

© 2022 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 25: 1-13, 2022.
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.503>

PTP-PEST: Vías de señalización y su importancia como blanco terapéutico en cáncer

Katya Manzanita-Quintero, Irene Lee-Rivera,
Edith López y Ana María López-Colomé*

Departamento de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México. E-mail: *acolome@ifc.unam.mx

RESUMEN

La fosfatasa de tirosina PTP-PEST, también llamada PTPN12, es una proteína que se expresa de forma ubicua, y se regula por fosforilación en los residuos de serina y treonina. El gen *PTPN12*, en humanos, se localiza en el cromosoma 7q11.23. La proteína codificada está formada por una región N-terminal, seguida de un dominio catalítico de fosfatasa de tirosina (PTP, por sus siglas en inglés) y una cola C-terminal que contiene secuencias ricas en prolina, ácido glutámico, serina y treonina (PEST), así como, una secuencia NPLH (asparagina, prolina, leucina, histidina) que es un sitio de anclaje para las proteínas involucradas en la transducción de señales.

La PTP-PEST regula procesos fisiológicos como la migración celular, la respuesta inmune, y la actividad neuronal, a través de la desfosforilación de múltiples sustratos entre los que se cuentan proteínas adaptadoras del citoesqueleto como la paxilina, y otras involucradas en diferentes vías de señalización, algunas de las cuales aún no han sido completamente elucidadas.

Se ha demostrado la alteración de la PTP-PEST en diferentes enfermedades como el cáncer, por lo que se ha estudiado como un posible blanco terapéutico. Esta revisión se enfoca en la clasificación, estructura y el papel tanto fisiológico como patológico de la PTP-PEST.

Palabras clave: cinasas, fosfatasas de tirosina, transducción de señales, adhesión focal, migración celular.

PTP-PEST: Signaling pathways and importance as a therapeutic target in cancer

ABSTRACT

Protein tyrosine phosphatase PTP-PEST, also known as PTPN12, is ubiquitously expressed and it is regulated by the phosphorylation of serine and threonine residues. *PTPN12* gene is located, in humans, in chromosome 7q11.23. The coded protein comprises an N-terminal region, followed by a tyrosine phosphatase catalytic domain, and a C-terminal tail containing sequences rich in proline, glutamic acid, serine and threonine (PEST), as well as an NPLH (asparagine, proline, leucine, histidine) sequence that functions as a docking site for proteins involved in signal transduction.

PTP-PEST regulates various physiological processes such as cell migration, immune response and neuronal activity by phosphorylating multiple substrates; among them several cytoskeleton adaptor proteins such as paxillin, and others involved in signal transduction pathways, some of which have not been completely elucidated.

PTP-PEST is altered in several diseases such as cancer, and has been studied as a therapeutic target. This review focuses on its classification, structure and both its physiological and pathological roles.

Key words: kinases, tyrosine phosphatases, signal transduction, focal adhesion, cell migration.

INTRODUCCIÓN

Cinasas y fosfatasa

La mayor parte de los procesos celulares indispensables para la vida, se regulan a través de mecanismos de fosforilación y desfosforilación que se pueden llevar a cabo en los azúcares, las proteínas y los lípidos. A continuación, se describe la acción de las fosfatasa de proteína involucradas en el cáncer.

En las proteínas, el ciclo de fosforilación-desfosforilación depende principalmente de dos tipos de enzimas: las cinasas y las fosfatasa. Las cinasas fosforilan a las proteínas, es decir, son capaces de catalizar la transferencia de grupos fosforilo desde un nucleósido trifosfatado, que comúnmente es el ATP, hacia aminoácidos hidroxilados que forman parte de una proteína (serina, treonina y tirosina); por lo tanto, a las cinasas también se les denomina fosfotransferasas. La adición del grupo fosfato introduce tres cargas negativas en el residuo del aminoácido sobre el que se inserta el fosfato. Cuando esto ocurre, la conformación de las proteínas cambia y quedan al descubierto sitios previamente ocultos, que permiten la interacción con otras proteínas. Esto da lugar a cambios en su comportamiento biológico como: el aumento o disminución de su actividad catalítica, localización subcelular, asociación con otras proteínas, sensibilidad a los ligandos, etc. Estos cambios en el estado de fosforilación de las proteínas a su vez, promueven procesos tan importantes como: la reorganización del citoesqueleto, la activación y regulación de la migración celular, y la diferenciación celular, entre otros (Fernández, 2012; González, 2000; Hanks & Hunter, 1995).

Por otro lado, se encuentran las fosfatasa, estas enzimas son la contraparte de las cinasas (Fernández, 2012). Las fosfatasa

catalizan la hidrólisis de ésteres de fosfato, liberan el ion fosfato y en su lugar dejan un grupo hidroxilo. El ciclo de fosforilación de las proteínas, involucra tanto la fosforilación como la desfosforilación, y representa la modificación post-transduccional más común y que mejor se ha estudiado, pues se estima que aproximadamente el 30% de las proteínas se regula por este mecanismo (Khalife, Freville, Vandomme & Pierrot, 2020). Tanto las cinasas como las fosfatasa actúan como interruptores en diversos procesos celulares, ya que se regulan entre sí con un adecuado control y balance que conlleva al correcto funcionamiento de las células.

De forma general, las fosfatasa se clasifican en tres grandes grupos de acuerdo a su estructura, secuencia y mecanismo catalítico: en el primero están las fosfatasa que actúan sobre residuos de serina y treonina (Ser/Thr), la gran familia de las fosfoproteína fosfatasa (PPP) y las proteínas fosfatasa dependientes de Mg^{+2} (PPM); en el segundo la superfamilia de las proteínas fosfatasa de tirosina (PTPs); y en el último las fosfatasa cuya base es el aspartato en la secuencia DXDXT/V en su dominio catalítico (Figura 1). Es importante mencionar que a nivel genético, estos grupos no comparten similitudes ni en su estructura, ni en su secuencia (Larsen, Tremblay & Yamada, 2003; Brautigan & Shenolikar, 2018; Moorhead, Trinkle-Mulcahy & Ulke-Lemée, 2007).

La familia de las fosfatasa de tirosina (PTPs)

La superfamilia de las fosfatasa de tirosina, es un grupo que incluye a la proteína PTP-PEST de interés en esta revisión; se caracteriza por ser el que contiene a más proteínas, presentes en bacterias, levaduras, insectos y vertebrados. Esta familia está constituida por 107 PTPs codificadas en el genoma humano. Se distingue por el motivo HCR que define su sitio activo,

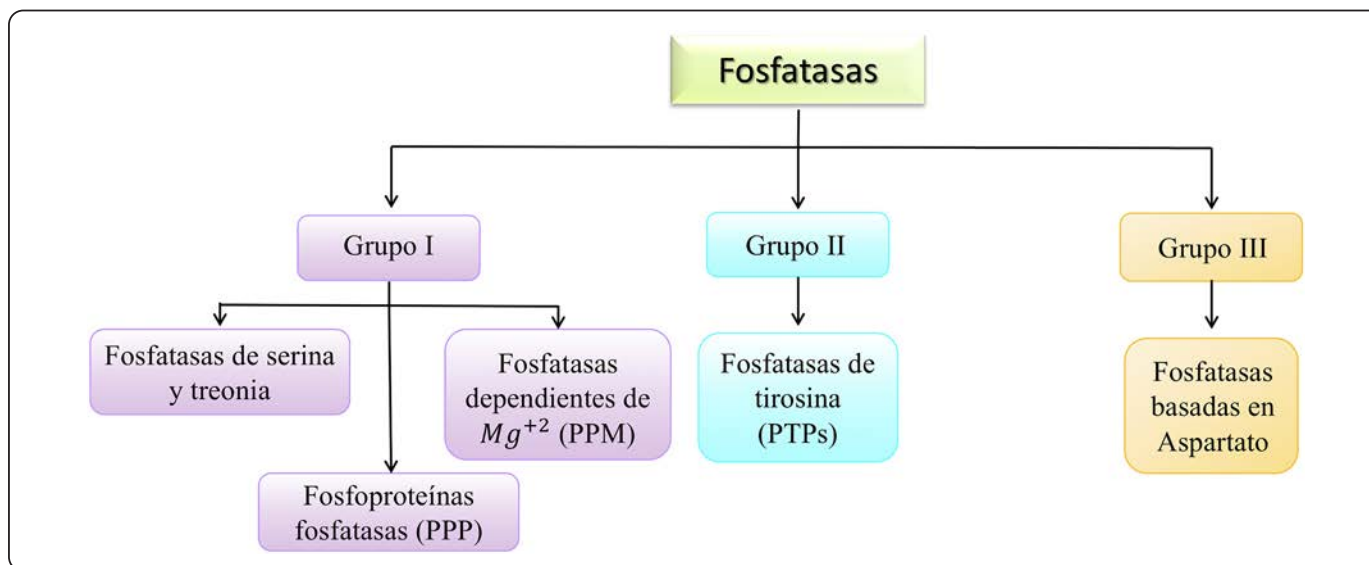


Figura 1. Clasificación general de las fosfatasa. Figura, creatividad personal.

en el que un residuo de cisteína funciona como nucleófilo y es esencial para la actividad catalítica de estas enzimas (Alonso *et al.*, 2004; Kuban-Jankowska, Gorska, Knap, Cappello & Wozniak, 2015; Östman, Hellberg & Böhmer, 2006; Tonks, 2006). Debido a su extensión, esta superfamilia, se ha dividido en cuatro subgrupos o clases de acuerdo con la estructura primaria del dominio catalítico (Figura 2): La clase I comprende 38 fosfatasa específicas de residuos de tirosina, también conocidas como clásicas, y 61 duales específicas, es decir, que actúan sobre residuos de tirosina y serina/treonina o sobre residuos de tirosina y treonina (Hendriks, Elson, Harroch & Stoker, 2008; Kuban-Jankowska *et al.*, 2015). La clase II está representada por un único gen que codifica para una fosfatasa de bajo peso molecular (18 kDa) específica de residuos de tirosina (LMWPTP) (Kuban-Jankowska *et al.*, 2015), cuya maquinaria catalítica, aunque es muy similar a las enzimas de la clase I, no está relacionada estructuralmente (Bordo & Bork, 2002; Mustelin, 2007). Por su parte, la clase III está compuesta por tres fosfatasas de treonina/tirosina que participan en la regulación del ciclo celular; y finalmente, la clase IV está formada por cuatro fosfatasas de tirosina y serina/tirosina, que se diferencian de las otras tres por tener un ácido aspártico en el sitio catalítico, en lugar del residuo de cisteína común en las otras clases (Alonso *et al.*, 2004; Kuban-Jankowska *et al.*, 2015; Rayapureddi *et al.*, 2003).

