

受体型蛋白酪氨酸磷酸酶R在癌症中的作用及其靶向药物的研究进展

杨思彤, 陶浩强, 于洁*

(杭州医学院检验医学院、生物工程学院, 杭州 310013)

摘要: 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶R (protein tyrosine phosphatase receptor type R, PTPRR) 属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族, 通过介导底物去磷酸化参与关键信号通路的调控。PTPRR表达沉默与多种恶性肿瘤的发生发展和临床预后密切相关。PTPRR作为肿瘤抑制因子, 已经成为潜在的抗癌靶点, 其相关靶向调控药物的开发有望为肿瘤治疗提供新策略。本文系统综述了PTPRR在不同癌症中的作用、其抑癌机制及靶向调控药物的最新研究进展。

关键词: 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶R; 癌症; 抑癌机制; 靶向调控药物

中图分类号: Q55; R73 文献标识码: A

Research progress on the role of protein tyrosine phosphatase receptor type R in cancer and its targeted drugs

YANG Si-Tong, TAO Hao-Qiang, YU Jie*

(School of Laboratory Medicine and Bioengineering, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China)

Abstract: Protein tyrosine phosphatase receptor type R (PTPRR), a key member of the protein tyrosine phosphatase family, has been extensively studied for its complex regulatory functions within critical signaling pathways, notably the mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade. This review systematically examines the multifaceted roles of PTPRR in cancer, its underlying molecular mechanisms, and its potential as a therapeutic target. PTPRR expression is closely linked to the onset and progression of numerous cancers, highlighting its relevance as a research focus. However, its activity in tumors displays a context-dependent duality, and specific targeted drugs remain unavailable. We first outline the basic structure and function of PTPRR. As a protein tyrosine phosphatase, it negatively regulates cellular signaling through the dephosphorylation of specific substrates. Its distinct spatial architecture, particularly features of the catalytic domain and allosteric sites, provides a foundation for future targeted drug design. Under physiological conditions, PTPRR acts as an important modulator of major pathways such as MAPK and Wnt, thereby contributing to the regulation of cell growth, migration, and adhesion. A major emphasis of this review is to clarify the paradoxical behavior of PTPRR in cancer. In many malignancies, including colorectal and ovarian cancers, PTPRR acts as a classical tumor suppressor, and its silencing is associated with unfavorable prognosis. In contrast, its expression is markedly elevated in certain cancers such as adult T-cell leukemia/lymphoma. Even within a single cancer type, such as prostate cancer, PTPRR levels vary across disease stages. In bladder cancer, prognostic models based on anoikis and MAPK pathways respectively imply that PTPRR may confer protective or risk-promoting effects. These observations indicate that the function of PTPRR is highly contingent on cancer type, disease stage, and the specific tumor microenvironment. Mechanistically, PTPRR primarily constrains tumor initiation and progression by dephosphorylating key signaling molecules. The main known pathway involves negative feedback regulation of the MAPK/ERK (extracellular signal-regulated kinase) cascade: by dephosphorylating ERK1/2, PTPRR blocks downstream activation of oncogenic transcription factors, thereby suppressing tumor cell proliferation. Additionally, PTPRR directly targets β -catenin, a core component of the Wnt pathway, and counteracts its oncogenic activity via dephosphorylation. Together, these molecular interactions constitute

收稿日期: 2025-07-23; 修回日期: 2025-10-30

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202413023014); 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); 杭州医学院基本科研业务费一般科研基金(KYYB2024008)

*通信作者: E-mail: jyu@hmc.edu.cn

the basis of its tumor-suppressive role. Despite progress in mechanistic understanding, the development of PTPRR-targeted therapies has been slow. No highly specific pharmacological agents are currently available. Existing strategies are largely indirect, such as using natural compounds like quercetin or epigenetic modifiers including DNA methylation inhibitors or histone deacetylase inhibitors to restore PTPRR expression. These approaches, however, often lack specificity, carry risks of off-target effects, and pose toxicity concerns. Therefore, future research must advance in several key directions. The primary objective is to develop small-molecule activators of PTPRR based on protein structure. Second, epigenetic editing technologies, including CRISPR/Cas9 systems, could be applied to selectively reverse promoter silencing of PTPRR, thus minimizing systemic side effects. Furthermore, exploring combination therapies of PTPRR modulators with other targeted agents, along with nanotechnology-based delivery systems, represents another promising strategy. In summary, PTPRR plays a complex and critical role in cancer biology. A deeper understanding of its context-dependent functions and mechanisms across tumor stages, coupled with efforts to translate this knowledge into specific targeted therapies, presents both a significant scientific challenge and a valuable opportunity to pioneer novel approaches in cancer treatment.

Key words: protein tyrosine phosphatase receptor type R; cancer; anti-cancer mechanisms; targeted regulatory drugs

蛋白质磷酸化/去磷酸化是重要的翻译后修饰机制,其过程动态可逆,受到激酶和磷酸酶^[1-3]的共同调控,介导细胞内多种生理及病理过程^[4,5]。蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase,PTP)家族作为信号转导通路中的关键调节因子,通过特异性催化底物蛋白酪氨酸残基的去磷酸化,调控细胞增殖、分化、侵袭、迁移、黏附、凋亡和存活等生命活动^[6-9]。研究表明,PTP的表达异常或活性失调导致的蛋白酪氨酸磷酸化失衡,与骨骼发育障碍、肿瘤发生发展和神经退行性疾病等病理过程密切相关^[10]。根据催化结构域的氨基酸序列和系统发育特征,人类基因组中PTP可分为四大类:三类基于半胱氨酸的PTP(I、II、III类)和一类基于天冬氨酸的PTP。其中,I类基于半胱氨酸的PTP可进一步分为两个亚家族:一类是酪氨酸特异性PTP(经典PTP),包括受体型PTP和非受体型PTP;另一类是具有广泛底物特异性的牛痘H1(vaccinia H1, VH1)样双特异性磷酸酶。位于12号染色体的PTPRR基因编码的蛋白酪氨酸磷酸酶受体R型(protein tyrosine phosphatase receptor type R, PTPRR)属于受体型PTP^[11]。随着研究的深入,PTPRR已被证实与癌症等重要疾病密切相关,成为疾病机制研究和靶向治疗开发的重要分子靶点。

