

# DUSP1 基因在肿瘤研究中的进展

曹 君<sup>1</sup>, 陈 灿<sup>1</sup>, 葛明华<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘 要:** *DUSP1* 基因作为 *MKP* 磷酸酶家族的重要成员, 通过 *MAPK* 等信号途径在调节人类细胞生长周期和肿瘤发生、发展中起到重要的作用。一旦 *DUSP1* 在细胞表达异常, 可能导致肿瘤的发生, 且在不同的肿瘤类型中, 其扮演的角色也不尽相同。

**关键词:** 肿瘤; 信号传导; 基因表达; *DUSP1*

**中图分类号:** R73-37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)09-0767-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.09.A012

## Research Progress of DUSP1 Gene in Tumors

CAO Jun<sup>1</sup>, CHEN Can<sup>1</sup>, GE Ming-hua<sup>2</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** *DUSP1* gene, as an important member of the *MKP* family, plays an important role in the control of cell cycles and tumor progression through *MAPK* signal transduction. Once aberrant expression of *DUSP1* in cells happens, it may lead to the tumor occurrence. The role in different tumor types is also different.

**Key words:** neoplasms; signal transduction; gene expression; *DUSP1*

## 1 DUSP1 结构、特征和功能

双特异性磷酸酶 1 (dual specificity phosphatase-1, *DUSP1*), 也称为丝裂素活化蛋白激酶磷酸酶 1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, *MKP-1*), 其 cDNA (complementary DNA) 片段全长为 1101bp, 可编码 367 个氨基酸<sup>[1]</sup>, 是 Alessi 等<sup>[1]</sup>发现的首个 *MKP* 磷酸酶家族成员。*MKP* 磷酸酶家族由 25 名成员组成<sup>[2]</sup>, 是一类双向特异性苏/酪氨酸磷酸酯酶, 不仅能使磷酸化的苏氨酸/酪氨酸去磷酸化, 还可使磷酸化的酪氨酸去磷酸化<sup>[3]</sup>。这类酶还具有相似的活性结构域, 可对激酶的活化程度、持续时间及生物信号传导产生的结果发挥重要作用<sup>[4]</sup>。同时, 这类酶的组织分布、亚细胞定位、作用底物特异性及诱导因子的刺激作用等均具有差异性<sup>[5]</sup>。*DUSP1* 是通过脱

磷酸作用, 使其作用靶点上的苏氨酸/酪氨酸和酪氨酸残基去磷酸化, 来调节促有丝分裂原蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, *MAPK*) 信号途径<sup>[2]</sup>, 对细胞增殖及细胞生长周期起到调控作用。此外, *DUSP1* 还可在缺氧、氧化应激和其他因素, 如营养剥夺和化疗药物的影响作用下, 作为 p53<sup>[6]</sup>、E2F-1<sup>[7]</sup>、c-Jun<sup>[8]</sup>和 ATF2<sup>[8]</sup>等的直接作用靶点。

## 2 DUSP1 在肿瘤发生、发展中的作用

研究证明, *DUSP1* 基因与肺癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌和白血病等恶性肿瘤密切相关, 提示 *DUSP1* 在肿瘤的发生、发展和预后中扮演着重要角色, 且具有一定的器官异质性。

### 2.1 DUSP1 与呼吸系统肿瘤

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因, 其中约 80% 的患者为非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC)<sup>[9]</sup>。Moncho-Amor 等<sup>[10]</sup>发现 *DUSP1* 在

收稿日期: 2015-01-07; 修回日期: 2015-05-12

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY14H160014); 浙江省中医药科技计划项目 (2013ZA025)

通讯作者: 葛明华, E-mail: gemingh@163.com

NSCLC 中呈过表达状态,且其表达下调可使肺癌细胞侵犯基底膜的能力降低,使裸鼠体内肿瘤生长速度减慢,而 DUSP1 表达上调可促进血管内皮生长因子-C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C) 等表达增加,进而促使肿瘤的血管生成、侵袭和转移。Maraver 等<sup>[11]</sup>研究了 Notch 信号通路在 Kras(G12V) 驱动的 NSCLC 中的作用,发现  $\gamma$ -分泌酶抑制剂是通过抑制 DUSP1 和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的表达来抑制 NSCLC 发生、发展。

