20]。在大量胰腺癌细胞系以及胰腺癌患者的肿瘤样本中, PRL2 mRNA 水平和蛋白质水平都上调。联合敲低 PRL1 及 PRL2 导致 AKT 磷酸化水平改变,使胰腺癌细胞 MIA PaCa-2 和 PANC-1 的生长和迁移显著减少,细胞在软琼脂中的克隆集落形成受到抑制^[21]。这些数据表明 PRL2 参与调节胰腺癌发生和转移的关键通路。

1.4 PRL2与前列腺癌

Wang 等^[22]发现,在前列腺癌成纤维细胞和良性前列腺成纤维细胞中, PRL2 (即 PTPCAAX2) 表达水平分别上调了 9 倍和 4 倍,在雄激素依赖的和雄激素非依赖的前列腺癌细胞系及前列腺肿瘤组织中 PRL2 均高表达,说明 PRL2 可能作为一种潜在的致癌基因在前列腺癌中发挥作用。

1.5 PRL2与肝癌

程超等^[23]通过检测原发性肝癌中 PRL2 的基因表达,发现肝癌中 PRL2 的表达水平普遍升高,门静脉瘤栓中 PRL2 mRNA 水平显著高于肝癌组织,而肝癌组织也高于癌旁组织,这表明 PRL2 与肝癌的发生发展有着紧密联系。

1.6 PRL2与肉瘤和胸腺淋巴瘤

Tp53 是人类癌症中最具突变性的肿瘤抑制因子,小鼠体内部分或全部敲除 Tp53 将分别导致肉瘤和胸腺淋巴瘤。Nguele Meke 等^[24]在 Tp53 缺失的小鼠模型中发现, PRL2 的缺失能够抑制肿瘤生长,降低肿瘤发病率,使小鼠生存率显著提高。此外,利用小分子抑制 PRL2 活性,有助于减缓 Tp53 缺失小鼠中肿瘤的发展进程。

1.7 PRL2与白血病

除实体瘤外, PRL2 也被证明与许多恶性血液肿瘤相关联^[25]。2017 年, Kobayashi 等^[25-26]发现在人小儿急性髓细胞性白血病 (AML) 以及 T 淋巴细胞性白血病 (ALL) 的某些亚型中, PRL2 存在异常高表达。在细胞水平, PRL2 过表达能够促进白血病细胞的增殖和存活,而用 PRLs 抑制剂处理高表达 PRL2 的人 AML 细胞,能减缓造血干细胞的增殖。在动物层面, Carlock 等^[12]通过建立 PTEN 敲低的动物 AML 模型,发现低表达 PRL2 使动物中位生存期显著增加,延缓了 AML 的疾病进展,进一步

证明 PRL2 对于白血病的发生发展有重要作用。近年来 PRL2 在 AML 中的作用机制也逐渐被阐明^[27-28]。

PRL2 既是肿瘤恶化的加速剂, 又是癌症预后的鲜明生物标志物。Andres 等^[29] 研究发现, PRL2 的表达水平可用于乳腺癌患者复发率和存活率的评估。在卵巢癌患者中, 卵巢积液 PRL2 mRNA 表达水平与其存活时间具有相关性^[30]。鼻咽癌中 PRL2 的高表达与患者的低生存率密切相关^[31]。在 FLT3 突变型 AML 中, 高表达 PRL2 是其预后标志物^[27]。