1 PTPRR的结构与生理功能

PTPRR是一种跨膜受体蛋白,由胞外区、跨膜区和胞内区组成,其中磷酸酶催化结构域位于胞内区。PTPRR蛋白在中枢神经系统中高表达,主要分布于大脑海马区和小脑浦肯野细胞,并具有多种亚型^[11-14]。目前PTPRR磷酸酶结构域的晶体结构(图1A)已被解析^[15],其具有PTP家族典型的空

间结构特征,主要由一组高度扭曲的混合 β 折叠和 α 螺旋组成。PTPRR与PTPN5(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 5)、PTPN7属于同一PTP亚家族,都含有特征性的激酶互作基序(kinase-interaction motif, KIM)。该基序包含两个关键元件:一个高度保守的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相互作用区域和一个决定其与MAPK家族成员结合的蛋白质特异性序列。该亚家族在WPD(Trp-Pro-Asp)环的结构上存在显著差异,WPD环是蛋白酪氨酸磷酸酶催化机制的关键位点。结构比对显示,PTPN7呈现封闭构象,而PTPRR和PTPN5则保持开放构象(图1B)。PTPN5的C端含有一个独特的 3_{10} 螺旋结构,这是其他磷酸酶中未曾发现的。小鼠PTPRR同源蛋白在保守的赖氨酸和天冬氨酸残基之间形成稳定的盐桥,使得其WPD环保持刚性构象,从而调节酶活性,而人源PTPRR缺乏这种盐桥结构。此外,PTPN7的KIM结构域还形成一个独特的N端脂肪螺旋。有研究利用虚拟筛选工具VSpice对该亚家族进行盲对接,发现多个配体簇,其中一些簇所在位置可能是别构位点^[16]。例如,C6簇位于K8基序,在该亚家族蛋白质中,此位点具体的结构、大小和极性存在差异,因此可能作为别构位点用于开发具有选择性的PTPRR靶向药物。PTPRR与同家族成员之间的结构差异不仅决定了各成员对底物的识别特异性,也为开发PTPRR靶向药物提供了结构基础。

PTPRR具有多种生理功能,参与MAPK^[17,18]、Wnt^[19]等信号通路的调控,进而介导细胞的生长、迁移、黏连、分泌活动、免疫调节和神经系统发育等过程。PTPRR通过参与MAPK通路,影响胰岛素的信号转导或分泌^[20]。PTPRR还通过去磷酸化MAPK通路中的细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-

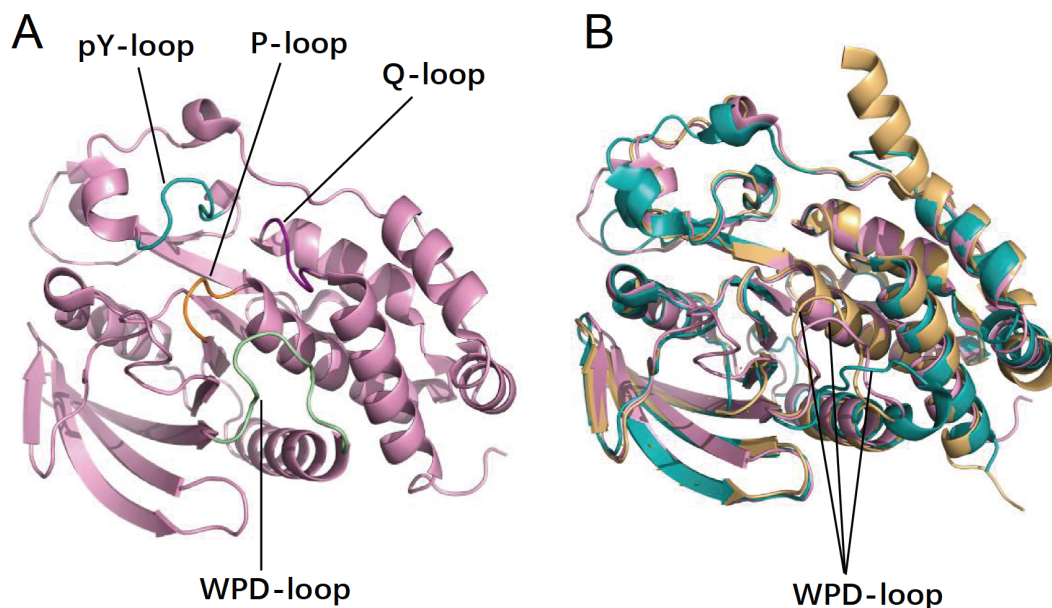


图1 PTPRR催化结构域的晶体结构

(A)PTPRR催化结构域的空间结构(PDB:2A8B);(B)PTPRR(粉色)与同家族成员PTPN5(黄色)(PDB:2BIJ)、PTPN7(蓝色)(PDB:2A3K)的结构比对

Figure 1 Crystal structure of the PTPRR catalytic domain

(A) Three-dimensional structure of the PTPRR catalytic domain (PDB: 2A8B); (B) Structural alignment of PTPRR (pink) with family members PTPN5 (yellow) (PDB: 2BIJ) and PTPN7 (blue) (PDB: 2A3K)

regulated kinase 1/2, ERK1/2)、转录因子AP-1 (activating protein-1)或P38等^[21]多个位点,改变底物磷酸化水平,进而影响相关疾病的发生发展。在Wnt通路中,PTPRR通过调控 β -catenin特定酪氨酸残基的磷酸化状态,影响其与质膜复合物的结合,从而调节 β -catenin的核转位和转录激活功能。在神经系统方面,PTPRR通过去磷酸化肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific kinase, MuSK),负向调节突触后膜上乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)的聚集^[22]。此外,PTPRR缺陷小鼠表现出运动协调缺陷和平衡能力异常^[23],证实PTPRR蛋白对小脑功能和运动控制的重要调节作用。另一方面,体型性状的全基因组关联分析发现,PTPRR是鸡生长发育相关的重要候选基因^[24]。另一项研究基于差异表达基因的鉴定^[25]则提出,PTPRR富集在与毛发或毛囊生长调控相关的信号通路中,可作为调控美丽诺羊毛细度的主要候选基因之一。