## 2.2 DUSP1 与消化系统肿瘤

Calvisi 等<sup>[12]</sup>发现 DUSP1 在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中呈高表达,且与预后呈正相关。在 HCC 细胞中,ERK 通过触发特异性抑制剂 DUSP1 的泛素化蛋白水解作用,在 HCC 的发生、发展中起到重要作用,而 DUSP1 也可负性调节 ERK 信号通路,从而降低 HCC 细胞的增殖潜力。Casteel 等<sup>[13]</sup>的研究发现,脱氧雪腐镰刀菌烯醇(trichothecene deoxynivalenol, DON) 通过 ERK 信号通路的持续活化介导 DUSP1 表达上调,继而诱导肝癌细胞凋亡。以上研究提示, DUSP1 可能是 HCC 的抑癌基因。Liu 等<sup>[14]</sup>发现在胰腺癌中,吉西他滨介导的 DUSP1 表达上调可通过下调 p38 MAPK 和氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)等促细胞凋亡蛋白的活性来发挥抗凋亡作用,进而促使体内瘤体生成,且增强吉西他滨的化疗敏感性。Montagut 等<sup>[15]</sup>研究了 48 例经西妥昔单抗治疗后的结直肠癌转移患者,发现 DUSP1 在 16 例(33%)患者中呈高表达,且与基本的临床病理学特征和 Kras 突变状态不相关,但所有 BRAF 突变的患者(3 例)均伴有 DUSP1 过表达。在 Kras 野生型患者中, DUSP1 过表达患者对西妥昔单抗治疗的反应率为 7%,而 DUSP1 非过表达患者的反应率为 44%,此外, DUSP1 非过表达患者的中位生存时间明显长于 DUSP1 过表达患者。说明 DUSP1 过表达可降低西妥昔单抗在结直肠癌转移患者中的疗效。

肝门部胆管癌是最难治疗的癌症之一, Leelawat 等<sup>[16]</sup>将 PI3K(phosphoinositide-3-kinase)抑制剂作用于肝门部胆管癌细胞,且分别检测细胞的生存能力和凋亡能力,发现 PI3K 抑制剂处理过的胆管癌细胞 DUSP1 的表达增加,其可降低 PI3K 抑制剂引起

的细胞毒作用。反之, siRNA (small interfering RNA) 沉默 DUSP1 基因后, PI3K 抑制剂引起的胆管癌细胞凋亡作用加强,由此可见, DUSP1 有望成为肝门部胆管癌的治疗靶点之一。

## 2.3 DUSP1 与女性相关肿瘤

乳腺癌发病有明显的家族聚集性,相关文献显示,直系亲属中有乳腺癌病史者,其发病概率可能是普通人群的 2~3 倍。Hou 等<sup>[17]</sup>发现 DUSP1 在 63.7% 的乳腺癌组织中表达下调,且其表达下调与更高的肿瘤分期、复发率和较差的预后密切相关。此外,在 ER (estrogen receptor) 阳性的乳腺癌细胞中,他莫昔芬可使 DUSP1 表达上调,但在 ER 阴性的乳腺癌细胞中则无此现象,这说明 DUSP1 表达调节可能与 ER 水平相关。Chen 等<sup>[18]</sup>发现孕激素受体(progestosterone receptor, PR)可通过诱导 DUSP1 表达来抑制乳腺癌细胞增殖。Chen 等<sup>[19]</sup>首先表明 DUSP1 基因启动子甲基化是一个潜在的乳腺癌生物标志物。为防止卵巢癌患者出现化疗相关的副作用,临床上常给患者服用适量的糖皮质激素,如地塞米松等。但临床前期数据显示,在上皮性肿瘤中,糖皮质激素可抑制化疗介导的肿瘤细胞凋亡过程。Melhem 等<sup>[20]</sup>发现药物剂量的糖皮质激素可通过增加抗凋亡基因的表达,如 DUSP1 表达上调,来降低化疗对于卵巢癌患者的疗效。高宝荣等<sup>[21]</sup>探讨了 81 例子宫内膜癌患者的 DUSP1 表达情况及其与临床病理特征间的关系,发现有 59 例(72.84%)呈阳性表达,且 DUSP1 高表达与病理分级、手术分期、肌层浸润、ER 及 PR 等相关,单因素生存分析显示 DUSP1 表达阳性组的 5 年无瘤生存率为 98.2%,高于表达阴性组(76.0%),且多因素回归分析显示 DUSP1 与 PR 可作为子宫内膜癌预后的独立危险因素, DUSP1 表达下降可能为子宫内膜癌预后不良的潜在标志物。