El subgrupo de las PTPs de clase I, se divide a su vez en dos grupos (Paul & Lombroso, 2003; Stoker, 2005): Las que atraviesan la membrana plasmática se llaman PTP-receptoras (RPTP); mientras que las que se ubican de manera intracelular en compartimentos como el citosol o el retículo endoplásmico, se conocen como PTP-no receptoras (nR-PTP) (Stoker,

2005). Las RPTP pueden regular la señalización mediante la desfosforilación de residuos de tirosina de proteínas controladas por ligando (Tonks, 2006). Están formadas por dos dominios PTP citoplásmicos, un dominio proximal de membrana llamado D1 y un dominio distal de membrana llamado D2; también tienen un segmento transmembranal y un dominio extracelular (Andersen *et al.*, 2001). Por su parte, las nR-PTP se caracterizan por tener secuencias reguladoras que flanquean su dominio catalítico y controlan su actividad; ya sea directamente, al interactuar con este sitio, o indirectamente al influir en la especificidad del sustrato. Estas secuencias no catalíticas también controlan la distribución subcelular y restringen el acceso a sustratos particulares en dichas ubicaciones, con lo que indirectamente las regulan (Pulido, 1998; Tonks, 2006).

Dentro del subgrupo de las PTP-no receptoras se encuentra una familia llamada PEST, recibe este nombre debido a que las proteínas que la integran son fosfatasas ricas en residuos de prolina, ácido glutámico, serina y treonina (PEST). Los miembros de esta familia son tres fosfatasas intracelulares que poseen una organización estructural común, que consta de un dominio de fosfatasa amino terminal, una región central altamente divergente que contiene motivos ricos en prolina y sitios de fosforilación en tirosina que permiten su interacción con otras proteínas, y una cola carboxilo-terminal conocida como dominio de homología carboxilo-terminal (CTH) (Veillette, Rhee, Souza & Davidson, 2009). Los tres miembros de esta familia son: La fosfatasa enriquecida con prolina (PEP), la fosfatasa de tirosina linfocitaria (LYP), también conocida como PTPN22 o PTPN8, y la protagonista de esta revisión, PTP-PEST, también llamada PTPN12 (Figura 2) (Veillette *et al.*, 2009).

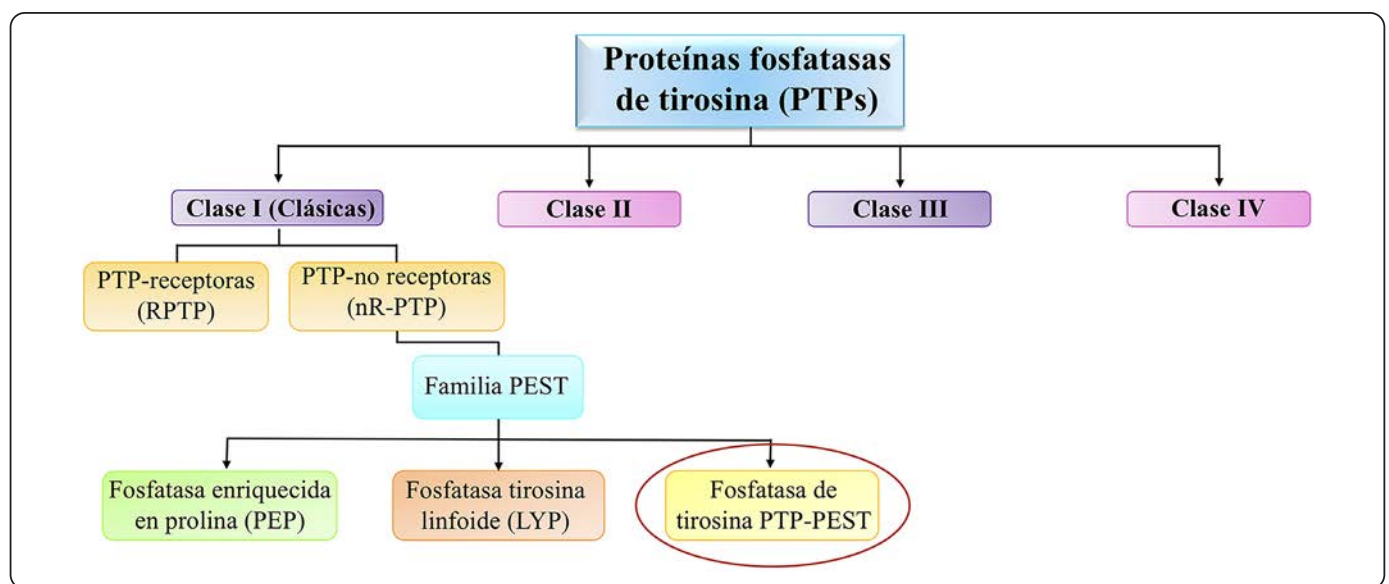


Figura 2. Clasificación general de las fosfatasas de tirosina (PTPs). La marca roja indica la ubicación de la PTP-PEST en la clasificación. Figura, creatividad personal.

Características estructurales de la proteína PTP-PEST

La proteína PTP- PEST tiene en su extremo C-terminal secuencias ricas en prolina, ácido glutámico, serina y treonina, de ahí la abreviatura PEST. Está codificada por el gen *PTPN12* y debido a ello es también conocida por este nombre (Takekawa *et al.*, 1992; Yang, Sommercorn & Tonks, 1993; Zheng & Lu, 2013). En humanos, el gen *PTPN12* se ha localizado en el cromosoma 7 en la región q11.23. Esta proteína está compuesta por aproximadamente 780 aminoácidos y tiene un peso molecular de 112 kDa; se expresa de forma ubicua en diferentes tipos de tejidos, aunque se ha visto principalmente acumulada en órganos como el bazo, el hígado y el timo, y se puede encontrar tanto en células hematopoyéticas como en células no hematopoyéticas (Lee & Rhee, 2019; Sirois *et al.*, 2006; Veillette *et al.*, 2009; Zheng & Lu, 2013).

La PTP-PEST contiene entre 50 y 60 aminoácidos en su región N-terminal, seguida de un dominio catalítico PTP de aproximadamente 240 aminoácidos, en donde los residuos Cys231 y Arg237 son particularmente importantes (Davidson, 2001; Lee & Rhee, 2019; Veillette *et al.*, 2009). La cola C-terminal está compuesta por aproximadamente 500 aminoácidos, contiene secuencias PEST y cuatro dominios ricos en prolina nombrados P1, P2, P3 y P4, así como, una secuencia NPLH (asparagina, prolina, leucina, histidina) que es un sitio de anclaje para proteínas involucradas en la transducción de señales (Davidson, 2001; Lee & Rhee, 2019; Veillette *et al.*, 2009). Cabe recalcar que la actividad catalítica de esta fosfatasa, está regulada por un sitio de fosforilación específico en la Ser39 que es esencial para la actividad de esta proteína (Figura 3) (Lee & Rhee, 2019; Nakamura, Palmer, Ozawa & Mashima, 2010; Yaffe & Smerdon, 2001).

De acuerdo con estudios de cristalografía, la estructura tridimensional de la PTP-PEST (Figura 4) se asemeja a la de las PTP clásicas, pues presenta hojas β centrales flanqueadas por hélices α en cada lado. Dentro de estas estructuras se encuentra el bucle P, que constituye el sitio activo, rodeado de varios bucles que contribuyen con residuos importantes para la formación del sitio catalítico. Los bucles WPD y Q, ubicados a lo largo del bucle P, contienen los residuos catalíticos D19, Q279 y Q282. Flanqueando también el bucle P, pero en sentido

contrario a los anteriormente mencionados, se encuentran los bucles pY, $\beta 1'-\beta 1$ y $\beta 3-\beta 4$ que contribuyen al reconocimiento de los sustratos (Li *et al.*, 2016). La PTPN12 se diferencia de los otros dos miembros de la familia PEST porque presenta dominios únicos como el bucle WPD, los bucles $\beta 1-4$ y la hélice $\alpha 1$ (Lee & Rhee, 2019; Li *et al.*, 2016). Dentro del sitio catalítico también se encuentra un enlazador específico con la secuencia MKSPDHNG, que conecta a dos hélices α . Este bucle le permite a la PTP-PEST reconocer a las cinasas dependientes de ciclina (Lee & Rhee, 2019; Li *et al.*, 2016).