2 PTPRR与不同癌症的关系

据报道,PTPRR在多种癌症组织中表达沉默,与前列腺癌、结直肠癌、肺腺癌、多发性骨髓瘤、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、口腔鳞状细胞癌等癌症紧密联

系,相关总结见表1。

2.1 PTPRR与前列腺癌

前列腺癌是男性中最常见的恶性肿瘤,其发生发展主要依赖于雄激素-雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路的激活。在前列腺癌中,PTPRR的作用呈现出显著的复杂性,其功能高度依赖于疾病的不同阶段。在激素敏感性前列腺癌阶段,雄激素通过激活雄激素受体,进而抑制人前列腺癌细胞(LNCaP细胞)中雄激素受体下游靶蛋白PTPRR的表达^[26]。在雄激素处理过的LNCaP细胞中重新表达PTPRR,可以降低ERK1/2的磷酸化并抑制下游致癌转录因子的活性,进而抑制LNCaP细胞增殖。因此,PTPRR蛋白的缺失可能导致RAS/ERK1/2通路的过度激活,这对开发针对该通路的治疗策略具有重要意义。然而,这种抑癌现象在疾病进展到去势抵抗性阶段后似乎发生了转变。2020年,Wang等^[27]基于蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析和功能富集分析,进一步确定PTPRR和JAG1基因在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中发挥关键作用,两者的高表达与前列腺癌的不良预后显著相关。这一看似矛盾的发现实则揭示了PTPRR在不

表1 PTPRR在不同癌种中的表达与临床意义

Table 1 Expression of PTPRR in different cancer types and its clinical significance

癌症类型	表达变化(vs.正常组织)	临床关联/预后价值	主要调控机制(上游)	主要功能/通路(下游)
前列腺癌	受雄激素抑制	在CRPC中高表达与不良预后相关	雄激素受体(AR)直接转录抑制	抑制ERK1/2磷酸化;在CRPC中功能复杂
结直肠癌	显著下调(早期事件)	低表达与不良预后相关	从头CpG岛甲基化和转录抑制 组蛋白标记(主要是H3K27me3)的富集; <i>P. micra</i> 通过上调miRNA-218-5p的表达抑制PTPRR活性	抑制Ras/ERK/c-Fos通路
肺腺癌	显著下调	低表达与总生存率降低相关;独立预后因子	尚未明确	抑制ERK1/2磷酸化,抑制增殖、迁移
多发性骨髓瘤	下调	低表达与疾病相关	尚未明确	介导ERK去磷酸化
宫颈癌	因甲基化而沉默	甲基化水平与疾病严重程度正相关;潜在生物标志物	DNMT3B介导的启动子高甲基化	丧失对MAPK、AP-1及HPV E6/E7的负调控
卵巢癌	普遍下调	低表达与不良预后相关	尚未明确	使 β -catenin(Tyr142)去磷酸化,抑制Wnt通路
膀胱癌	不同背景条件下呈现下调或上调	多个预后模型核心基因	尚未明确	与免疫微环境相关(CD8 ⁺ T细胞浸润,免疫治疗反应)
胶质母细胞瘤	下调	表达变化影响癌细胞生物学行为(生长、侵袭性)	miR-100和miR-125b靶向PTPRR导致其表达下调	PTPRR表达下调后,可增强胶质母细胞瘤细胞系等癌细胞的生长和侵袭性
口腔鳞状细胞癌	存在表达	是口腔鳞状细胞癌的独立预后指标,其表达水平与患者预后显著相关	尚未明确	尚未明确
胰腺癌	过表达	是胰腺癌诊断的新型标志物,也是7基因生存评分检测方法中用于胰腺癌患者预后预测的重要系数	尚未明确	尚未明确
成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)	显著上调	MAPK/JNK通路过度激活引发的负反馈上调	MAPK/JNK通路持续性激活	驱动ATLL进展,可能参与通路负反馈调控,具有潜在双重作用

同疾病阶段的双重功能:在前列腺癌早期,PTPRR的表达缺失驱动肿瘤生长;而在前列腺癌晚期,其高表达可能是一种代偿性反馈或参与了AR非依赖性的促生存信号通路,反而与更具侵袭性的表型相关。因此,未来研究亟需利用阶段明确的临床样本及可调控的基因编辑系统,来精确解析PTPRR从激素敏感向去势抵抗转变过程中的功能演变,这对于开发阶段特异性的靶向策略至关重要。

2.2 PTPRR与结直肠癌

在结直肠癌中,PTPRR的表达缺失是一个早期事件,受到表观遗传和微生物组等多层次机制的精密调控。Menigatti等^[28]通过高通量基因表达谱分析发现,PTPRR基因的转录水平从结直肠细胞恶性转化的初始阶段即显著下调。在癌前和癌性结直肠肿瘤以及结直肠癌细胞系中,两种主要PTPRR转录变体(PTPRR-1、PTPRR-2)的水平显著低于正常结直肠黏膜组织。其中,PTPRR-1在结直肠癌细胞中

的表达沉默是由于从头开始的CpG岛甲基化和转录抑制组蛋白标记(特别是组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化修饰,H3K27me3)的富集,这表明表观遗传失调在PTPRR失活中发挥了重要作用。值得注意的是,除了细胞内的遗传学改变,微生物这一外部因素也参与其中。Chang等^[29]发现一种口腔条件致病菌——微小单胞菌(*Parvimonas micra*)上调细胞和外泌体中miRNA-218-5p的表达,进而抑制PTPRR活性,最终激活Ras/ERK/c-Fos通路,介导结直肠癌的发生。综上所述,PTPRR在结直肠癌的发生与发展中发挥重要作用。那么,肿瘤微环境中的内源性表观遗传调控与外源性微生物信号如何相互作用,共同调控PTPRR的最终表达状态?未来的研究应整合多组学数据,深入探讨这两种机制在结直肠癌不同发展阶段中的作用,并探索通过去甲基化药物重新激活PTPRR或靶向致病菌*P. micra*的联合治疗策略。