因此, PRL2 在多种癌症的发生和转移中起着重要作用, 可用于指导癌症的个体化诊断、治疗以及判定预后情况等。

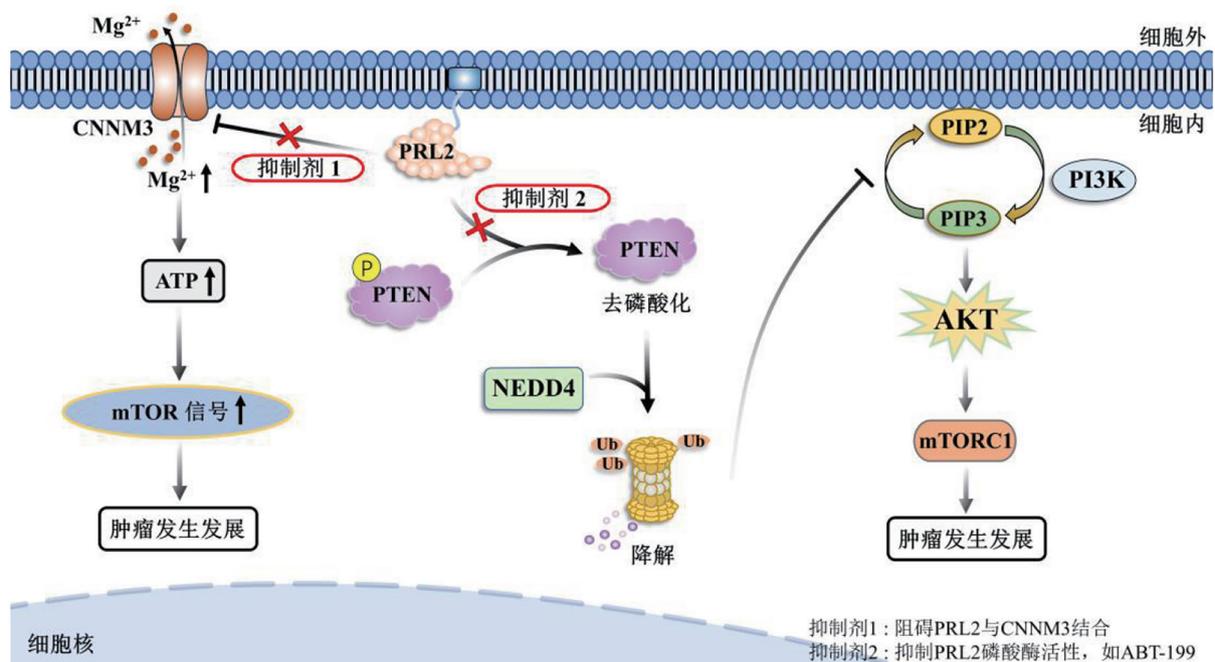
2 PRL2的促癌机制

尽管 PRL2 与癌症之间存在明显联系, 但 PRL2 究竟如何诱导癌症发生尚未完全阐明。目前研究表明其促癌分子机制主要有两种: 一种不依赖 PRL2 磷酸酶活性, 主要通过镁离子转运体细胞周期蛋白 M3 (cyclin-M3, CNNM3) 相互作用而参与癌症发生发展; 一种依赖 PRL2 磷酸酶活性, 通过使底物分子 PTEN 等去磷酸化来发挥促癌作用 (图 1)。

PRL2 通过与镁离子转运体 CNNM3 特异性结合而抑制胞内镁离子泵出发发挥促癌作用。CNNM3 是 PRL2 的一种新型结合伴侣, CNNM3 的表达水

平与 PRL2 存在直接相关性, 二者通过结合形成异二聚体抑制 Mg²⁺ 泵出, 导致细胞内镁离子水平升高, 进而影响细胞内能量代谢, 促进肿瘤生长^[32-33]。Gulerez 等^[34] 解析了 PRL2 和 CNNM3 复合物的晶体结构, 发现 PRL2 通过其催化位点半胱氨酸残基与 CNNM3 的 CBS 结构域结合, 当该位点发生突变或被磷酸化时, 二者的结合能力显著下降。CNNM3 的天冬氨酸插入到 PRL2 的磷酸酶催化位点, 模拟底物-酶相互作用, 若 CNNM3 中的天冬氨酸被丙氨酸残基取代, 则显著降低 PRL2-CNNM3 的亲合力^[35]。此后, Hardy 等^[13] 又揭示了镁离子通过与 AMPK/mTORC2 通路相关的机制调节 PRL2 表达: 在细胞外镁离子水平较低时, AMPK 调节位于信号通路下游的哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR), 激活 mTOR 敏感的 mTORC1 复合物, 从而进一步诱导 PRL2 的表达。该正反馈调节模式解释了 PRL2-CNNM3 复合物的形成与肿瘤增殖呈正相关, 阻止复合物的形成将抑制乳腺癌细胞的增殖和肿瘤生长。CNNM3 与 PRL2 之间的结合调控机制错综复杂, 仍是未来研究的关键问题。

