



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.016

http://www.lclblzz.com/gjblx/fileup/PDF/201402206.pdf

## 双特异性蛋白磷酸酶6在肿瘤中作用的研究进展

冯琨, 肖明明 综述 景士兵 审校

(辽宁省人民医院病理科, 沈阳 110016)

**[摘要]** 双特异性蛋白磷酸酶6(dual specificity phosphatases 6, DUSP6)是一种双特异性蛋白磷酸酶, 主要是负反馈调控反转录病毒相关的DNA序列-细胞外信号调节激酶1/2(retrovirus associated DNA sequences-extracellular signal regulated kinase, RAS-ERK1/2)信号通路。而DUSP6对于RAS-ERK1/2信号转导通路的负反馈调节一旦打破, 就可能引起肿瘤, 甚至还会出现恶性分化。近年来DUSP6在肿瘤形成、浸润、转移和肿瘤治疗方面的作用, 已成为新的研究热点, 能有助于许多恶性肿瘤的临床病理的诊断及治疗预后的判断。

**[关键词]** 双特异性蛋白磷酸酶6; 促分裂原活化蛋白激酶; ERK; 肿瘤

## Progress in study on DUSP6 in the tumor

FENG Kun, XIAO Mingming, JING Shibing

(Department of Pathology, People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China)

**Abstract** Dual specificity protein phosphatase 6(DUSP6) is a dual specificity protein phosphatase, which exerts an important negative feedback effect on retrovirus associated DNA sequences-extracellular signal regulated kinase (RAS-ERK1/2) signaling pathway. Once the negative feedback regulation is broken, it may cause cancer, or even malignant differentiation. In recent years, DUSP6 has become a new hotspot in tumor formation, invasion, metastasis and treatment, which may have value in clinical diagnosis and prognosis for many malignant tumors.

**Key words** dual specificity protein phosphatase 6; mitogen-activated protein kinase; ERK; tumor

双特异性蛋白磷酸酶6(dual specificity phosphatases 6, DUSP6)是一种双特异性蛋白磷酸酶, 为DUSPs家族中的一员。目前已知这个家族中的大部分成员都参与促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路, 调节相关生理活动, 维持细胞内稳态。MAPK是一个将细胞外刺激信号转导至细胞内,

从而引起细胞特异性生物应答的超家族, 是真核生物信号传递网络中的重要途径之一。研究<sup>[1]</sup>证实: MAPK信号转导通路存在于大多数细胞内, 能引起细胞的多种生物学反应, 如细胞的增殖、分化、转化及凋亡等。而且, MAPK信号转导通路是RAS基因下游通路中十分经典同时也是研究得比较清楚的通路。目前在哺乳动物机体中已经

收稿日期 (Date of reception): 2013-12-19

通信作者 (Corresponding author): 景士兵, Email: jingsb777@163.com

发现了几条并行的MARK信号通路<sup>[2-4]</sup>, 如ERKs信号通路、Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路、应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinases, SAPK)/p38激酶同工酶信号通路, 而DUSP6主要负反馈调控反转录病毒相关的DNA序列-细胞外信号调节激酶1/2(retrovirus associated DNA sequence-extracellular signal regulated kinase, RAS-ERK1/2)信号通路。

原癌基因RAS被激活以后可变成有致癌活性的癌基因。研究<sup>[5]</sup>已证实: 其下游通路MAPK中, 异常的MAPK信号与人类肿瘤发生、发展过程有着密切的联系, MAPK信号转导通路通过一系列酶的激活和失活调节细胞内某些生物反应, 参与肿瘤细胞的生长、增值、转移和凋亡过程。DUSP6对于RAS-ERK1/2信号转导通路的负反馈调节一旦打破, 就可能引起肿瘤, 甚至还会出现恶性分化<sup>[6-8]</sup>。目前DUSP6在胰腺癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌等肿瘤中的表达, 国内外文献已有一些研究, 本文就DUSP6在肿瘤中的研究进展及肿瘤研究中的应用价值和前景作一综述。