PTP-PEST y su interacción con las adhesiones focales

La PTP-PEST está involucrada en diferentes procesos celulares entre los que destaca la migración celular, pues es aquí donde la participación de esta fosfatasa ha sido mejor estudiada, aunque su papel no ha sido completamente elucidado (Davidson, 2001).

Como se sabe, la migración celular es un proceso cíclico, dinámico, altamente coordinado y que involucra múltiples pasos, entre los que se encuentran el ensamble y el desensamble de las estructuras conocidas como adhesiones focales en los bordes delantero y trasero de la célula. En este proceso, la polarización y protrusión del borde delantero, es seguido de la formación y estabilización de la adhesión célula-sustrato, la contracción del citoesqueleto para empujar el cuerpo de la célula hacia adelante, y finalmente, el desensamble de las adhesiones en la región posterior de la célula, da por resultado la retracción del segmento posterior de la célula (Frame, Fincham, Carragher & Wyke, 2002; Larsen *et al.*, 2003; Ridley *et al.*, 2003; Zheng & Lu, 2013).

Las adhesiones focales, son el punto de interacción entre la matriz extracelular (ECM), proteínas de la familia de las integrinas, y el citoesqueleto (Figura 5). Estas estructuras representan los principales sitios de fosforilación y desfosforilación de tirosina, y son una de las estructuras más dinámicas de la célula (Shen, Schneider, Cloutier, Veillette & Schaller, 1998; Zheng & Lu, 2013). La regulación del ensamble y el desensamble de estas estructuras es tan importante, que un desequilibrio inhibe la migración celular (Zheng & Lu, 2013). En la coordinación de la fosforilación y desfosforilación de estas estructuras, están

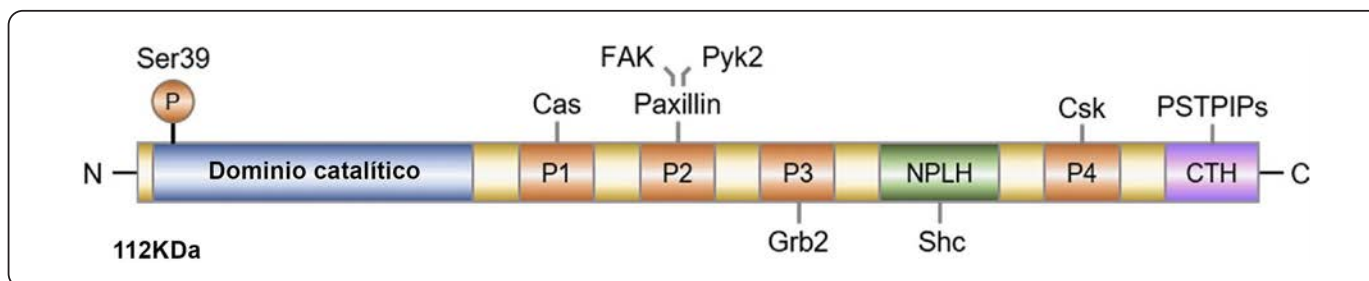


Figura 3. Representación esquemática de la estructura de PTP-PEST. Modificado de (Lee & Rhee, 2019).

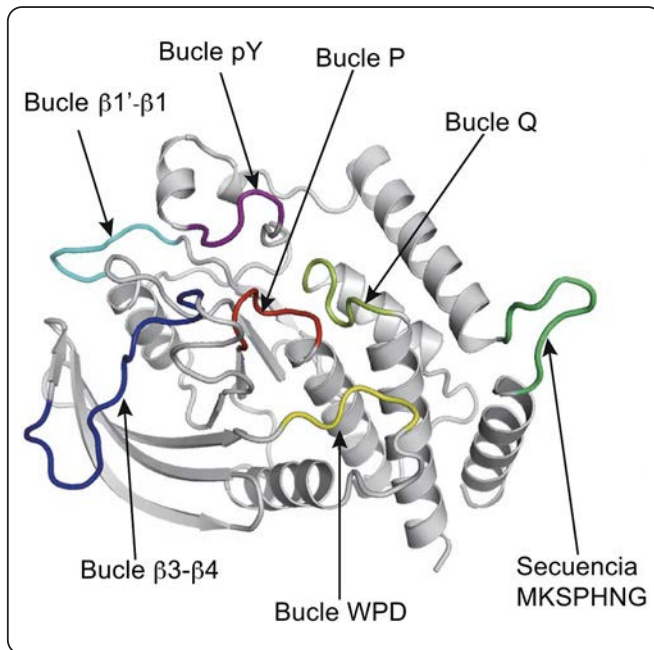


Figura 4. Diagrama en 3D de la estructura de la PTP-PEST. Modificado de (Li *et al.*, 2016).

involucradas proteínas como FAK, Src, PTP-PEST y Pyk2, por citar algunos ejemplos (Zheng & Lu, 2013).

El ensamble de las adhesiones focales se inicia con la activación de una integrina por un ligando extracelular (Wehrle-Haller, 2012). Una vez activa, recluta a la proteína adaptadora Talina; que, a su vez, recluta a la proteína adaptadora Vinculina (Humphries *et al.*, 2007; Wehrle-Haller, 2012). La Talina y la Vinculina forman un complejo con FAK, que se autofosforila en el sitio Y397, lo que permite la unión de la proteína Src a su dominio (SH2) (Wehrle-Haller, 2012; Zheng & Lu, 2013). Una vez activadas, FAK y Src fosforilan e incorporan al complejo a las proteínas adaptadoras p130Cas y Paxilina. Estas últimas reclutan a la proteína CrkII y a Pyk2 (Lukic *et al.*, n.d.; Zheng & Lu, 2013). La proteína CrkII activa a la vía de Rac1 para la incorporación de proteínas adicionales a la adhesión focal (Guo & Giancotti, 2004). Es importante hacer notar la importancia de la fosforilación en el reclutamiento y la estabilización de las adhesiones focales. Por otra parte, el desensamble de estas estructuras se da a través de diversos mecanismos (Wehrle-Haller, 2012), en los que la PTP-PEST tiene un papel importante al desfosforilar a proteínas clave en la formación de estas adhesiones, como son FAK, p130Cas y

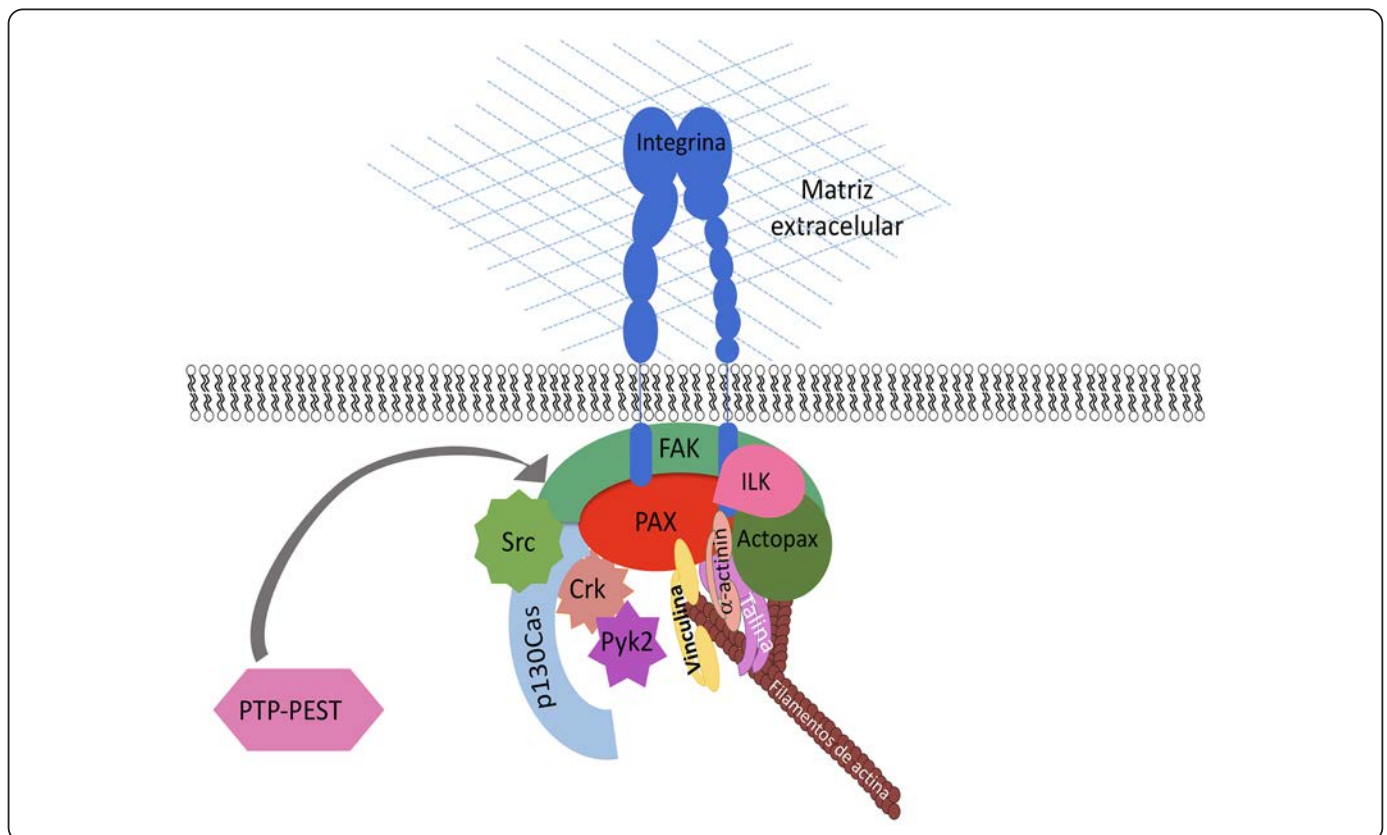


Figura 5. Representación esquemática de la organización de las adhesiones focales donde se muestra la participación de diversas proteínas, entre ellas, Fak, Pyk2, Paxilina (PAX), p130Cas, Src, CrkII y PTP-PEST. Modificado de (López-Colomé, Lee-Rivera, Benavides-Hidalgo & López, 2017).