PRL2 通过将肿瘤抑制因子 PTEN 去磷酸化而下调其水平来发挥促癌作用。PTEN 在人类癌症中常常失活, 失活频率仅次于 p53^[36]。Dong 等^[11] 发现 PRL2 缺失致使小鼠睾丸中 PTEN 水平提高, 导致生殖细胞凋亡, 说明 PRL2 与 PTEN 之间存在一



抑制剂1: 阻碍PRL2与CNNM3结合
抑制剂2: 抑制PRL2磷酸酶活性, 如ABT-199

图1 PRL2促癌分子机制示意图

定联系。2020年, Li等^[37]发现人类肿瘤中高水平的PRL2往往与较低水平的PTEN直接相关, 并且高水平的PRL2会降低几种人类癌症患者的总体存活率。在PTEN缺陷的小鼠肿瘤模型中敲除PRL2时, PTEN水平恢复正常, 肿瘤也停止生长。PRL2的缺失通过上调PTEN水平并减弱AKT信号转导, 导致肿瘤细胞增殖减少和凋亡增加。该研究发现PTEN是PRL2的直接作用底物, PRL2能将PTEN第336位酪氨酸(Tyr336)位点的磷酸基团移除, 增强NEDD4介导的PTEN泛素化, 泛素化的PTEN进一步被蛋白酶体识别和降解, PTEN水平的降低会触发PIP3浓度的上升, 导致原癌基因AKT的正常激活。

PRL2的其他促癌途径也被报道: PRL2使E3泛素连接酶CBL的Tyr371位去磷酸化, 并抑制CBL介导的致癌因子FLT3与KIT的泛素化和降解, 增强了AKT和ERK等致癌信号的转导^[12,27-28]。由此可见, PRL2通过多种不同机制促进肿瘤的发生发展。

3 PRL2的靶向抑制剂

PRL2作为多种癌症的潜在治疗靶点, 其靶向抑制剂通过阻断PRL2与CNNM3结合或抑制PRL2磷酸酶活性有望成为一种新的抗癌药物^[15]。

第一个被发现的PRLs抑制剂是抗寄生虫药物喷他脒^[38]。喷他脒在体外抑制PRLs磷酸酶活性, 对表达内源性PRLs的人癌细胞生长具有抑制作用。喷他脒能显著抑制裸鼠模型中WM9人黑色素瘤的生长, 诱导肿瘤细胞坏死, 并使肿瘤细胞中异位表达的PRL2失活。但其并非特异性针对PRLs, 对蛋白酪氨酸磷酸酶家族其他成员如PTP1B也具有抑制作用。

Daouti等^[39]筛选到一种噻吩吡啶酮小分子thienopyridone (TP), 它在体外有效抑制所有PRLs, 对PRL1、PRL2和PRL3的IC₅₀值分别为0.173、0.277和0.128 μmol/L。Lazo等^[40]随后报道了TP类似物JMS-053能选择性抑制PRLs。但该类化合物通过氧化PRLs活性位点的半胱氨酸残基而发挥非特异性抑制作用, 其对PRLs的选择性可能是由于PRLs对氧化的敏感性较高, 所以TP类化合物在靶向药物开发和PRLs功能研究方面仍存在争议^[41]。

Stadlbauer等^[42]发现天然多酚中几种原花青素在较低微摩尔范围内抑制PRLs三个成员的活性。体外研究表明, 提取自儿茶素的原花青素对PRLs

三个成员具有一定选择性, 其对PRL1的选择性比PRL2和PRL3高10倍以上。

Bai等^[43]利用PRLs可能以同源三聚体形式发挥作用的这一独特性质来寻找抑制剂。通过基于结构的虚拟筛选和生化分析, 确定Cmpd-43及其类似物能够直接结合PRL1三聚体界面, 破坏PRL1的三聚化。在黑色素瘤异种移植的小鼠模型中, Cmpd-43表现出显著的抗肿瘤活性, 验证了PRLs的三聚体依赖信号机制, 并为三聚体抑制剂作为PRLs驱动的癌症的候选治疗方法提供了证据。此后, Nguele Meke等^[24]在Tp53敲除的小鼠模型中应用抑制剂Cmpd-43, 发现其有效抑制了PRL2的活性, 减缓了小鼠体内由Tp53缺失诱导的胸腺淋巴瘤生长。