## 1 DUSP6结构与功能

DUSP6的编码基因定位于染色体12q22~q23<sup>[9]</sup>, 由3个外显子和2个内含子组成, 存在两个交替剪接的转录表达形式, cDNA长度大约2.5 kb, 其氨基酸序列与其他双位点特异性磷酸酶(dual-specificity phosphatases, DSPs)有高度同源性, 包含了存在于DSPs中的广泛活化位点基序DX26(V/L)X(V/I)HCXAG(I/V)-SRSXT(I/V)XXAY(L/I)M(X代表任意氨基酸)。

DUSP6位于细胞质中, 是一种典型的促细胞分裂剂活性蛋白激酶磷酸酶(mitogen-activated protein kinase phosphatase, MKP), MKP激酶的结晶化揭示了两个主要的三维结构域, 即具有催化作用的C端结构域和无催化作用的N端结构域<sup>[10-11]</sup>。一个较小的N端结构域包括激酶子域I~IV与C端尾(L16), 大部分由 $\beta$ 链构成, 而C端结构域包括激酶子域V~XI, 富含 $\alpha$ -螺旋<sup>[12]</sup>。所有的DUSPs的N端有两个结构域与细胞分裂周期蛋白25(cell division cyclin 25, cdc25)同源, 比N端更保守的是DUSP的催化结构域, 它表现出牛痘病毒编码的原型VH-1磷酸酶相关的活性部位序列。而MKPs对底物和亚细胞定位的特异性依赖于其N-末端序列, 其N-末端与底物MAPK/ERK2特异性结

合, 引起C端磷酸酶激活, C端催化区域发生构象变化, 从而引起DUSP6酶的活化来发挥其生物作用<sup>[13]</sup>。

## 2 DUSP6与肿瘤

### 2.1 DUSP6与肿瘤形成

MAPK信号转导通路在肿瘤的形成过程中扮演着重要的角色, DUSP6可能作为一种抑癌因子, 凭借其对于ERK1/2通路的负反馈调节作用参与肿瘤形成过程。DUSP6在多种肿瘤中的表达有不同程度的下调, 在肿瘤的不同类型或分期中也有着不同程度的表达, 此外一些肿瘤中还可能出现DUSP6表达水平的异常上调。下面分别讨论DUSP6在胰腺癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌及子宫内膜癌等肿瘤形成中的作用及可能机制。

#### 2.1.1 DUSP6与胰腺癌

最早在胰腺癌的研究中发现DUSP6与肿瘤发生有关, 在26株胰腺癌细胞株中观察到一些细胞株有全长转录表达降低, 提示DUSP6与胰腺癌肿瘤发生可能有关<sup>[14]</sup>。Xu等<sup>[15]</sup>研究指出: DUSP6第一内含子磷酸胞苷酰基鸟苷(cytidylyl phosphate guanosine, CpG)岛序列的高甲基化对DUSP6的表达有强烈的抑制作用, 其他机制或其他位点CpG岛对于DUSP6表达也有一定的抑制作用。而用DNA转甲基化抑制剂5-氮胞苷和组蛋白去乙酰化抑制剂曲古抑菌素A处理人胰腺癌细胞, 可以观察到DUSP6表达的恢复, 故认为组蛋白去乙酰化修饰的高甲基化对胰腺癌DUSP6的转录抑制发挥了重要作用。Furukawa等<sup>[16]</sup>研究DUSP6第一内含子启动子活性, 证实启动子活性依赖于转录因子ETS(E26 transformation specific)转录因子的共识结合序列, 因为ETS2是MAPK的一个直接靶点, 这提示DUSP6第一内含子对通过ETS2介导的MAPK反馈通路中的DUSP6转录调节过程有重要作用。胰腺上皮内肿瘤和/或导管内乳头状黏液性肿瘤被认为是胰腺癌侵袭的前期病变, DUSP6在上皮内肿瘤中表达上调, 在导管内乳头状黏液性肿瘤中DUSP6在导管内腺瘤交界性和导管内癌中有小部分表达消失, 而当肿瘤进展到侵袭性导管癌时, DUSP6表达常常缺失, 而且伴随有周围KRAS2突变<sup>[6]</sup>。这表明DUSP6的下调或消失与绝大多数胰腺癌细胞发生的KRAS突变协同作用, 共同导致ERK转导通路过度活化, 参与肿瘤的形成与进展。