Pyk2 (Angers-Lostau *et al.*, 1999; Côte, Charest, Wagner & Tremblay, 1998; Eleniste, Du, Shivanna & Bruzzaniti, 2012; Garton, Flint & Tonks, 1996; Garton, Burnham, Bouton & Tonks, 1997; Garton & Tonks, 1999; Shen *et al.*, 2000; Zheng & Lu, 2013), Figura 5).

En estudios realizados en fibroblastos deficientes en PTP-PEST, se observó que esta fosfatasa participa en la migración, pues estas células presentan una gran disminución en su movilidad, comparadas con células silvestres, así como niveles elevados de fosforilación en tirosina, en proteínas clave de las adhesiones focales como p130Cas, FAK y Paxilina (Angers-Loustau *et al.*, 1999; Côte *et al.*, 1998; Zheng & Lu, 2013). Adicionalmente, se ha observado que la PTP-PEST, recluta a la dinamina, un motor molecular principalmente involucrado en la endocitosis. La desfosforilación de la dinamina por la PTP-PEST, disminuye su actividad como GTPasa, y promueve su interacción con el dominio FERM de Pyk2, lo que desencadena su desfosforilación. Esto lleva a la inactivación de las cascadas de señalización de Pyk2 y al desacoplamiento de las integrinas, lo que a su vez promueve la reorganización de actina, dentro del podosoma (Eleniste *et al.*, 2012).

PTP-PEST y su participación en la vía de señalización de Rho

La participación de la PTP-PEST ha sido observada en diferentes vías de señalización. Una de las más estudiadas y mejor conocidas hasta el momento es la vía de señalización de Rho.

Rac1 y RhoA forman parte de la familia de las GTPasas pequeñas Rho, y son importantes porque participan en la formación de protrusiones en la membrana y en la retracción del segmento posterior de la célula en el proceso de migración (Nguyen, Kholodenko & von Kriegsheim, 2018). Rac1 estimula la polimerización de actina y la formación de lamelipodios, para impulsar a la célula hacia adelante; mientras que, RhoA promueve el ensamble de adhesiones focales, la contracción del cuerpo celular y la retracción de la parte trasera de la célula (Sastry *et al.*, 2006). Diferentes integrinas y proteínas intracelulares se encargan de la regulación de estas GTPasas facilitando el intercambio del nucleótido GDP, que se encuentra unido a las GTPasas, por nucleótidos GTP. Esto se lleva a cabo por los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), como VAV2 y DOC180. Adicionalmente, su actividad enzimática intrínseca requiere una proteína activadora de GTPasas (GAP) (Sastry *et al.*, 2006; Stiegler & Boggon, 2018). A este grupo pertenece p190RhoGap, que se caracteriza por ser la GAP que presenta mayor interacción con Rac1 y RhoA (Stiegler & Boggon, 2018).

La PTP-PEST regula a las GTPasas RhoA y Rac1 en procesos como el acoplamiento de la protrusión de membrana y la retracción de la parte trasera en la migración celular. En un estudio hecho en fibroblastos de ratón deficientes en esta fosfatasa,

se observaron protuberancias de membrana exageradas en el borde delantero de la célula y segmentos largos no retraídos en la parte trasera, así como, una mayor actividad de Rac1 y una disminución en la activación RhoA respectivamente (Sastry *et al.*, 2006; Zheng & Lu, 2013). Estos estudios demostraron que PTP-PEST es fundamental en el control del equilibrio entre la activación de RhoA y la supresión de Rac1, al modular a proteínas como VAV2 y p190RhoGAP, necesarias para la restructuración de la membrana involucrada en el proceso de la migración celular (Sastry *et al.*, 2006). Adicionalmente, PTP-PEST inhibe la actividad de Rac1 al desfosforilar a su factor intercambiador DOC180 (Feller, 2001; Jamieson *et al.*, 2005; Vallés, Beuvin & Boyer, 2004; Zheng & Lu, 2013).

Espejo y colaboradores proponen que la PTP-PEST controla el reclutamiento y/o activación de los complejos de señalización de Rac1 en el borde delantero de la célula. En estos complejos, el estado de fosforilación de la catenina p120, una proteína estructural indispensable para el reclutamiento del andamiaje del citoesqueleto, es esencial. La catenina p120 es un sustrato de la PTP-PEST; esta fosfatasa es capaz de desfosforilar el sitio Y335, en el dominio regulador N-terminal de p120 y controlar su transporte desde la membrana al citosol. El silenciamiento de la PTP-PEST resulta en el aumento de p120 citosólico, particularmente en los lamelipodios, una alteración de la actividad de la GTPasa Rho a través de su interacción con VAV2, y un aumento de la movilidad celular (Espejo *et al.*, 2014).

Finalmente, en las células cancerígenas del colon, se sugiere que la PTP-PEST fortalece las uniones adherentes, al limitar la activación de Rac1 y potenciar la activación de RhoA. En ausencia de la PTP-PEST, la actividad de Rac1 está elevada, lo que se asocia con un aumento de la endocitosis de la E-cadherina, mientras que, RhoA está suprimida, lo que conduce al debilitamiento de las adhesiones, que puede generar una mayor susceptibilidad a las señales quimiotácticas y traducirse en una mayor movilidad celular (Espejo, Rengifo-Cam, Schaller, Evers & Sastry, 2010).

PTP-PEST y su papel en la desfosforilación de EphA3

Otra vía de señalización que involucra a la PTP-PEST, es la vía de EphA3. La interacción efrina-receptor Eph, permite la comunicación entre células a corta distancia, desencadenando modificaciones en el citoesqueleto que se traducen en cambios en la movilidad y la morfología celular (Kania & Klein, 2016). El principal ligando del receptor EphA3 es la efrina 5 (Mansour *et al.*, 2016), y como consecuencia de la activación del receptor se reclutan diversas proteínas efectoras como Src y proteínas intercambiadoras de nucleótidos (GEF) como VAV2 y efexina 1, que influyen en la organización del citoesqueleto directamente o modulando la actividad de las GTPasas RhoA y Rac1 (Kania & Klein, 2016).

Se ha observado que en células de leucemia que sobreexpresan EphA3, se recluta a la PTP-PEST a los complejos de señalización de este receptor, en conjunto con otras proteínas que también están involucradas en la formación de las adhesiones focales como FAK y Paxilina (Day *et al.*, 2013; Vail *et al.*, 2014; Wimmer-Kleikamp *et al.*, 2008). La PTP-PEST controla directamente los niveles de fosforilación de EphA3, así como, sus funciones de señalización (Mansour *et al.*, 2016). La expresión exógena de la fosfatasa reduce significativamente la fosforilación del receptor EphA3 basal inducida por efrina; mientras que, el silenciamiento de la PTP-PEST eleva la fosforilación de EphA3. Asimismo, la PTP-PEST es sustrato de la caspasa 3, que genera dos fragmentos: uno de 75 kDa y otro de 110 kDa. El fragmento N-terminal contiene el sitio catalítico que controla la fosforilación de EphA3 (Mansour *et al.*, 2016). Adicionalmente, este fragmento controla la endocitosis de EphA3 y facilita la desestabilización de la red de actina necesaria para favorecer el movimiento celular. La función de las efrinas en la adhesión celular no ha sido completamente estudiada, por lo que aún falta más investigación para ampliar el conocimiento sobre los mecanismos que controlan la interacción de la PTP-PEST con el receptor EphA3.

PTP-PEST y su participación en la vía PI3K/AKT/mTOR

La vía de la cinasa de fosfatidilinositol-3 (PI3K)/AKT/blanco de rapamicina en los mamíferos (mTOR), está hiperactivada en varios tipos de cáncer, y regula muchos procesos celulares como la proliferación, el metabolismo y la supervivencia (Ersahin, Tuncbag & Cetin-Alay, 2015). La PI3K contiene un sitio de unión para las cinasas dependientes del fosfatidilinositol-3, entre las que se encuentra mTORC2. Al unirse PI3K y mTORC2, fosforilan y activan a la cinasa de serina/treonina (AKT); que, en su estado activo inhibe a la cinasa de la glucógeno sintasa-3 (GSK3) (Villa-Moruzzi, 2013). Sin embargo, la fosfatasa supresora de los tumores PTEN, es capaz de desfosforilar a la PI3K, con lo que, se inactiva esta vía (Ersahin *et al.*, 2015).