## 2.4 DUSP1 与头颈部肿瘤

Zhang 等<sup>[22]</sup>发现在头颈部鳞状细胞癌中, DUSP1 表达明显降低, DUSP1 缺陷的小鼠肿瘤体积更大,病理组织学分级更高,肿瘤进展更快,且 DUSP1 缺陷的肿瘤组织趋化因子和细胞因子的表达增加,进而使肿瘤相关的炎症反应增强。Khor 等<sup>[23]</sup>发现有 33 个启动子甲基化的基因在口腔鳞状细胞癌中表达沉默, DUSP1 为其中一个,其在癌组织中呈低表达,且与甲基化相关。

## 2.5 DUSP1 与泌尿系统肿瘤

Rauhala 等<sup>[24]</sup>发现与良性前列腺增生相比,DUSP1 在激素难治性前列腺癌中的表达明显降低,其中有 92%的前列腺癌患者几乎完全缺乏 DUSP1 表达,而在良性前列腺增生和高级别前列腺上皮内肿瘤中,DUSP1 则呈过表达。这表明,DUSP1 表达下调可能是前列腺癌发生的早期事件。Gil-Araujo 等<sup>[25]</sup>首次发现 DUSP1 过表达可通过降低 p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的活性来促进前列腺癌细胞凋亡。此外,与 DUSP1 或 NF- $\kappa$ B 单独表达水平相比,DUSP1 与 NF- $\kappa$ B 表达水平的比值将是用于前列腺癌诊断的更好指标。在膀胱癌的研究中,Sathe 等<sup>[26]</sup>发现 *PIK3CA* 基因突变可通过调节 DUSP1 表达和 ERK1/2 磷酸化,使 Akt 的靶向治疗敏感性明显提高。

## 2.6 DUSP1 与白血病

有研究发现<sup>[27]</sup>,在 T-ALL 细胞中,DUSP1 蛋白表达水平受 Notch3 调控,且在侵袭性高的肿瘤中,Notch3 激活能力和 DUSP1 表达均上调,DUSP1 沉默可增加细胞死亡率,使细胞表现出较低的致瘤性。Pigazzi 等<sup>[28]</sup>发现在急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML)中,ICER(inducible cyclic adenosine monophosphate early repressor)可通过激活 DUSP1-p38 通路和驱动细胞从生存到凋亡的程序来增加其化疗敏感性,促使 ICER 修复或 DUSP1 表达抑制可能是提高 AML 肿瘤细胞对常规化疗敏感性和抑制肿瘤生长的策略之一。

## 3 讨论

研究表明,*DUSP1* 基因在不同肿瘤中的作用不尽相同,在肺癌、胰腺癌、结直肠癌、卵巢癌、白血病等中表现为促癌作用,而在肝癌、乳腺癌、子宫内膜癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌等中则表现为抑癌作用,说明其在调节人类细胞增殖、凋亡和肿瘤的发生、发展中起到了重要作用。目前对于 *DUSP1* 基因在肿瘤中的作用机制等的研究还非常有限,因此有必要深入研究 *DUSP1* 基因,为探讨人类肿瘤的发病机制、诊断、治疗及预后提供新的科学依据。

## 参考文献:

[1] Alessi DR, Smythe C, Keyse SM. The human CL100 gene

encodes a Tyr/Thr-protein phosphatase which potently and specifically inactivates MAP kinase and suppresses its activation by oncogenic ras in *Xenopus* oocyte extracts [J]. *Oncogene*, 1993, 8(7):2015–2020.

[2] Bermudez O, Pagès G, Gimond C. The dual-specificity MAP kinase phosphatases: critical roles in development and cancer [J]. *American J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(2):189–202.

[3] Liu C, Shi Y, Du Y, et al. Dual-specificity phosphatase DUSP1 protects overactivation of hypoxia-inducible factor 1 through inactivating ERK MAPK [J]. *Experimental Cell Research*, 2005, 309(2):410–418.

[4] Chu Y, Soltski PA, Khosravi-Far R, et al. The mitogen-activated protein kinase phosphatases PAC1, MKP-1, and MKP-2 have unique substrate specificities and reduced activity in vivo toward the ERK2 sevenmaker mutation [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(11):6497–6501.

[5] Owens DM, Keyse SM. Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22):3203–3213.

[6] Liu YX, Wang J, Guo J, et al. DUSP1 is controlled by p53 during the cellular response to oxidative stress [J]. *Molecular Cancer Research*, 2008, 6(4):624–633.

[7] Wang J, Yin DP, Liu YX, et al. Dual specificity phosphatase 1/CL100 is a direct transcriptional target of E2F-1 in the apoptotic response to oxidative stress [J]. *Cancer Research*, 2007, 67(14):6737–6744.