2.3 PTPRR与肺腺癌

在肺腺癌中,多项研究共同支持PTPRR作为抑癌基因。Du等^[30]通过分析癌症基因组图谱和人类蛋白质图谱发现,肺腺癌组织中PTPRR的表达低于邻近正常肺组织。组织免疫化学染色结果也显示,腺癌肺组织切片中PTPRR的表达明显减少。同样,相对于正常肺细胞系BEAS-2B,三种肺腺癌细胞系H1299、H2087和A549中PTPRR的表达均显著下调。来自GEO数据集的临床数据显示,PTPRR的表达水平与肺腺癌患者的总生存率呈正相关。外源性表达PTPRR抑制人肺腺癌细胞的生长。此外,伤口愈合实验和Transwell细胞迁移侵袭实验表明,PTPRR的过表达显著抑制肺腺癌细胞的迁移和侵袭能力。这些数据一致表明,PTPRR的缺失在推动肺腺癌进展中发挥关键作用。然而,现有研究尚未深入探讨其低表达的上游调控因素以及具体的下游效应分子。未来应聚焦于填补这些机制层面的空白,进一步探讨PTPRR在肺腺癌中的作用及其调控机制。

2.4 PTPRR与多发性骨髓瘤

Wang等^[31]通过RNA测序和荧光定量聚合酶链式反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)筛选出多发性骨髓瘤细胞中的失调基因PTPRR,并证明PTPRR的过表达能够增强多发性骨髓瘤细胞对槲皮素的药物敏感性,显著抑制细胞增殖和集落形成能力,而PTPRR的沉默则导致相反结果。此外,生物信息学分析和PPI网络构建结果表明,PTPRR可能通过介导ERK1/2的去磷酸化来抑制多发性骨髓瘤细胞增殖,但这一假设缺乏足够的实验验证。因此,未来的研究应通过系统的生化实验确认PTPRR的具体作用靶标,并全面评估其作为增敏剂的潜力。这一发现有望为克服多发性骨髓瘤的耐药问题提供一种全新的联合治疗策略。

2.5 PTPRR与宫颈癌

在宫颈癌中DNA甲基转移酶3B(DNA methyltransferase 3B, DNMT3B)介导PTPRR启动子区异常甲基化而导致其表达沉默,进而使PTPRR丧失对p44/42 MAPK信号、转录因子AP-1、人乳头瘤病毒(HPV)致癌基因E6/E7和DNMT的负向调控作用^[17]。这使得PTPRR的沉默一方面直接促进了细胞恶性转化,另一方面又强化了HPV的致癌能力。在宫颈刮片样本中,PTPRR的甲基化水平随着疾病严重程度的增加而升高,在侵袭性宫颈癌中尤为显

著,表明PTPRR启动子甲基化在肿瘤转移中起重要作用,有望作为侵袭性宫颈癌的生物标志物。Chang等^[32]通过实时定量甲基化特异性PCR进一步证实,PTPRR是宫颈癌中高频甲基化的6个关键基因之一。这些研究共同揭示了PTPRR甲基化沉默在宫颈癌发生发展中的重要作用。该发现不仅体现了PTPRR作为侵袭性生物标志物的潜力,也为宫颈癌的治疗提供了新思路:通过使用去甲基化药物恢复PTPRR的功能,进而同时抑制MAPK信号通路和病毒致癌基因的活性。这一策略有望成为克服当前治疗瓶颈的创新靶向疗法。

2.6 PTPRR与卵巢癌

在卵巢癌中,Wang等^[19]通过基于shRNA的生化筛选,确定PTPRR在卵巢癌中下调,并且突破PTPRR主要调控MAPK通路的传统认知,揭示了一条全新的抑癌机制。在该机制中,PTPRR通过催化 β -catenin的Tyr-142位点(该位点是控制 β -catenin转录活性的关键)去磷酸化来抑制Wnt/ β -catenin通路的异常激活,发挥肿瘤抑制因子的作用。值得注意的是,PTPRR在卵巢癌中普遍下调,而在体外和体内实验中,恢复PTPRR表达能够抑制卵巢癌细胞的增殖能力。这一发现引出了更深层次的问题:是什么机制导致了PTPRR在卵巢癌中的普遍下调? PTPRR对 β -catenin和MAPK通路的双重调控是否存在相互作用,从而形成一个更为复杂的抑癌网络? 因此,未来应聚焦于深入解析PTPRR表达下调的上游机制,并探索通过联合靶向Wnt和MAPK通路来恢复PTPRR功能是否能够提供协同效应,进而为卵巢癌的治疗提供新的策略。

2.7 PTPRR与膀胱癌

有研究鉴定到13个与膀胱癌患者生存相关的人类表皮生长因子受体2相关基因(human epidermal growth factor receptor-2-related genes, HRGs)^[33]。通过多因素Cox回归分析,筛选出5个基因(*BTC*、*CDC37*、*EGF*、*PTPRR*和*EREG*),并构建HRGs风险评分模型(HRGs risk score model, HRSM)。结果显示,高风险组膀胱癌患者的5年生存率明显低于低风险组患者。临床相关性分析发现,PTPRR的表达水平与肿瘤分级和临床分期呈显著负相关。另一项研究基于在膀胱癌中的失巢凋亡(Anoikis)相关基因,构建了名为“Ascove”的评分系统^[34]。在该系统中,PTPRR作为四个核心基因之一,其高表达与较低的