Por su parte, la cinasa de la glucógeno sintasa-3 (GSK3) es un importante regulador de FAK, pues aumenta la fosforilación de su sitio S722 y disminuye la actividad de esta proteína (Villa-Moruzzi, 2013).

Al silenciar a la PTP-PEST en una línea celular de cáncer de ovario, se observó una disminución en la expresión de PTEN. Esto aumenta la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, lo que conlleva a que AKT adquiera la capacidad de inhibir a GSK3. La disminución en la actividad de GSK3 incide en la fosforilación del sitio S722 de FAK, lo que resulta en el aumento de su actividad, y como consecuencia, aumenta la migración celular (Figura 6) (Villa-Moruzzi, 2013).

La disminución de la actividad de la PTP-PEST y su impacto en la vía del HER2

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es un gen que participa en el crecimiento normal de las células y al mutar, actúa como un oncogén y provoca la formación de células cancerígenas asociadas a una alta tasa de mortalidad (de Melo Gagliato, Fontes Jardim, Marchesi & Hortobagyi, 2016; Villa-Moruzzi, 2013). Su alteración está presente en el 20% de los cánceres de mama invasivos, así como, en cáncer de ovario, esófago, gástrico, pancreático, colorectal, y uterino, entre otros tipos (de Melo Gagliato *et al.*, 2016; Gerson, Skariah, Denlinger & Astsaturov, 2017; Villa-Moruzzi, 2013). Se ha visto que la vía del HER2 está modulada por la PTP-PEST, puesto que al abatir la expresión de la fosfatasa, se observa una disminución en la activación de esta vía (Villa-Moruzzi, 2013).

La proliferación celular, particularmente en el cáncer, depende de la desregulación de las proteínas que controlan el ciclo celular. En particular, la proteína cinasa dependiente de la ciclina 2 (CDK2) es un regulador de la transición entre la fase G1 y S del ciclo celular (Kim *et al.*, 2014); y es relevante porque está involucrada en la agresión y recaída del cáncer de mamá y pulmón (Karakas *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2012, 2014; Li *et al.*, 2018; Qu, Liu, Zhong, Li & Zhang, 2015).

De acuerdo con Hui Li y colaboradores, la CDK2 fosforila a la PTP-PEST en su sitio S19, lo que promueve la migración. Cuando este sitio es fosforilado por CDK2, la PTP-PEST no desfosforila el sitio pY1196 de HER2, que es el responsable del reclutamiento y la fosforilación de la proteína cinasa de serina/treonina-1 (PAK1), la cual, aumenta la migración celular. Lo anterior resulta en una mayor invasión de células cancerígenas (Figura 7) (Li *et al.*, 2018).

PTP-PEST en cáncer

Se han identificado 17 miembros de la familia clásica de las PTPs involucrados en el desarrollo del cáncer, entre los que se cuenta la PTP-PEST. Sun y colaboradores, al estudiar células de cáncer de mama, notaron que había una disminución de la expresión del PTPN12, resultado de la transformación maligna de las células epiteliales mamarias humanas, debido a la activación múltiple de diversas cinasas de tirosina. La disminución de la expresión de la PTP-PEST se debe a deleciones, variantes de secuencias defectuosas o a la pérdida de la expresión del gen de *PTPN12*. Además, descubrieron que al restaurar la expresión de esta proteína en las células de cáncer de mama se inhibía su proliferación, tumorigenicidad, y su potencial metastásico (Sun *et al.*, 2011). Además, en estudios recientes se ha descubierto que la reducción de la expresión de la PTP-PEST incrementa significativamente la capacidad proliferativa de las células de

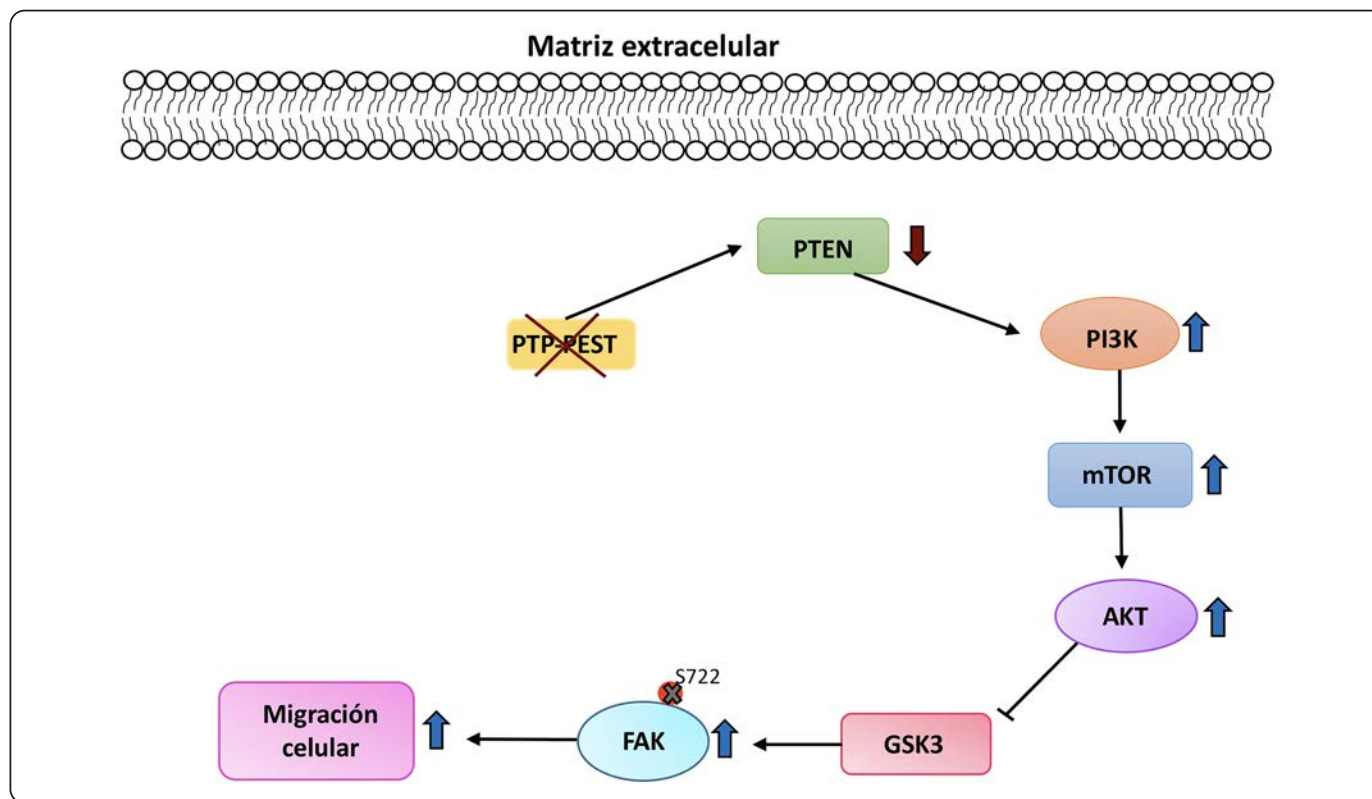


Figura 6. Al silenciar a PTP-PEST, disminuye la expresión de PTEN, aumenta la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, se inhibe GSK3 y se incrementa la activación de FAK y la migración celular. Figura, creatividad personal.

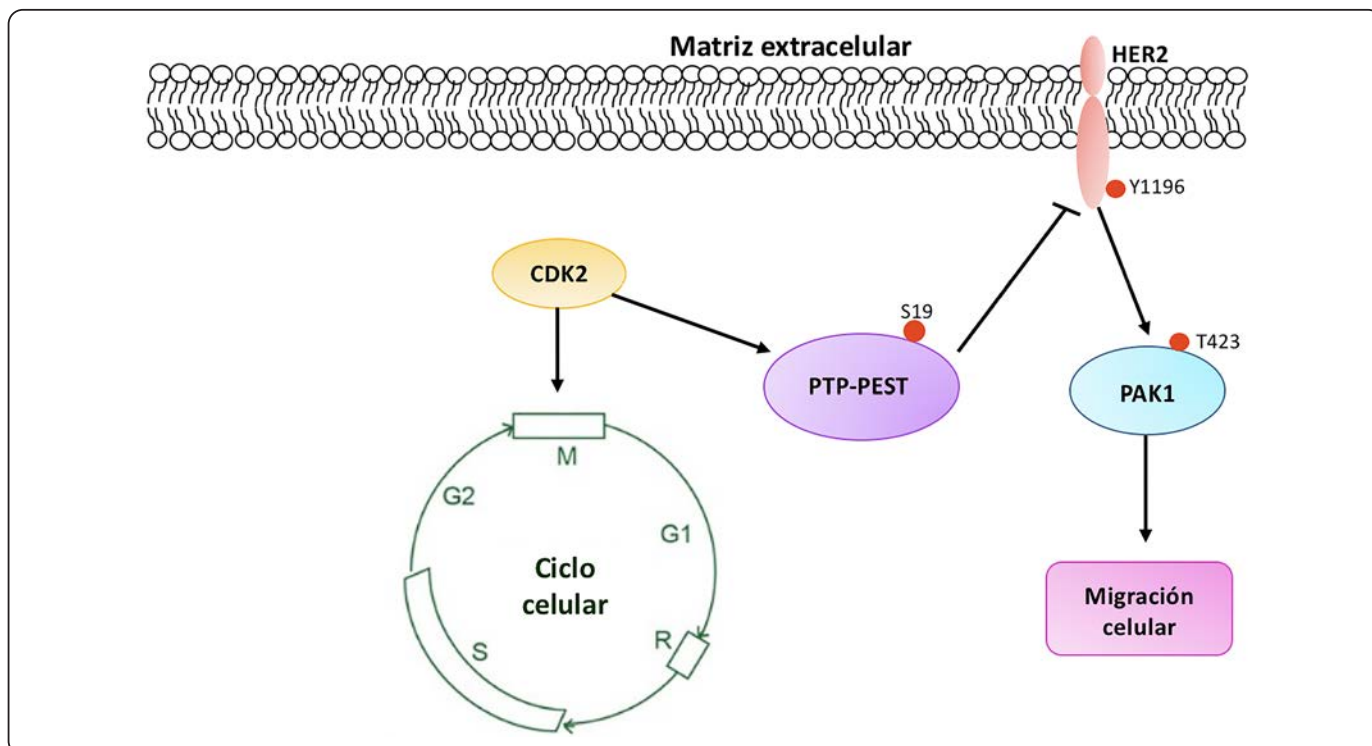


Figura 7. Participación de la PTP-PEST en la vía del HER2. Modificado de (Li *et al.*, 2018).