### 2.1.2 DUSP6与肝癌

杨博等<sup>[8]</sup>在345例组织芯片研究中发现：DUSP6肿瘤组织较癌旁组织和正常肝组织表达上调，癌旁组织较正常肝组织表达上调但不如肿瘤组织上调明显。具有乙肝和肝硬化病史的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者更易出现DUSP6过表达，推断HCC发生发展过程中(正常肝→肝硬化→HCC)DUSP6表达水平有可能是逐渐上调表达的。Zeller等<sup>[17]</sup>研究小鼠肝细胞发现：在DUSP6启动子内有一个 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)结合位点，它负责 $\beta$ -catenin信号转导启动因子的活化，而在培养的小鼠HCC细胞中发现 $\beta$ -catenin活化能够降低MAPK信号转导通路的诱导。Wnt/ $\beta$ -catenin和RAS/MAPK通路是肿瘤形成过程中的两条重要通路，DUSP6是否可能是两条通路可能的串扰因子，有待进一步实验证明。

### 2.1.3 DUSP6与肺癌

Okudela等<sup>[18]</sup>在综合研究致癌基因KRAS(KRAS/V12)及表达水平受KRAS调控的一些基因后，锁定DUSP6，并推断它作为抑制因子参与致癌基因KRAS诱导的肺癌形成过程，并发现在原发性肺癌中，DUSP6表达水平随着肿瘤的生长活性及组织学分级增加而降低，而且DUSP6的生长抑制及失活可促进肺癌的发生、发展。一个168例非小细胞肺癌的免疫组织化学研究发现<sup>[7]</sup>：在腺癌中DUSP6的高表达与ERK1/2表达呈正相关，而在鳞癌中DUSP6的表达却与ERK1/2表达呈负相关，提示DUSP6可能仅在肺腺癌的ERK通路上有负反馈调节作用。

### 2.1.4 DUSP6与甲状腺癌

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)与不相重叠的激活突变转化重排基因(rearranged during transfection, RET)、原肌球蛋白相关激酶(tropomyosin related kinase, TRK)、RAS和迅速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/MAP3K(MAP kinase kinases)相关，在甲状腺PCCL3细胞系中，条件活化的RET/PTC或BRAF V600E能显著诱导DUSP5和DUSP6基因表达，Ouyang等<sup>[19]</sup>早年研究含有突变RET或BRAF的人甲状腺细胞系发现两个RAF抑制剂能够阻断RAF和RAS依赖的丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MEK)/促分裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAP2K)和ERK的磷酸化，而ERK磷酸化的抑制是短暂的，ERK磷酸化恢复的同时DUSP6和

DUSP5下调。由此预测RAF抑制剂可以下调DUSP6和DUSP5表达，可能用来解释ERK磷酸化的恢复。Lee等<sup>[20]</sup>实验发现：87.8% PTC(167例)DUSP6染色中度阳性或强阳性，其染色强度与血清总ERK1/2及年龄、肿瘤大小、甲状腺外侵袭等高危生物特征有关，但与BRAF V600E突变无关。然而，Degl'Innocenti等<sup>[21]</sup>的研究发现：DUSP6在PTC和低分化性甲状腺癌(poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)中显著表达，在甲状腺细胞中，原癌基因BRAF V600E, RET/PTC和TRK可以上调胞质DUSP6来抑制ERK通路，表明DUSP6在PTC形成过程的ERK信号转导通路中是一个重要的独立影响因子，可以预测PTC侵袭性。近期Lee等<sup>[22]</sup>研究PTC细胞系DNA甲基化与DUSP6的关系，发现有DUSP6表达上升，但相应基因启动子无甲基化。