2020年, Cai等^[44]使用荧光共振能量转移(FRET)技术寻找影响PRL2与CNNM3结合的抑制剂。将YPet融合到人源CNNM3 CBS结构域的羟基端, CyPet融合到人PRL2的氨基端, 通过荧光强度反映两者之间的相互作用。由于CNNM3通过其CBS结构域环区与PRL2结合, 且该环区序列高度保守, 作者根据环区序列合成一段多肽, 发现其抑制了CNNM3和PRL2之间的相互作用。实验结果表明, 该方法可用于CNNM-PRL的相互作用的抑制剂筛选^[45], 为抗癌药物开发提供了新策略。

2021年, Rivas等^[46]对FDA批准的1443种药物进行了高通量筛选, 以寻找靶向抑制PRLs活性的药物, 最终找到9种PRLs广谱抑制剂、5种PRL3的特异性抑制剂以及1种PRL2的选择性抑制剂ABT-199, 为以PRL2为靶点治疗癌症提供了实践的可能性。

2023年, Smith等^[4]开发了靶向PRL3的纳米抗体, 其特异性结合PRL3, 对高度同源的PRL1和PRL2无活性。该纳米抗体部分结合在PRL3活性位点内, 干扰其磷酸酶活性, 同时有效阻断PRL3-CNNM3复合体的形成。PRL3纳米抗体的成功开发为寻找高特异性的PRL2靶向抑制剂提供了新的借鉴意义。

4 总结与展望

综上所述, PRL2在不同人类癌症中异常高表达, 是多种癌症的潜在治疗靶点, 可用于指导癌症的个体化诊断、治疗以及判定预后情况等。PRL2通过其磷酸酶活性和假磷酸酶活性两种机制发挥促癌作用: 一方面PRL2催化底物分子如抑癌因子

PTEN 去磷酸化, 介导其泛素化降解, 进而导致原癌基因 AKT 激活^[38]; 另一方面 PRL2 主要通过和镁离子转运体 CNNM3 相互作用, 抑制胞内镁离子泵出, 从而升高细胞内镁离子水平, 影响细胞内能量代谢^[32]。

关于 PRL2 在肿瘤中的作用机制尚有许多悬而未决的问题。PRL2 同时具有磷酸酶和假磷酸酶活性, 并且这两种活性具有内在联系^[47]。CNNM3 的结合阻断了 PRL2 的催化活性, 而 PRL2 发挥催化活性的过程中产生的磷酸酶中间体则不能结合 CNNM3^[34]。因此, 阐明 CNNM3 与 PRL2 之间的结合调控机制, 明确 PRL2 磷酸酶和假磷酸酶活性之间的内在联系是未来研究的关键任务。

同时, 阻断 PRL2 与 CNNM3 结合或抑制 PRL2 磷酸酶活性的特异性抑制剂仍有待进一步研究。许多癌症的发生伴随激酶与磷酸酶平衡的改变, 激酶抑制剂作为抗癌药物已成功在临床应用^[48], 而 PRLs 等磷酸酶这类靶点尚未得到充分利用^[15]。由于 PRLs 催化口袋浅, 体外磷酸酶活性较低, 且成员之间高度同源, 寻找靶向 PRL2 的高特异性抑制剂也是今后一项重要挑战。

[参 考 文 献]