cáncer de mama, *in vitro* (Piao *et al.*, 2015). Sin embargo, no es el único tipo de cáncer en el que se ha involucrado a esta fosfatasa: Na Shen y colaboradores observaron que al transfectar células de cáncer colorectal con una mutante de *PTPN12* que atenúa su efecto inhibitorio, se observa que se inhibe la desfosforilación de la proteína adaptadora SHC, con lo que, aumenta la expresión de *CCND1* y se acelera la transición de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular aumentando, así, la aparición de células cancerígenas (Shen *et al.*, 2019).

En el cáncer de colon se ha observado que una disminución en la expresión de la PTP-PEST provoca la desregulación de la vía de la GTPasa Rho y la desestabilización de las uniones adherentes de la célula con un incremento de la movilidad celular y una mayor transición epitelio-mesénquima, además de una invasión rápida de las células cancerígenas (Espejo *et al.*, 2010). Se ha reportado también la participación de esta fosfatasa en células invasoras de glioblastoma. En este caso, la PTP-PEST regula el crecimiento invasivo al formar un complejo con las proteínas p130Cas y Vcp (Valosin-containing protein, por sus siglas en inglés), lo que estabiliza las adhesiones focales y equilibra el crecimiento invasivo de estas células. De esta manera, las células de glioblastoma que expresan a la PTP-PEST son menos invasivas debido a que cuentan con adhesiones focales más estables; del mismo modo, las células con bajos niveles de expresión de PTP-PEST son más invasivas, debido a que el desmontaje de las adhesiones focales es más dinámico (Chen, Morales, Guerrero, Sun & McCarty, 2018).

También se ha documentado la participación de la PTP-PEST en la invasión de células cancerígenas papilares renales inducida por especies reactivas de oxígeno (ROS). En estas células, la oxidación inactiva a la fosfatasa, disminuye la desfosforilación de ABL1, e induce un aumento en el crecimiento tumoral y la supervivencia de las células (Lee & Rhee, 2019; Xu *et al.*, 2018). Adicionalmente, se ha observado la participación de micro-RNAs en la disminución de la expresión de la PTP-PEST. En el caso del cáncer de ovario, el micro-RNA, miR-194 disminuye la expresión de la PTP-PEST, lo que aumenta la progresión de los tumores en este tipo de cáncer (Liang, Cheng, Ren & Zhang, 2016).

Con base en lo anterior, es innegable la participación de la PTP-PEST como un regulador en diferentes tipos de cáncer en humanos como el cáncer de mama, el de ovario, y el de colon, entre otros (Zhangyuan *et al.*, 2018). Adicionalmente, se ha documentado su participación en las vías de señalización relacionadas con este padecimiento al restringir la acción de cinasas pro-oncogénicas (Villa-Moruzzi, 2013). Esta proteasa es muy importante en la regulación de la adhesión, la movilidad y la invasión celular, a través de su interacción con, e inhibición de las cinasas anteriormente mencionadas (Piao *et al.*, 2015). Debido a esto, la PTP-PEST se ha considerado candidata para el desarrollo de tratamientos terapéuticos contra algunos tipos

de cáncer, sin embargo, los procedimientos a utilizar aún están en investigación.

CONCLUSIONES

Puesto que las fosfatasa son reguladores clave de las vías de señalamiento intracelular involucradas en una gran variedad de patologías, existe un gran interés en utilizarlas como blancos terapéuticos. A partir del descubrimiento de la defosfatina en 1993 (Imoto *et al.*, 1993) se han desarrollado una gran variedad de inhibidores a partir de productos naturales, péptidos, fosfonatos, mimótopos, y RNA de silenciamiento (Zhang, 2017). Sin embargo, ha sido difícil elaborar un inhibidor que sea selectivo, biodisponible y capaz de bloquear con eficacia el sitio activo. El hecho de que las PTPs posean un sitio activo altamente conservado, representa un problema en la elaboración de inhibidores selectivos. Por otra parte, la mayoría de estos sitios poseen una gran cantidad de cargas positivas, lo que implica que cualquier inhibidor cargado negativamente tendría problemas de permeabilidad celular (Zhang, 2017).

En la actualidad, no se han descrito inhibidores específicos para la PTP-PEST. Sin embargo, recientemente se ha descrito que el Auranofin, una sal de oro que se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide, tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad de la PTP-PEST en un modelo murino de daño al miocardio (Yang *et al.*, 2020). Sin embargo, aunque el Auranofin está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos de América), dista mucho de ser un inhibidor específico. No se conoce el mecanismo de acción de este compuesto, pero se sabe que inhibe la liberación de proteínas proinflamatorias, como la ciclooxigenasa 2, la sintasa del óxido nítrico y la reductasa de tioredoxina, además de ser un regulador de la vía de NF-kappaB (Yamashita, 2021). La ausencia de inhibidores específicos para la PTP-PEST representa una oportunidad importante para el desarrollo de fármacos que, al coadyuvar en el estudio de estas fosfatasa, podrían ser terapéuticamente importantes en enfermedades como el cáncer. Es por esto que resulta importante seguir investigándola, así como su papel en la fisiología celular.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado con el donativo IN200220 de PAPIIT/ UNAM a Ana María López Colomé.

REFERENCIAS

- Alonso, A., Sasin, J., Bottini, N., Friedberg, I., Friedberg, I., Osterman, A., Godzik, A., Hunter, T., Dixon, J. & Mustelin, T. (2004). Protein Tyrosine Phosphatases in the Human Genome. *Cell*, **117**(6), 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.018>
- Andersen, J. N., Mortensen, O. H., Peters, G. H., Drake, P. G., Iversen, L. F., Olsen, O. H., Jansen, P. G., Andersen, H. S., Tonks, N. K. & Møller, N. P. H. (2001). Structural and Evolutionary Relationships among Protein