### 2.1.5 DUSP6与恶性黑色素瘤

早年研究<sup>[23]</sup>常见的是BRAF和NRAS基因突变对黑色素瘤细胞株全基因表达的影响，发现BRAF和NRAS突变的细胞系中有一些基因表达异常，它们被认为是编码RAS/RAF/MEK/ERK信号通路因子或调节因子，或是参与肿瘤侵袭转移过程，其中一个典型的表达上调基因就是DUSP6。通过对永生化的小鼠黑色素细胞及小鼠异种移植中肿瘤生成衍生物的比较，又有学者发现一种分子不同的黑色素瘤亚型，它以DUSP6表达上升和ERK活性降低为特点，DUSP6的表达能增强永生化小鼠黑色素细胞锚定独立生长及侵袭能力，提示DUSP6表达增加有助于小鼠异种移植瘤的形成<sup>[24]</sup>。

### 2.1.6 DUSP6与子宫内膜癌

Ogawa等<sup>[25]</sup>在6株子宫内膜癌细胞系中观察RAS/MAPK和磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol-3-kinase/Akt, PI3K/Akt)信号级联反应的突变，发现上述任意一个级联反应发生突变对于子宫内膜癌都是一个重要事件，并且推测RAS/MAPK级联反应的激活可能是由DUSP6的失活诱导的。然而，后来的研究<sup>[26]</sup>发现DUSP6甲基化在子宫内膜癌中是偶然事件，DUSP6的表达在33例原发肿瘤中变化较大，DUSP6的转录水平与pERK水平并不相关，DUSP6磷酸酶的沉默可能并不参与子宫内膜癌中ERK级联反应的活化。最新实验<sup>[27]</sup>证实：相对于正常内膜组织中上皮细胞及间充质细胞DUSP6的微弱表达，在子宫内膜腺癌细胞中DUSP6呈高表达。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)信号转导通路与子



宫内膜癌的发病机制密切相关<sup>[28]</sup>, 因此, DUSP6表达的异常上调可能与FGF介导的MAPK/ERK1/2信号转导通路有关<sup>[27]</sup>。

## 2.2 DUSP6与肿瘤浸润和转移

已有实验<sup>[29]</sup>发现: 食管鳞癌中DUSP6表达下调。另外有关食管鳞癌和鼻咽癌的研究<sup>[30]</sup>发现: DUSP6的表达削弱上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的相关特性, 而MAPK是介导EMT的细胞内信号分子<sup>[4]</sup>。在EMT过程中, 临近细胞之间和基底膜黏附性降低, 导致细胞极向消失, 上皮癌细胞转化为间充质样状态, 获取高迁移能力而促进肿瘤转移。Shin等<sup>[31]</sup>已经发现: ERK2在促进细胞侵袭及EMT方面发挥着重要的作用, DUSP6可特异性地抑制ERK2的活性, 提示DUSP6在肿瘤细胞稳定性及EMT的特性方面有重要意义。

## 2.3 DUSP6与肿瘤治疗

有研究<sup>[32]</sup>显示: DUSP6还参与肿瘤治疗的耐药机制。人卵巢癌细胞中, DUSP6在蛋白和mRNA水平都有减少, 并伴有ERK活性升高, 而siRNA敲除DUSP6能增加肿瘤细胞对顺铂的耐药。与此相反, DUSP6强制表达增加能降低ERK活性, 同时在体内外均能增强顺铂诱导肿瘤细胞凋亡的敏感性。Okamura等<sup>[33]</sup>研究关于顺铂在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的耐药性, 发现在顺铂耐药的NSCLC细胞系中, 胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP7)转录水平下降, DUSP6表达上升。IGFBP7的敲除能增加肿瘤细胞对顺铂的耐药, 且DUSP6表达上调, 而DUSP6敲除则能升高IGFBP7。一些学者<sup>[34]</sup>还发现DUSP6在恶性黑色素瘤的耐药机制中也起着重要作用, 顺铂诱导的两种DNA修复蛋白切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing, ERCC1)和着色性干皮病F组互补作用蛋白(xeroderma pigmentosum complementing group F, XPF)在恶性黑色素瘤对DNA损伤药物的耐药中有着重要意义, DUSP6表达能抑制顺铂诱导DNA修复蛋白, 最终增强肿瘤细胞对顺铂药物的敏感性。在上述试验中, DUSP6的水平与肿瘤治疗的耐药性均相关, 但相关性不同, 可能是不同类型的肿瘤细胞中具体耐药机制不同所致。