Ascore相关,并且预示着更好的预后和更高的免疫治疗响应率。在低Ascore组的肿瘤微环境中,CD8⁺T细胞和NK细胞浸润增多,免疫活性更强,提示PTPRR可能通过调节免疫细胞浸润发挥抑癌作用。与此同时,也有研究通过生物信息学分析,从与MAPK通路相关的差异表达基因中筛选出了PTPRR,并将其纳入膀胱癌预后模型^[35]。该研究发现PTPRR在膀胱癌组织中的表达显著高于正常组织,且其低表达与较低的患者生存率相关。这一矛盾的结果提示,PTPRR可能在膀胱癌中具有背景依赖的复杂功能,未来有必要对其作用机制进行进一步探索。此外,PTPRR在膀胱癌中具有多维度调控作用:在双硫下垂相关的基因预后模型^[36]中,其作为10个特征基因之一,可有效预测免疫治疗反应及肿瘤突变负荷;在肿瘤微环境模型^[37]中,其表达水平与CD8⁺T细胞浸润程度及免疫检查点阻断敏感性相关;在巨噬细胞相关基因模型^[38]中,PTPRR与CD74等基因联合构建的预测模型能有效评估患者的生存率。这些结果强烈表明,PTPRR的表达水平可能在膀胱癌的免疫微环境中起着重要作用,其抑癌功能可能部分通过招募或激活抗肿瘤免疫细胞(如CD8⁺T细胞)以及调节免疫抑制细胞(如巨噬细胞)来实现。目前,这些假设主要依赖于计算模型,未来研究需要通过体外和体内实验进一步验证PTPRR是否以及如何直接调控T细胞和巨噬细胞的功能。

2.8 PTPRR与其他癌症

Duś-Szachniewicz等^[39]通过免疫组化分析和蛋白质免疫印迹实验,首次证实PTPRR在口腔鳞状细胞癌组织中的表达水平与患者预后显著相关,并将其确立为口腔鳞状细胞癌的独立预后指标。2021年,Luo等^[40]建立了一种新的7基因生存评分检测方法用于胰腺癌患者预后预测,PTPRR是其中一个重要系数,在胰腺导管腺癌组织中,PTPRR显著过表达,可作为胰腺癌诊断的新型标志物。2024年,Nelson等^[41]通过miR-100和miR-125b靶向PTPRR,抑制其表达,进而增强了胶质母细胞瘤细胞系等癌细胞的生长和侵袭性。2025年,Gao^[42]等通过qPCR等实验证明了PTPRR在胶质瘤中表达较低,PTPRR作为抑癌基因,抑制胶质瘤细胞的活性、增殖、迁移和侵袭,促进胶质瘤细胞凋亡。值得注意的是,针对成人T细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)临床样本的实时荧光定

量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR)分析显示^[43],与健康样本相比,ATLL样本中PTPRR等MAPK/JNK信号通路相关基因转录水平呈现显著上调。这一现象可能是由于MAPK/JNK通路持续性激活,细胞启动了自主负反馈调节机制,通过上调PTPRR表达来抑制该通路的过度激活。进一步的功能验证将有助于解析PTPRR在ATLL中的双重作用及潜在临床意义。

综上所述,PTPRR作为一种重要的肿瘤抑制因子,在多种癌症中发挥关键作用。但在ATLL中,MAPK/JNK通路过度激活所引发的负反馈可能导致PTPRR表达上调。那么,究竟是哪些细胞内外的信号决定了PTPRR的功能输出?解答这一问题对于评估PTPRR治疗靶点的安全性具有重要意义。

3 PTPRR的抑癌机制

PTPRR作为重要的肿瘤抑制因子,其核心抑癌功能体现在对MAPK/ERK信号通路^[44]的负向调控。这一过程并非简单的酶促反应,而是依赖PTPRR的激酶相互作用基序与ERK1/2特定结构域之间的高亲和力结合。PTPRR的催化结构域能有效容纳并稳定p-ERK1/2,特别是其磷酸化的酪氨酸残基,从而高效催化去磷酸化反应^[15]。越来越多的证据表明,酪氨酸磷酸化的ERK1/2是PTPRR的底物。在癌细胞中,PTPRR表达水平较低,导致底物ERK1/2的磷酸化水平异常升高,活化的ERK1/2随后转位至细胞核内,调控转录因子活性,从而影响基因表达、细胞增殖和生存^[45]。如图2所示,PTPRR与ERK1/2相互作用导致ERK1/2去磷酸化^[18](通常作用于Thr-202和Tyr-204),从而抑制ERK1/2活性,阻断ERK1/2蛋白向细胞核的易位^[44]。基于这一机制,PTPRR激活剂可以通过增强PTPRR的活性,降低ERK1/2的磷酸化水平,去磷酸化的ERK1/2无法发生二聚化并转位至细胞核,进而无法激活c-Fos等下游致癌转录因子,最终遏制肿瘤细胞的增殖与生存。

除了调控MAPK通路,PTPRR还被发现是Wnt/ β -catenin信号通路的重要调控节点(图2)。在卵巢癌中,PTPRR能够直接使 β -catenin蛋白的第142位酪氨酸(Tyr-142)去磷酸化^[19]。需要强调的是,Tyr-142并非一个普通的磷酸化位点,其磷酸化状态是控制 β -catenin转录活性的重要分子开关。磷酸化的