- Tyrosine Phosphatase Domains. *Molecular and Cellular Biology*, **21(21)**, 7117–7136. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.21.7117-7136.2001>
- Angers-Loustau, A., Côté, J. F., Charest, A., Dowbenko, D., Spencer, S., Lasky, L. A. & Tremblay, M. L. (1999). Protein tyrosine phosphatase-PEST regulates focal adhesion disassembly, migration, and cytokinesis in fibroblasts. *Journal of Cell Biology*, **144(5)**, 1019–1031. <https://doi.org/10.1083/jcb.144.5.1019>
- Bordo, D. & Bork, P. (2002). The rhodanese/Cdc25 phosphatase superfamily. Sequence-structure-function relations. *EMBO Reports*, **3(8)**, 741–746. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf150>
- Brautigan, D. L. & Shenolikar, S. (2018). Protein Serine/Threonine Phosphatases: Keys to Unlocking Regulators and Substrates. *Annual Review of Biochemistry*, **87**, 921–964. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-012332>
- Chen, Z., Morales, J. E., Guerrero, P. A., Sun, H. & McCarty, J. H. (2018). PTPN12/PTP-PEST regulates phosphorylation-dependent ubiquitination and stability of focal adhesion substrates in invasive glioblastoma cells. *Cancer Research*, **78(14)**, 3809–3822. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0085>
- Côté, J.-F., Charest, A., Wagner, J. & Tremblay, M. L. (1998). Combination of Gene Targeting and Substrate Trapping to Identify Substrates of Protein Tyrosine Phosphatases Using PTP-PEST as a Model. *Biochemistry*, **37(38)**, 13128–13137. <https://doi.org/10.1021/bi9812591>
- Davidson, D. (2001). PTP-PEST, a scaffold protein tyrosine phosphatase, negatively regulates lymphocyte activation by targeting a unique set of substrates. *The EMBO Journal*, **20(13)**, 3414–3426. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.13.3414>
- Davidson, D., Shi, X., Zhong, M. C., Rhee, I. & Veillette, A. (2010). The Phosphatase PTP-PEST Promotes Secondary T Cell Responses by Dephosphorylating the Protein Tyrosine Kinase Pyk2. *Immunity*, **33(2)**, 167–180. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.001>
- Day, B. W., Stringer, B. W., Al-Ejeh, F., Ting, M. J., Wilson, J., Ensbej, K. S., Jamieson, P. R., Bruce, Z. C., Lim, Y. C., Offenhäuser, C., Charmsaz, S., Cooper, L. T., Ellacott, J. K., Harding, A., Leveque, L., Inglis, P., Allan, S., Walker, D. G., Lackmann, M., Osborne, G., Khanna, K. K., Reynolds, B. A., Lickliter, J. D., Boyd, A. W. (2013). EphA3 maintains tumorigenicity and is a therapeutic target in glioblastoma multiforme. *Cancer Cell*, **23(2)**, 238–248. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.007>
- de Melo Gagliato, D., Fontes Jardim, D. L., Marchesi, M. S. P. & Hortobagyi, G. N. (2016). Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget*, **7(39)**, 64431–64446. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7043>
- Eleniste, P. P., Du, L., Shivanna, M. & Bruzzaniti, A. (2012). Dynamins and PTP-PEST cooperatively regulate Pyk2 dephosphorylation in osteoclasts. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **44(5)**, 790–800. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.01.022>
- Ersahin, T., Tuncbag, N. & Cetin-Atalay, R. (2015). The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Molecular BioSystems*, **11(7)**, 1946–1954. <https://doi.org/10.1039/C5MB00101C>
- Espejo, R., Jeng, Y., Paulucci-Holthauzen, A., Rengifo-Cam, W., Honkus, K., Anastasiadis, P. Z. & Sastry, S. K. (2014). PTP-PEST targets a novel tyrosine site in p120 catenin to control epithelial cell motility and Rho GTPase activity. *Journal of Cell Science*, **127(3)**, 497–508. <https://doi.org/10.1242/jcs.120154>
- Espejo, R., Rengifo-Cam, W., Schaller, M. D., Evers, B. M. & Sastry, S. K. (2010). PTP-PEST controls motility, adherens junction assembly, and Rho GTPase activity in colon cancer cells. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, **299(2)**, 454–463. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00148.2010>
- Feller, S. M. (2001). Crk family adaptors-signalling complex formation and biological roles. *Oncogene*, **20(44)**, 6348–6371. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204779>
- Fernández, R. A. H. (2012). Kinasas y fosfatasa: el yin y el yan de la vida. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, **11(1)**, 15–24.
- Frame, M. C., Fincham, V. J., Carragher, N. O. & Wyke, J. A. (2002). v-SRC'S hold over actin and cell adhesions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **3(4)**, 233–245. <https://doi.org/10.1038/nrm779>
- Garton, A. J., Burnham, M. R., Bouton, A. H. & Tonks, N. K. (1997). Association of PTP-PEST with the SH3 domain of p130cas; a novel mechanism of protein tyrosine phosphatase substrate recognition. *Oncogene*, **15(8)**, 877–885. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201279>
- Garton, A. J., Flint, A. J. & Tonks, N. K. (1996). Identification of p130(cas) as a substrate for the cytosolic protein tyrosine phosphatase PTP-PEST. *Molecular and Cellular Biology*, **16(11)**, 6408–6418. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.11.6408>
- Garton, A. J. & Tonks, N. K. (1999). Regulation of fibroblast motility by the protein tyrosine phosphatase PTP-PEST. *The Journal of Biological Chemistry*, **274(6)**, 3811–3818. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.6.3811>
- Gerson, J. N., Skariah, S., Denlinger, C. S. & Astsaturon, I. (2017). Perspectives of HER2-targeting in gastric and esophageal cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26(5)**, 531–540. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1315406>
- González, J. (2000). [Phosphorylation in eukaryotic cells. Role of phosphatases and kinases in the biology, pathogenesis and control of intracellular and bloodstream protozoa]. *Revista Medica de Chile*, **128(10)**, 1150–1160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349516>
- Guo, W. & Giancotti, F. G. (2004). Integrin signalling during tumour progression. *Nature Reviews. Molecular Cell*

- Biology*, **5**(10), 816–826. <https://doi.org/10.1038/nrm1490>
- Hanks, S. K. & Hunter, T. (1995). Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **9**(8), 576–596. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768349>
- Hendriks, W. J. A. J., Elson, A., Harroch, S. & Stoker, A. W. (2008). Protein tyrosine phosphatases: functional inferences from mouse models and human diseases. *FEBS Journal*, **275**(5), 816–830. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06249.x>
- Humphries, J. D., Wang, P., Streuli, C., Geiger, B., Humphries, M. J. & Ballestrem, C. (2007). Vinculin controls focal adhesion formation by direct interactions with talin and actin. *The Journal of Cell Biology*, **179**(5), 1043–1057. <https://doi.org/10.1083/jcb.200703036>
- Imoto, M., Kakeya, H., Sawa, T., Hayashi, C., Hamada, M., Takekuchi, T. & Umezawa, K. (1993). Dephostat, a novel protein tyrosine phosphatase inhibitor produced by *Streptomyces*. I. Taxonomy, isolation, and characterization. *The Journal of Antibiotics*, **46**(9), 1342–1346. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.46.1342>
- Jamieson, J. S., Tumbarello, D. A., Hallé, M., Brown, M. C., Tremblay, M. L. & Turner, C. E. (2005). Paxillin is essential for PTP-PEST-dependent regulation of cell spreading and motility: A role for paxillin kinase linker. *Journal of Cell Science*, **118**(24), 5835–5847. <https://doi.org/10.1242/jcs.02693>
- Kania, A. & Klein, R. (2016). Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **17**(4), 240–256. <https://doi.org/10.1038/nrm.2015.16>
- Karakas, C., Biernacka, A., Bui, T., Sahin, A. A., Yi, M., Akli, S., Schafer, J., Alexander, A., Adjapong, O., Hunt, K. K. & Keyomarsi, K. (2016). Cytoplasmic Cyclin E and Phospho-Cyclin-Dependent Kinase 2 Are Biomarkers of Aggressive Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*, **186**(7), 1900–1912. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.02.024>
- Khalife, J., Freville, A., Vandomme, A. & Pierrot, C. (2020). Encyclopedia of Malaria. *Encyclopedia of Malaria, May 2015*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8757-9>
- Kim, S. J., Masuda, N., Tsukamoto, F., Inaji, H., Akiyama, F., Sonoo, H., Kurebayashi, J., Yoshidome, K., Tsujimoto, M., Takei, H., Masuda, S., Nakamura, S. & Noguchi, S. (2014). The cell cycle profiling-risk score based on CDK1 and 2 predicts early recurrence in node-negative, hormone receptor-positive breast cancer treated with endocrine therapy. *Cancer Letters*, **355**(2), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.08.042>
- Kim, S. J., Nakayama, S., Shimazu, K., Tamaki, Y., Akazawa, K., Tsukamoto, F., Torikoshi, Y., Matsushima, T., Shibayama, M., Ishihara, H. & Noguchi, S. (2012). Recurrence risk score based on the specific activity of CDK1 and CDK2 predicts response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in breast cancers. *Annals of Oncology*, **23**(4), 891–897. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr340>
- Kuban-Jankowska, A., Gorska, M., Knap, N., Cappello, F. & Wozniak, M. (2015). Protein tyrosine phosphatases in pathological process. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, **20**(2), 377–388. <https://doi.org/10.2741/4314>
- Larsen, M., Tremblay, M. L. & Yamada, K. M. (2003). Phosphatases in cell-matrix adhesion and migration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrm1199>
- Lee, C. & Rhee, I. (2019). Important roles of protein tyrosine phosphatase PTPN12 in tumor progression. *Pharmacological Research*, **144**(March), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.011>
- Li, H., Yang, D., Ning, S., Xu, Y., Yang, F., Yin, R., Feng, T., Han, S., Guo, L., Zhang, P., Qu, W., Guo, R., Song, C., Xiao, P., Zhou, C., Xu, Z., Sun, J. P. & Yu, X. (2018). Switching of the substrate specificity of protein tyrosine phosphatase N12 by cyclin-dependent kinase 2 phosphorylation orchestrating 2 oncogenic pathways. *FASEB Journal*, **32**(1), 73–82. <https://doi.org/10.1096/fj.201700418R>
- Li, H., Yang, F., Liu, C., Xiao, P., Xu, Y., Liang, Z., Liu, C., Wang, H., Wang, W., Zheng, W., Zhang, W., Ma, X., He, D., Song, X., Cui, F., Xu, Z., Yi, F., Sun, J. P. & Yu, X. (2016). Crystal Structure and Substrate Specificity of PTPN12. *Cell Reports*, **15**(6), 1345–1358. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.016>
- Liang, T., Li, L., Cheng, Y., Ren, C. & Zhang, G. (2016). Micro RNA -194 promotes the growth, migration, and invasion of ovarian carcinoma cells by targeting protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 12. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 4307–4315. <https://doi.org/10.2147/OTT.S90976>
- López-Colomé, A. M., Lee-Rivera, I., Benavides-Hidalgo, R. & López, E. (2017). Paxillin: A crossroad in pathological cell migration. *Journal of Hematology and Oncology*, **10**(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0418-y>
- Lukic, N., Lapetina, S., Grobe, H., Srikanth, K. D., Twafra, S., Solomon, J., Sneh, T., Gendler, M. & Zaidel-bar, R. (n.d.). *Pyk2 regulates cell-edge protrusion dynamics by interacting with Crk*.
- Mansour, M., Nievergall, E., Gegenbauer, K., Llerena, C., Atapattu, L., Hallé, M., Tremblay, M. L., Janes, P. W. & Lackmann, M. (2016). PTP-PEST controls EphA3 activation and ephrin-induced cytoskeletal remodelling. *Journal of Cell Science*, **129**(2), 277–289. <https://doi.org/10.1242/jcs.174490>
- Moorhead, G. B. G., Trinkle-Mulcahy, L. & Ulke-Lemée, A. (2007). Emerging roles of nuclear protein phosphatases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**(3), 234–244. <https://doi.org/10.1038/nrm2126>
- Mustelin, T. (2007). A brief introduction to the protein phosphatase families. *Methods in Molecular Biology*, **365**,