- [1] Diamond RH, Cressman DE, Laz TM, et al. PRL-1, a unique nuclear protein tyrosine phosphatase, affects cell growth. *Mol Cell Biol*, 1994, 14: 3752-62
- [2] Hardy S, Kostantin E, Hatzihristidis T, et al. Physiological and oncogenic roles of the PRL phosphatases. *FEBS J*, 2018, 285: 3886-908
- [3] Bai Y, Zhou HM, Zhang L, et al. Role of phosphatase of regenerating liver 1 (PRL1) in spermatogenesis. *Sci Rep*, 2016, 6: 34211
- [4] Smith CN, Kihn K, Williamson ZA, et al. Development and characterization of nanobodies that specifically target the oncogenic Phosphatase of Regenerating Liver-3 (PRL-3) and impact its interaction with a known binding partner, CNNM3. *PLoS One*, 2023, 18: e0285964
- [5] Zhou Q, Zhou Q, Liu Q, et al. PRL-3 facilitates hepatocellular carcinoma progression by co-amplifying with and activating FAK. *Theranostics*, 2020, 10: 10345-59
- [6] Xie H, Wang H. PRL-3 promotes breast cancer progression by downregulating p14(ARF)-mediated p53 expression. *Oncol Lett*, 2018, 15: 2795-800
- [7] 王雪, 邱婷, 吕颐菲, 等. 老年结直肠癌肝转移病人 IL-18、PRL-3 表达与 PI3K/AKT 信号通路关系探究. *实用老年医学*, 2023, 37: 680-4
- [8] Zeng Q, Hong W, Tan YH. Mouse PRL-2 and PRL-3, two potentially prenylated protein tyrosine phosphatases homologous to PRL-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244: 421-7
- [9] Gehring K, Kozlov G, Yang M, et al. The double lives of phosphatases of regenerating liver: a structural view of their catalytic and noncatalytic activities. *J Biol Chem*, 2022, 298: 101471
- [10] Tonks NK. Redox redux: revisiting PTPs and the control of cell signaling. *Cell*, 2005, 121: 667-70
- [11] Dong Y, Zhang L, Bai Y, et al. Phosphatase of regenerating liver 2 (PRL2) deficiency impairs Kit signaling and spermatogenesis. *J Biol Chem*, 2014, 289: 3799-810
- [12] Carlock C, Bai Y, Paige-Hood A, et al. PRL2 inhibition elevates PTEN protein and ameliorates progression of acute myeloid leukemia. *JCI Insight*, 2023, 8: e170065
- [13] Hardy S, Kostantin E, Wang SJ, et al. Magnesium-sensitive upstream ORF controls PRL phosphatase expression to mediate energy metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 2925-34
- [14] Poulet M, Sirois J, Boyé K, et al. PRL-2 phosphatase is required for vascular morphogenesis and angiogenic signaling. *Commun Biol*, 2020, 3: 603
- [15] Wei M, Korotkov KV, Blackburn JS. Targeting phosphatases of regenerating liver (PRLs) in cancer. *Pharmacol Ther*, 2018, 190: 128-38
- [16] 杜新月, 吴琛耘, 王兆军. 肝再生磷酸酶-2 的分子结构与功能研究进展. *生命科学*, 2019, 31: 693-8
- [17] Hardy S, Wong NN, Muller WJ, et al. Overexpression of the protein tyrosine phosphatase PRL-2 correlates with breast tumor formation and progression. *Cancer Res*, 2010, 70: 8959-67
- [18] Wang Y, Lazo JS. Metastasis-associated phosphatase PRL-2 regulates tumor cell migration and invasion. *Oncogene*, 2012, 31: 818-27
- [19] Hwang JJ, Min SH, Sin KH, et al. Altered expression of phosphatase of regenerating liver gene family in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2012, 27: 535-40
- [20] Cates CA, Michael RL, Stayrook KR, et al. Prenylation of oncogenic human PTP(CAAX) protein tyrosine phosphatases. *Cancer Lett*, 1996, 110: 49-55
- [21] Stephens B, Han H, Hostetter G, et al. Small interfering RNA-mediated knockdown of PRL phosphatases results in altered Akt phosphorylation and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 202-10
- [22] Wang Q, Holmes DI, Powell SM, et al. Analysis of stromal-epithelial interactions in prostate cancer identifies PTPCAAX2 as a potential oncogene. *Cancer Lett*, 2002, 175: 63-9
- [23] 程超, 郭爱林, 巫国勇, 等. 实时荧光定量 PCR 检测原发性肝癌中 PRL-2 基因的表达. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 6: 702-5
- [24] Nguele Meke F, Bai Y, Ruiz-Avila D, et al. Inhibition of PRL2 upregulates PTEN and attenuates tumor growth in Tp53-deficient sarcoma and lymphoma mouse models. *Cancer Res Commun*, 2024, 4: 5-17
- [25] Kobayashi M, Chen S, Bai Y, et al. Phosphatase PRL2 promotes AML1-ETO-induced acute myeloid leukemia.