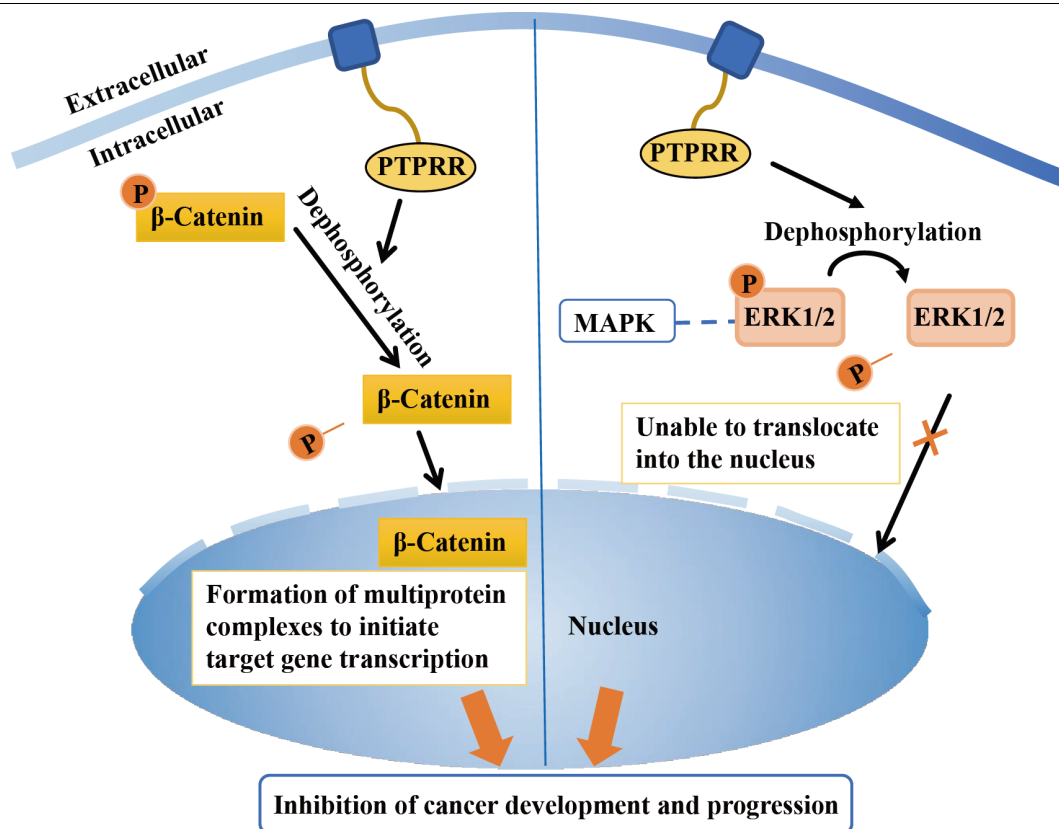


图2 PTPRR的主要抑癌机制

Figure 2 Primary anti-cancer mechanisms of PTPRR

Tyr-142促进β-catenin与转录辅激活因子的解离,从而抑制其转录活性。而PTPRR通过去磷酸化Tyr-142,起到了稳定β-catenin转录复合物、拮抗其功能的作用。这一发现揭示了PTPRR抑癌通路的多样性,并提示其在不同癌种中可能通过调控特定的核心底物来发挥抑癌作用。

鉴于PTPRR能够调控MAPK和Wnt等重要信号通路,它可能作为上游调控节点,协调多条致癌信号的转导。更为重要的是,最新的单细胞转录组学研究证明PTPRR的表达与肿瘤免疫微环境的特征密切相关。例如,在膀胱癌等癌症中,PTPRR的高表达与CD8⁺ T细胞的浸润程度呈正相关^[37]。进一步的研究证明,在基于巨噬细胞相关基因的预后模型

中,PTPRR可能参与调控免疫细胞功能^[38]。总之,PTPRR通过其精准的底物识别与催化活性,在多个层面上构建了一个抑癌网络。

4 PTPRR的靶向调控药物

PTPRR是多种癌症的抑制因子,其靶向激活剂的开发尤为重要。目前,针对PTPRR靶点的治疗研究主要集中在天然产物、表观遗传基因抑制剂以及表观遗传学策略与其他药物的联合使用(表2)。

天然产物如槲皮素,为发现PTPRR的靶向激活剂提供了重要线索。2021年研究人员通过RNA测序技术和qPCR验证,揭示天然产物槲皮素通过上调PTPRR的表达水平,显著抑制多发性骨髓瘤细胞的

表2 靶向PTPRR的不同药物比较

Table 2 Comparison of different PTPRR-targeted drugs

治疗策略	代表药物	作用机制	优势	局限性/挑战
天然产物	槲皮素	上调PTPRR表达(靶点非特异)	来源广泛,具有多靶点抗癌潜力	作用机制不明确,缺乏特异性,药代动力学差
表观遗传药物	5-氮杂胞苷(5-AzaC)、TSA	抑制DNMT和HDAC,全局性逆转PTPRR沉默	技术相对成熟,药物可用	缺乏基因特异性,全局性改变表观基因组,毒性大
联合治疗	SAHA+SHP099	表观药物恢复表达,并协同抑制互补通路	协同增效,可能克服耐药性	需优化剂量,叠加毒性风险,药物递送复杂

恶性增殖^[31]。作为一种具有广谱抗肿瘤活性的黄酮类化合物,槲皮素对多发性骨髓瘤等多种血液系统恶性肿瘤均表现出抑制作用。槲皮素通过靶向PTPRR,介导ERK去磷酸化,从而阻断多发性骨髓瘤细胞的增殖信号通路。该研究为PTPRR激活剂的开发提供了新的思路,即转向从天然产物库中寻找可能的候选物。然而,槲皮素作用的靶点较多,目前尚无直接证据表明PTPRR是其唯一或最关键的抗癌靶点。该研究更侧重于揭示“恢复PTPRR功能”这一机制的有效性,而非槲皮素本身作为特异性PTPRR激活剂的可靠性。但作为先导化合物,槲皮素在未来药物筛选中的结构优化仍具有重要意义。

另一项研究从表观遗传学的角度出发,用5-氮杂胞苷(5-AzaC, DNA甲基转移酶抑制剂)和曲古抑菌素A(TSA, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂)联合处理PTPRR表达沉默的结直肠癌细胞系,成功逆转PTPRR-1亚型启动子区域的甲基化沉默,使其恢复表达^[28]。这一发现说明PTPRR的表达沉默可能是结直肠肿瘤细胞逃避免疫监视的一种新机制,为以PTPRR为靶点的结直肠癌治疗提供了新思路。这一策略的优势是通过恢复内源性PTPRR的表达,从转录水平上逆转其沉默。然而,其局限性在于缺乏靶向特异性,由于这类药物作用于整体表观遗传状态,从而不可避免地会引发脱靶效应和潜在的毒性问题。因此,这些药物更适合作为验证PTPRR肿瘤抑制功能的工具,而非理想的临床靶向治疗药物。

鉴于单一策略的局限性,联合治疗成为必然趋势。2024年, Du等^[30]在RAS驱动型肺癌细胞中,利用组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂SAHA增加PTPRR启动子区域的组蛋白乙酰化修饰以恢复其表达,并联合SHP2(含SH2结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶2)抑制剂SHP099协同调控ERK1/2磷酸化,进而抑制RAS突变肺腺癌的进展。该研究提出了靶向PTPRR和SHP2的联合治疗策略,为RAS突变型肺癌提供了新的治疗方向。然而,该策略在转化应用中也面临若干挑战,如两种药物的最佳剂量配比尚未明确,潜在的叠加毒性可能影响临床应用,如何精确地将联合治疗药物递送至肿瘤部位等。