[8] Laderoute KR, Mendonca HL, Calaoagan JM, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression is induced by low oxygen conditions found in solid tumor microenvironments. A candidate MKP for the inactivation of hypoxia-inducible stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal protein kinase activity [J]. *J Bio Chem*, 1999, 274(18):12890–12897.

[9] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69–90.

[10] Moncho-Amor V, Ibanez de Caceres I, Bandres E, et al. DUSP1/MKP1 promotes angiogenesis, invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(6):668–678.

[11] Maraver A, Fernandez-Marcos PJ, Herranz D, et al. Therapeutic effect of  $\gamma$ -secretase inhibition in KrasG12V-driven non-small cell lung carcinoma by derepression of DUSP1 and inhibition of ERK [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(2):222–234.

[12] Calvisi DF, Pinna F, Meloni F, et al. Dual-specificity

- phosphatase 1 ubiquitination in extracellular signal-regulated kinase-mediated control of growth in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4192-4200.
- [13] Casteel M, Nielsen C, Kothlow S, et al. Impact of DUSP1 on the apoptotic potential of deoxynivalenol in the epithelial cell line HepG2[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 199(1):43-50.
- [14] Liu F, Gore AJ, Wilson JL, et al. DUSP1 is a novel target for enhancing pancreatic cancer cell sensitivity to gemcitabine[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84982.
- [15] Montagut C, Iglesias M, Arumi M, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1(MKP-1) impairs the response to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(7):1137-1144.
- [16] Leelawat K, Udomchaiprasertkul W, Narong S, et al. Induction of MKP-1 prevents the cytotoxic effects of PI3K inhibition in hilar cholangiocarcinoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(10):1537-1544.
- [17] Hou MF, Chang CW, Chen FM, et al. Decreased total MKP-1 protein levels predict poor prognosis in breast cancer[J]. *World J Surg*, 2012, 36(8):1922-1932.
- [18] Chen CC, Hardy DB, Mendelson CR. Progesterone receptor inhibits proliferation of human breast cancer cells via induction of MAPK phosphatase 1 (MKP-1/DUSP1)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50):43091-43102.
- [19] Chen FM, Chang HW, Yang SF, et al. The mitogen-activated protein kinase phosphatase-1(MKP-1) gene is a potential methylation biomarker for malignancy of breast cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(5):356-362.
- [20] Melhem A, Yamada SD, Fleming GF, et al. Administration of glucocorticoids to ovarian cancer patients is associated with expression of the anti-apoptotic genes SGK1 and MKP1/DUSP1 in ovarian tissues [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9):3196-3204.
- [21] Gao BR, Yao YY, Chen YH, et al. Relationship between the expression of dual specificity phosphatase-1 and the prognosis of endometrioid adenocarcinoma[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(31):2493-2495. [高宝荣, 姚远洋, 陈勇华, 等. 双特异性磷酸酶 1 在子宫内膜样腺癌组织中表达及与预后的关系[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(31):2493-2495.]
- [22] Zhang X, Hyer JM, Yu H, et al. DUSP1 phosphatase regulates the proinflammatory milieu in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24):7191-7197.
- [23] Khor GH, Froemming GR, Zain RB, et al. DNA methylation profiling revealed promoter hypermethylation-induced silencing of p16, DDAH2 and DUSP1 in primary oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12):1727-1739.
- [24] Rauhala HE, Porkka KP, Tolonen TT, et al. Dual-specificity phosphatase 1 and serum/glucocorticoid-regulated kinase are downregulated in prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(5):738-745.
- [25] Gil-Araujo B, Toledo Lobo MV, Gutierrez-Salmeron M, et al. Dual specificity phosphatase 1 expression inversely correlates with NF-kappaB activity and expression in prostate cancer and promotes apoptosis through a p38 MAPK dependent mechanism [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(1):27-38.
- [26] Sathe A, Guerth F, Cronauer MV, et al. Mutant PIK3CA controls DUSP1-dependent ERK 1/2 activity to confer response to AKT target therapy [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(11):2103-2113.
- [27] Masiero M, Minuzzo S, Pusceddu I, et al. Notch3-mediated regulation of MKP-1 levels promotes survival of T acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Leukemia*, 2011, 25(4):588-598.
- [28] Pigazzi M, Manara E, Beghin A, et al. ICER evokes Dusp1-p38 pathway enhancing chemotherapy sensitivity in myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):742-752.