- Leukemia, 2017, 31: 1453-7
- [26] Kobayashi M, Bai Y, Chen S, et al. Phosphatase PRL2 promotes oncogenic NOTCH1-induced T-cell leukemia. *Leukemia*, 2017, 31: 751-4
- [27] Chen H, Bai Y, Kobayashi M, et al. PRL2 phosphatase enhances oncogenic FLT3 signaling via dephosphorylation of the E3 ubiquitin ligase CBL at tyrosine 371. *Blood*, 2023, 141: 244-59
- [28] Chen H, Bai Y, Kobayashi M, et al. PRL2 phosphatase promotes oncogenic KIT signaling in leukemia cells through modulating CBL phosphorylation. *Mol Cancer Res*, 2024, 22: 94-103
- [29] Andres SA, Wittliff JL, Cheng A. Protein tyrosine phosphatase 4A2 expression predicts overall and disease-free survival of human breast cancer and is associated with estrogen and progesterone receptor status. *Horm Cancer*, 2013, 4: 208-21
- [30] Reich R, Hadar S, Davidson B. Expression and clinical role of protein of regenerating liver (PRL) phosphatases in ovarian carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2011, 12: 1133-45
- [31] Gao Y, Zhang M, Zheng Z, et al. Over-expression of protein tyrosine phosphatase 4A2 correlates with tumor progression and poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8: 77527-39
- [32] Hardy S, Uetani N, Wong N, et al. The protein tyrosine phosphatase PRL-2 interacts with the magnesium transporter CNNM3 to promote oncogenesis. *Oncogene*, 2015, 34: 986-95
- [33] Mahbub L, Kozlov G, Zong P, et al. Structural insights into regulation of TRPM7 divalent cation uptake by the small GTPase ARL15. *bioRxiv*, 2023, 12: e86129
- [34] Gulerez I, Funato Y, Wu H, et al. Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis. *EMBO Rep*, 2016, 17: 1890-900
- [35] Zhang H, Kozlov G, Li X, et al. PRL3 phosphatase active site is required for binding the putative magnesium transporter CNNM3. *Sci Rep*, 2017, 7: 48
- [36] Liu A, Zhu Y, Chen W, et al. PTEN dual lipid- and protein-phosphatase function in tumor progression. *Cancers* (Basel), 2022, 14: 3666
- [37] Li Q, Bai Y, Lyle LT, et al. Mechanism of PRL2 phosphatase-mediated PTEN degradation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 20538-48
- [38] Pathak MK, Dhawan D, Lindner DJ, et al. Pentamidine is an inhibitor of PRL phosphatases with anticancer activity. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1: 1255-64
- [39] 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. *Cancer Res*, 2008, 68: 1162-9
- [40] Lazo JS, Blanco IK, Tasker NR, et al. Next-generation cell-active inhibitors of the undrugged oncogenic PTP4A3 phosphatase. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371: 652-62
- [41] Zhang Z, Kozlov G, Chen YS, et al. Mechanism of thienopyridone and iminothienopyridinedione inhibition of protein phosphatases. *Medchemcomm*, 2019, 10: 791-9
- [42] Stadlbauer S, Rios P, Ohmori K, et al. Procyanidins negatively affect the activity of the phosphatases of regenerating liver. *PLoS One*, 2015, 10: e0134336
- [43] Bai Y, Yu ZH, Liu S, et al. Novel anticancer agents based on targeting the trimer interface of the PRL phosphatase. *Cancer Res*, 2016, 76: 4805-15
- [44] Cai F, Huang Y, Wang M, et al. A FRET-based screening method to detect potential inhibitors of the binding of CNNM3 to PRL2. *Sci Rep*, 2020, 10: 12879
- [45] Naidoo DB, Chuturgoon AA. Nanobodies enhancing cancer visualization, diagnosis and therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9778
- [46] Rivas DR, Dela Cerna MVC, Smith CN, et al. A screen of FDA-approved drugs identifies inhibitors of protein tyrosine phosphatase 4A3 (PTP4A3 or PRL-3). *Sci Rep*, 2021, 11: 10302
- [47] Kozlov G, Funato Y, Chen YS, et al. PRL3 pseudophosphatase activity is necessary and sufficient to promote metastatic growth. *J Biol Chem*, 2020, 295: 11682-92
- [48] Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2024 update. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107059