综上所述,为突破当前PTPRR靶向药物研究的瓶颈,未来需要在三个关键领域同步推进:首先,开发高特异性的小分子激动剂,通过基于结构的药物设计与生物信息学筛选,精确靶向PTPRR的催化位

点或变构位点,以实现更加精准的干预;其次,利用CRISPR/Cas9技术进行表观遗传编辑,靶向修饰PTPRR启动子区域,从而减少其表观沉默,并有效规避传统表观药物的潜在毒性;最后,深化联合治疗策略,通过系统性筛选协同靶点,并结合纳米载体等先进技术,实现药物的高效递送,为临床转化奠定基础。此外,由于PTPRR在少数癌症中表达上调,因此研发PTPRR抑制剂同样具有重要意义。例如,钒酸盐和过氧钒酸盐是两种经典的蛋白质酪氨酸磷酸酶泛抑制剂^[46,47]。然而,目前鲜有靶向PTPRR的特异性抑制剂研究,寻找其特异性抑制剂也是未来研究的一个重要方向。

5 总结与展望

综上所述,PTPRR在多种癌症中均表现出显著的抑癌特征。作为重要的抑癌因子,PTPRR的表达沉默促进多种恶性肿瘤的发生发展。在机制层面,PTPRR主要通过介导MAPK信号通路中ERK1/2蛋白的去磷酸化,负向调控该通路的异常激活,并参与调节Wnt/ β -catenin等其他关键肿瘤相关信号通路。此外,PTPRR在少部分癌症类型中表达上调,其调控机制仍需进一步的探究。

PTPRR在肿瘤发生发展中的重要性已得到证实,但其致病的分子机制仍存在诸多未解之谜。例如,在膀胱癌中,基于失巢凋亡或MAPK通路构建的预后模型分别提示PTPRR可能发挥保护性或风险性作用;而在前列腺癌中,PTPRR在激素敏感阶段呈现抑癌特性,在去势抵抗阶段则可能与不良预后相关。这些看似矛盾的结果表明,PTPRR的表达与功能可能受到疾病阶段、分子通路背景及肿瘤微环境等多重因素的共同调控。进一步明确PTPRR与其他信号分子、蛋白质复合物的相互作用,阐明其不同细胞类型和生理条件下的功能异质性,将有助于深入理解PTPRR在疾病中的作用,也将为开发基于PTPRR的治疗策略提供新思路。

此外,尽管PTPRR的生物学功能和病理学研究已取得一定进展,但目前仍缺乏针对该蛋白的特异性药物。展望未来,可建立基于PTPRR体外酶活的高通量药物筛选体系,或通过计算机虚拟筛选,发现靶向PTPRR的先导化合物,再运用基于结构的药物设计策略,开发针对PTPRR的特异性小分子调节剂。我们期待在不久的将来能够获得具有高选择性

和良好成药性的PTPRR靶向药物,为癌症精准治疗提供候选药物。

参考文献

- [1] Yu J, Liu H, Gao R, et al. Calcineurin: an essential regulator of sleep revealed by biochemical, chemical biological, and genetic approaches. *Cell Chem Biol*, 2025, 32: 157–73.
- [2] Mingione VR, Paung Y, Outhwaite IR, et al. Allosteric regulation and inhibition of protein kinases. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51: 373–85.
- [3] Li Y, Zhang R, Hei H. Advances in post-translational modifications of proteins and cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1229397.
- [4] Qin S, Kitty I, Hao Y, et al. Maintaining genome integrity: protein kinases and phosphatases orchestrate the balancing act of DNA double-strand breaks repair in cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 10212.
- [5] Seok SH. Structural insights into protein regulation by phosphorylation and substrate recognition of protein kinases/phosphatases. *Life*, 2021, 11: 957.
- [6] Salmond RJ. Targeting protein tyrosine phosphatases to improve cancer immunotherapies. *Cells*, 2024, 13: 231.
- [7] Kamaru A, Chaudhary N. Role of protein tyrosine phosphatase in regulation of cell signaling cascades affecting tumor cell growth: a future perspective as anti-cancer drug target. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23: 920–31.
- [8] Young KA, Biggins L, Sharpe HJ. Protein tyrosine phosphatases in cell adhesion. *Biochem J*, 2021, 478: 1061–83.
- [9] Chiarugi P. PTPs versus PTKs: the redox side of the coin. *Free Radic Res*, 2005, 39: 353–64.
- [10] Yang H, Wang L, Shigley C, et al. Protein tyrosine phosphatases in skeletal development and diseases. *Bone Res*, 2022, 10: 10.
- [11] Du Y, Grandis JR. Receptor-type protein tyrosine phosphatases in cancer. *Chin J Cancer*, 2015, 34: 61–9.
- [12] El Badaoui L, Barr AJ. Analysis of receptor-type protein tyrosine phosphatase extracellular regions with insights from AlphaFold. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 820.
- [13] Hendriks W, Schepens J, Brugman C, et al. A novel receptor-type protein tyrosine phosphatase with a single catalytic domain is specifically expressed in mouse brain. *Biochem J*, 1995, 305: 499–504.
- [14] Paul S, Lombroso PJ. Receptor and nonreceptor protein tyrosine phosphatases in the nervous system. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60: 2465–82.
- [15] Eswaran J, von Kries JP, Marsden B, et al. Crystal structures and inhibitor identification for PTPN5, PTPRR and PTPN7: a family of human MAPK-specific protein tyrosine phosphatases. *Biochem J*, 2006, 395: 483–91.
- [16] Adams J, Thornton BP, Tabernero L. A new paradigm for KIM-PTP drug discovery: identification of allosteric sites with potential for selective inhibition using virtual screening and LEI analysis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12206.
- [17] Su PH, Lin YW, Huang RL, et al. Epigenetic silencing of PTPRR activates MAPK signaling, promotes metastasis and serves as a biomarker of invasive cervical cancer. *Oncogene*, 2013, 32: 15–26.
- [18] Oujj-Sageshima N, Hiyama A, Kumamoto M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) have anti-fibrotic effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients. *Cells*, 2024, 13: 2050.
- [19] Wang Y, Cao J, Liu W, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor type R (PTPRR) antagonizes the Wnt signaling pathway in ovarian cancer by dephosphorylating and inactivating β -catenin. *J Biol Chem*, 2019, 294: 18306–23.
- [20] Sevillano J, Sánchez-Alonso MG, Pizarro-Delgado J, et al. Role of receptor protein tyrosine phosphatases (RPTPs) in insulin signaling and secretion. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5812.
- [21] Muñoz JJ, Tárrega C, Blanco-Aparicio C, et al. Differential interaction of the tyrosine phosphatases PTP-SL, STEP and HePTP with the mitogen-activated protein kinases ERK1/2 and p38 α is determined by a kinase specificity sequence and influenced by reducing agents. *Biochem J*, 2003, 372: 193–201.
- [22] Chen Y, Guan M, Yu F, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor type R (PTPRR) reduces AChR clustering by dephosphorylating MuSK. *Dis Markers*, 2022, 2022: 5160624.
- [23] Schmitt I, Bitoun E, Manto M. PTPRR, cerebellum, and motor coordination. *Cerebellum*, 2009, 8: 71–3.
- [24] Li Z, Nong Y, Liu Y, et al. Genome-wide association study of body size traits in luning chickens using whole-genome sequencing. *Animals (Basel)*, 2025, 15: 972.
- [25] Ma S, Long L, Huang X, et al. Transcriptome analysis reveals genes associated with wool fineness in merinos. *PeerJ*, 2023, 11: e15327.
- [26] Munkley J, Lafferty NP, Kalna G, et al. Androgen-regulation of the protein tyrosine phosphatase PTPRR activates ERK1/2 signalling in prostate cancer cells. *BMC Cancer*, 2015, 15: 9.