乳腺癌的抗雌激素治疗(如它莫西芬)是雌激

素受体- $\alpha$ (estrogen receptor- $\alpha$ , ER- $\alpha$ )阳性乳腺癌比较有效的化学治疗方法, 但它莫西芬耐药是乳腺癌治疗过程中比较棘手的问题。Cui等<sup>[35]</sup>研究发现: 在它莫西芬耐药的患者及体外培养的耐药细胞中, DUSP6表达增高, 且其RNA水平与它莫西芬治疗的原发肿瘤预后有较大相关性。DUSP6过表达可引起ER- $\alpha$ 阳性乳腺癌对它莫西芬生长抑制效应的耐受, 而MEK抑制剂能够逆转它莫西芬诱导的DUSP6过表达的人乳腺癌细胞系(michigan cancer foundation-7, MCF-7)细胞的软琼脂生长, 进一步提示MAPK信号通路参与它莫西芬耐药机制。而且DUSP6的高表达与雌激素存在和丧失状态下活化的ERK1/2低水平磷酸化有关, 它莫西芬治疗还能抑制DUSP6磷酸酶活性。因此, DUSP6在它莫西芬耐药机制中可能发挥着重要作用。

Ma等<sup>[29]</sup>研究食管鳞状细胞癌时发现: 分别用DNA甲基转移酶抑制剂5-氮-2'脱氧胞苷不同浓度处理两株食管鳞癌细胞系, DUSP6表达在较高浓度时有恢复, 这提示DUSP6启动子的高甲基化能抑制其表达, 同时为肿瘤的靶向治疗提供了新思路。

最近又有研究<sup>[36]</sup>提出, DUSP6通过介导DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)调节抗肿瘤药物敏感性。通过siRNA和shRNA沉默技术消除肿瘤细胞系中的DUSP6, 能降低肿瘤细胞活力, 同时DUSP6的缺失在体内外均能增强表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等其他靶向抑制剂及细胞毒性因子的细胞毒性作用。该实验进一步通过磷酸化蛋白组学分析表明: DUSP6缺失能显著活化血管扩张共济失调突变基因-细胞周期检测点激酶2-DDR通路, 将细胞周期延迟于S期, 而且与MEK活化一同促进DDR激活, 这为DUSP6对于肿瘤治疗的耐药机制又提供了一个新的研究方向。

## 3 展望

DUSP6是RAS-ERK信号通路上重要的负反馈调节因子, 在肿瘤形成、肿瘤侵袭、肿瘤耐药过程中发挥着关键性作用。然而, DUSP6在不同肿瘤中的表达水平不同, 甚至出现相反的效应, 且DUSP6在各种肿瘤中的作用机制仍未完全明确。但作为RAS-ERK通路上的重要因子, DUSP6可以广泛应用于临床病理诊断, 对于肿瘤的诊断、分期、临床预后有重要的提示作用。而且, DUSP6

对于肿瘤的耐药性也有一定关系, 可以通过检测 DUSP6 的表达更好地指导临床治疗, 或者通过适度干扰 DUSP6 在体内的表达程度以提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性, 甚至可以研究 DUSP6 的分子靶向作用, 从分子水平进行肿瘤治疗。虽然现在对 DUSP6 的研究还处于摸索阶段, 但已有的研究成果可以预见其潜在的应用价值, DUSP6 有可能可作为一个有意义的检测指标。