- [27] Wang JL, Wang Y, Ren GP. Identification of PTPRR and JAG1 as key genes in castration-resistant prostate cancer by integrated bioinformatics methods. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21: 246–55.
- [28] Menigatti M, Cattaneo E, Sabates-Bellver J, et al. The protein tyrosine phosphatase receptor type R gene is an early and frequent target of silencing in human colorectal tumorigenesis. *Mol Cancer*, 2009, 8: 124.
- [29] Chang Y, Huang Z, Hou F, et al. *Parvimonas micra* activates the Ras/ERK/c-Fos pathway by upregulating miR-218-5p to promote colorectal cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42: 13.
- [30] Du T, Hu X, Hou Z, et al. Re-expression of epigenetically silenced PTPRR by histone acetylation sensitizes RAS-mutant lung adenocarcinoma to SHP2 inhibition. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81: 64.
- [31] Wang H, Yu D, Zhang H, et al. Quercetin inhibits the proliferation of multiple myeloma cells by upregulating PTPRR expression. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53: 1505–15.
- [32] Chang CC, Huang RL, Wang HC, et al. High methylation rate of *LMX1A*, *NKX6-1*, *PAX1*, *PTPRR*, *SOX1*, and *ZNF582* genes in cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24: 201–9.
- [33] 刘欢锐, 彭祥, 李森林, 等. 基于HER-2相关基因构建风险模型用于膀胱癌生存预后评估. *北京大学学报(医学版)*, 2023, 55: 793–801.
Liu HR, Peng X, Li SL, et al. Risk modeling based on HER-2 related genes for bladder cancer survival prognosis assessment. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, 55: 793–801.
- [34] Xie TL, Peng S, Liu SJ, et al. Multi-cohort validation of Ascore: an anoikis-based prognostic signature for predicting disease progression and immunotherapy response in bladder cancer. *Mol Cancer*, 2024, 23: 30.
- [35] Cheng GY, Zhou ZK, Li SQ, et al. Predicting bladder cancer survival with high accuracy: insights from MAPK pathway-related genes. *Sci Rep*, 2024, 14: 10482.
- [36] Chen H, Yang W, Li Y, et al. Leveraging a disulfidptosis-based signature to improve the survival and drug sensitivity of bladder cancer patients. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198878.
- [37] Shen C, Chai W, Han J, et al. Identification and validation of a dysregulated TME-related gene signature for predicting prognosis, and immunological properties in bladder cancer. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213947.
- [38] Wang W, Shen J, Song D, et al. Identification of macrophage-related genes in bladder cancer patients using single-cell sequencing and construction of a prognostic model. *Am J Clin Exp Immunol*, 2024, 13: 88–104.
- [39] Duś-Szachniewicz K, Woźniak M, Nelke K, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor R and Z1 expression as independent prognostic indicators in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2015, 37: 1816–22.
- [40] Luo L, Li Y, Huang C, et al. A new 7-gene survival score assay for pancreatic cancer patient prognosis prediction. *Am J Cancer Res*, 2021, 11: 495–512.
- [41] Nelson HM, Qu S, Huang L, et al. Transfer of miR-100 and miR-125b increases 3D growth and invasiveness in recipient cancer cells. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2024, 5: 397–416.
- [42] 高蕊, 周官恩, 洪雁, 等. 蛋白酪氨酸磷酸酶受体R型对胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响. *天津医药*, 2025, 53: 9–13.
Gao R, Zhou GE, Hong Y, et al. Effect of protein tyrosine phosphatase receptor R-type on malignant biological behavior of glioma cells. *Tianjin Medical Journal*, 2025, 53: 9–13.
- [43] Shadabi S, Delrish N, Norouzi M, et al. Comprehensive high-throughput meta-analysis of differentially expressed microRNAs in transcriptomic datasets reveals significant disruption of MAPK/JNK signal transduction pathway in Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16: 49.
- [44] Francis DM, Koveal D, Tortajada A, et al. Interaction of kinase-interaction-motif protein tyrosine phosphatases with the mitogen-activated protein kinase ERK2. *PLoS One*, 2014, 9: e91934.
- [45] Burotto M, Chiou VL, Lee JM, et al. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer*, 2014, 120: 3446–56.
- [46] Irving E, Stoker AW. Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules*, 2017, 22: 2269.
- [47] Tanner JJ, Parsons ZD, Cummings AH, et al. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases: structural and chemical aspects. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15: 77–97.