## 参考文献

- Krishna M, Narang H. The complexity of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) made simple[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 65(22): 3525-3544.
- Wu GS. Role of mitogen-activated protein kinase phosphatases (MKPs) in cancer[J]. *Cancer Metast Rev*, 2007, 26(3/4): 579-585.
- Farooq A, Zhou MM. Structure and regulation of MAPK phosphatases[J]. *Cell Signal*, 2004, 16(7): 769-779.
- 高振芹, 胡永斌, 周建华. MAPK信号通路与上皮间质转型[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(4): 303-306.  
GAO Zhenqin, HU Yongbin, ZHOU Jianhua. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and epithelia-mesenchymal transition[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2009, 29(4): 303-306.
- 曾亮. MAPK信号通路与肿瘤侵袭和转移研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2002, 29(5): 419-421.  
ZENG Liang. Research progress of MAPK signal pathway in tumor invasion and metastasis[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2002, 29(5): 419-421.
- Furukawa T, Fujisaki R, Yoshida Y, et al. Distinct progression pathways involving the dysfunction of DUSP6/MKP-3 in pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Modern Pathol*, 2005, 18(8): 1034-1042.
- Lee H, Kim JM, Huang SM, et al. Differential expression of DUSP6 with expression of ERK and Ki-67 in non-small cell lung carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207(7): 428-432.
- 杨博, 纪元, 谭云山. DUSP6在肝细胞肝癌中的表达与MAPK信号通路及临床病理学特征相关性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 29(24): 2085-2090.  
YANG Bo, JI Yuan, TAN Yunshan. A study on the relation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway to the clinicopathological features of the DUSP6 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 29(24): 2085-2090.
- 张珍, 王东. DUSP6/MKP-3在肿瘤研究中的进展及其在乳腺癌研究中的展望[J]. *四川医学*, 2010, 31(9): 1380-1382.  
ZHANG Zhen, WANG Dong. Progress with DUSP6/MKP-3 in tumor research and advances in breast cancer [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2010, 31(9): 1380-1382.
- 王亮, 毛熙光. COX-2, DUSP6与宫颈癌[J]. *医学信息*, 2011, 24(3): 343-344.  
WANG Liang, MAO Xiguang. COX-2, DUSP6 and cervical cancer [J]. *Medical Information*, 2011, 24(3): 343-344.
- Bermudez O, Pages G, Gimond C. The dual-specificity MAP kinase phosphatases: critical roles in development and cancer[J]. *Am J Physiol-Cell Physiol*, 2010, 299(2): 189-202.
- Nichols A, Camps M, Gillieron C, et al. Substrate recognition domains within extracellular signal-regulated kinase mediate binding and catalytic activation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-3[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(32): 24613-24621.
- Farooq A, Chaturvedi G, Mujtaba S, et al. Solution structure of ERK2 binding domain of MAPK phosphatase MKP-3: structural insights into MKP-3 activation by ERK2[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(2): 387-399.
- Furukawa T, Yatsuoka T, Youssef EM, et al. Genomic analysis of DUSP6, a dual specificity MAP kinase phosphatase, in pancreatic cancer[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1998, 82(3/4): 156-159.
- Xu S, Furukawa T, Kanai N, et al. Abrogation of DUSP6 by hypermethylation in human pancreatic cancer[J]. *J Hum Genet*, 2005, 50(4): 159-167.
- Furukawa T, Tanji E, Xu S, et al. Feedback regulation of DUSP6 transcription responding to MAPK1 via ETS2 in human cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(1): 317-320.
- Zeller E, Mock K, Horn M, et al. Dual-specificity phosphatases are targets of the Wnt/beta-catenin pathway and candidate mediators of beta-catenin/Ras signaling interactions[J]. *Biol Chem*, 2012, 393(10): 1183-1191.
- Okudela K, Yazawa T, Woo T, et al. Down-regulation of DUSP6 expression in lung cancer: its mechanism and potential role in carcinogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 867-881.
- Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, et al. Inhibitors of Raf kinase activity block growth of thyroid cancer cells with RET/PTC or BRAF mutations in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1785-1793.
- Lee JU, Huang S, Lee MH, et al. Dual specificity phosphatase 6 as a predictor of invasiveness in papillary thyroid cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(1): 93-101.
- Deg'Innocenti D, Romeo P, Tarantino E, et al. DUSP6/MKP3 is overexpressed in papillary and poorly differentiated thyroid carcinoma and contributes to neoplastic properties of thyroid cancer cells[J].

- Endocr Relat Cancer, 2013, 20(1): 23-37.
22. Lee EK, Chung KW, Yang SK, et al. DNA methylation of MAPK signal-inhibiting genes in papillary thyroid carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(11): 4833-4839.
  23. Bloethner S, Chen B, Hemminki K, et al. Effect of common B-RAF and N-RAS mutations on global gene expression in melanoma cell lines[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(7): 1224-1232.
  24. Li W, Song L, Ritchie AM, et al. Increased levels of DUSP6 phosphatase stimulate tumourigenesis in a molecularly distinct melanoma subtype[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(2): 188-199.
  25. Ogawa K, Sun C, Horii A. Exploration of genetic alterations in human endometrial cancer and melanoma: distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(6): 1481-1485.
  26. Chiappinelli KB, Rimel BJ, Massad LS, et al. Infrequent methylation of the DUSP6 phosphatase in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1): 146-150.
  27. Zhang H, Guo Q, Wang C, et al. Dual-specificity phosphatase 6 (Dusp6), a negative regulator of FGF2/ERK1/2 signaling, enhances 17beta-estrodial-induced cell growth in endometrial adenocarcinoma cell[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 376(1/2): 60-69.
  28. Billottet C, Elkhatib N, Thiery JP, et al. Targets of fibroblast growth factor 1 (FGF-1) and FGF-2 signaling involved in the invasive and tumorigenic behavior of carcinoma cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(10): 4725-4734.
  29. Ma J, Yu X, Guo L, et al. DUSP6, a tumor suppressor, is involved in differentiation and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1624-1630.
  30. Wong VC, Chen H, Ko JM, et al. Tumor suppressor dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) impairs cell invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-associated phenotype[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(1): 83-95.
  31. Shin S, Dimitri CA, Yoon SO, et al. ERK2 but not ERK1 induces epithelial-to-mesenchymal transformation via DEF motif-dependent signaling events[J]. *Mol Cell*, 2010, 38(1): 114-127.
  32. Chan DW, Liu VW, Tsao GS, et al. Loss of MKP3 mediated by oxidative stress enhances tumorigenicity and chemoresistance of ovarian cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(9): 1742-1750.
  33. Okamura J, Huang YP, Moon D, et al. Downregulation of insulin-like growth factor-binding protein 7 in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(3): 148-155.
  34. Li W, Melton DW. Cisplatin regulates the MAPK kinase pathway to induce increased expression of DNA repair gene ERCC1 and increase melanoma chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2011, 31(19): 2412-2422.
  35. Cui Y, Parra I, Zhang M, et al. Elevated expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase 3 in breast tumors: a mechanism of tamoxifen resistance[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5950-5959.
  36. Bagnyukova TV, Restifo D, Beeharry N, et al. DUSP6 regulates drug sensitivity by modulating DNA damage response[J]. *Brit J Cancer*, 2013, 109(4): 1063-1071.

(本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 冯琨, 肖明明, 景士兵. 双特异性蛋白磷酸酶 6 在肿瘤中作用的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(2): 206-211. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.016

**Cite this article as:** FENG Kun, XIAO Mingming, JING Shibing. Progress in study on DUSP6 in the tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(2): 206-211. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.016