- 9–22. <https://doi.org/10.1385/1-59745-267-X:9>
- Nakamura, K., Palmer, H. E. F., Ozawa, T. & Mashima, K. (2010). Protein phosphatase 1 associates with protein tyrosine phosphatase-PEST inducing dephosphorylation of phospho-serine 39. *Journal of Biochemistry*, **147**(4), 493–500. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp191>
- Nguyen, L. K., Kholodenko, B. N. & von Kriegsheim, A. (2018). Rac1 and RhoA: Networks, loops and bistability. *Small GTPases*, **9**(4), 316–321. <https://doi.org/10.1080/21541248.2016.1224399>
- Östman, A., Hellberg, C. & Böhmer, F. D. (2006). Protein-tyrosine phosphatases and cancer. *Nature Reviews Cancer*, **6**(4), 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrc1837>
- Paul, S. & Lombroso, P. J. (2003). Receptor and nonreceptor protein tyrosine phosphatases in the nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **60**(11), 2465–2482. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3123-7>
- Piao, Y., Liu, X., Lin, Z., Jin, Z., Jin, X., Yuan, K. & Wu, W. (2015). Decreased expression of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 12 is involved in the proliferation and recurrence of bladder transitional cell carcinoma. *Oncology Letters*, **10**(3), 1620–1626. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3454>
- Pulido, R. (1998). PTP-SL and STEP protein tyrosine phosphatases regulate the activation of the extracellular signal-regulated kinases ERK1 and ERK2 by association through a kinase interaction motif. *The EMBO Journal*, **17**(24), 7337–7350. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.24.7337>
- Qu, X., Liu, J., Zhong, X., Li, X. & Zhang, Q. (2015). PIWIL2 promotes progression of non-small cell lung cancer by inducing CDK2 and Cyclin A expression. *Journal of Translational Medicine*, **13**, 301. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0666-y>
- Rayapureddi, J. P., Kattamuri, C., Steinmetz, B. D., Frankfort, B. J., Ostrin, E. J., Mardon, G. & Hegde, R. S. (2003). Eyes absent represents a class of protein tyrosine phosphatases. *Nature*, **426**(6964), 295–298. <https://doi.org/10.1038/nature02093>
- Ridley, A. J., Schwartz, M. A., Burridge, K., Firtel, R. A., Ginsberg, M. H., Borisy, G., Parsons, J. T. & Horwitz, A. R. (2003). Cell migration: integrating signals from front to back. *Science (New York, N.Y.)*, **302**(5651), 1704–1709. <https://doi.org/10.1126/science.1092053>
- Sastry, S. K., Rajfur, Z., Liu, B. P., Cote, J.-F., Tremblay, M. L. & Burridge, K. (2006). PTP-PEST couples membrane protrusion and tail retraction via VAV2 and p190RhoGAP. *The Journal of Biological Chemistry*, **281**(17), 11627–11636. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600897200>
- Shen, N., Li, L., Xu, W., Tian, J., Yang, Y., Zhu, Y., Gong, Y., Ke, J., Gong, J., Chang, J., Zhong, R. & Miao, X. (2019). A missense variant in PTPN12 associated with the risk of colorectal cancer by modifying Ras/MEK/ERK signaling. *Cancer Epidemiology*, **59**(January), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.01.013>
- Shen, Y., Lyons, P., Cooley, M., Davidson, D., Veillette, A., Salsgia, R., Griffin, J. D. & Schaller, M. D. (2000). The Noncatalytic Domain of Protein-tyrosine Phosphatase-PEST Targets Paxillin for Dephosphorylation *in vivo*. *Journal of Biological Chemistry*, **275**(2), 1405–1413. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.2.1405>
- Shen, Y., Schneider, G., Cloutier, J. F., Veillette, A. & Schaller, M. D. (1998). Direct association of protein-tyrosine phosphatase PTP-PEST with paxillin. *The Journal of Biological Chemistry*, **273**(11), 6474–6481. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6474>
- Sirois, J., Côté, J. F., Charest, A., Uetani, N., Bourdeau, A., Duncan, S. A., Daniels, E. & Tremblay, M. L. (2006). Essential function of PTP-PEST during mouse embryonic vascularization, mesenchyme formation, neurogenesis and early liver development. *Mechanisms of Development*, **123**(12), 869–880. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2006.08.011>
- Stiegler, A. L. & Boggon, T. J. (2018). PseudoGTPase domains in p190RhoGAP proteins: a mini-review. *Biochemical Society Transactions*, **46**(6), 1713–1720. <https://doi.org/10.1042/BST20180481>
- Stoker, A. W. (2005). Protein tyrosine phosphatases and signalling. *Journal of Endocrinology*, **185**(1), 19–33. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06069>
- Sun, T., Aceto, N., Meerbrey, K. L., Kessler, J. D., Zhou, C., Migliaccio, I., Nguyen, D. X., Pavlova, N. N., Botero, M., Huang, J., Bernardi, R. J., Schmitt, E., Hu, G., Li, M. Z., Dephoure, N., Gygi, S. P., Rao, M., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Shaw, C. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Wheeler, D. A., Osborne, C. K., Schiff, R., Bentires-Alj, M., Elledge, S. J., Westbrook, T. F. (2011). Activation of multiple proto-oncogenic tyrosine kinases in breast cancer via loss of the PTPN12 phosphatase. *Cell*, **144**(5), 703–718. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.003>
- Takekawa, M., Itoh, F., Hinoda, Y., Arimura, Y., Toyota, M., Sekiya, M., Adachi, M., Imai, K. & Yachi, A. (1992). Cloning and characterization of a human cDNA encoding a novel putative cytoplasmic protein-tyrosine-phosphatase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **189**(2), 1223–1230. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(92\)92335-U](https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)92335-U)
- Tonks, N. K. (2006). Protein tyrosine phosphatases: From genes, to function, to disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **7**(11), 833–846. <https://doi.org/10.1038/nrm2039>
- Vail, M. E., Murone, C., Tan, A., Hii, L., Abebe, D., Janes, P. W., Lee, F.-T., Baer, M., Palath, V., Bebbington, C., Yarranton, G., Llerena, C., Garic, S., Abramson, D., Cartwright, G., Scott, A. M. & Lackmann, M. (2014). Targeting EphA3 inhibits cancer growth by disrupting the tumor stromal microenvironment. *Cancer Research*, **74**(16), 4470–4481. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0218>
- Vallés, A. M., Beuvin, M. & Boyer, B. (2004). Activation of Rac1 by paxillin-Crk-DOCK180 signaling complex is

- antagonized by Rap1 in migrating NBT-II cells. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**(43), 44490–44496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405144200>
- Veillette, A., Rhee, I., Souza, C. M. & Davidson, D. (2009). PEST family phosphatases in immunity, autoimmunity, and autoinflammatory disorders. *Immunological Reviews*, **228**(1), 312–324. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00747.x>
- Villa-Moruzzi, E. (2013). PTPN12 controls PTEN and the AKT signalling to FAK and HER2 in migrating ovarian cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **375**(1–2), 151–157. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1537-y>
- Wehrle-Haller, B. (2012). Structure and function of focal adhesions. *Current Opinion in Cell Biology*, **24**(1), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.11.001>
- Wimmer-Kleikamp, S. H., Nievergall, E., Gegenbauer, K., Adikari, S., Mansour, M., Yeadon, T., Boyd, A. W., Patani, N. R. & Lackmann, M. (2008). Elevated protein tyrosine phosphatase activity provokes Eph/ephrin-facilitated adhesion of pre-B leukemia cells. *Blood*, **112**(3), 721–732. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-121681>
- Xu, Y., Taylor, P., Andrade, J., Ueberheide, B., Shuch, B., Glazer, P. M., Bindra, R. S., Moran, M. F., Linehan, W. M. & Neel, B. G. (2018). Pathologic Oxidation of PTPN12 Underlies ABL1 Phosphorylation in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **78**(23), 6539–6548. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0901>
- Yaffe, M. B. & Smerdon, S. J. (2001). PhosphoSerine/threonine binding domains: you can't pSERious? *Structure (London, England : 1993)*, **9**(3), R33-8. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(01\)00580-9](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(01)00580-9)
- Yamashita, M. (2021). Auranofin: Past to Present, and repurposing. *International Immunopharmacology*, **101**(Pt B), 108272. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108272>
- Yang, C. F., Chen, Y. Y., Singh, J. P., Hsu, S. F., Liu, Y. W., Yang, C. Y., Chang, C. W., Chen, S. N., Shih, R. H., Hsu, S. T. D., Jou, Y. S., Cheng, C. F. & Meng, T. C. (2020). Targeting protein tyrosine phosphatase PTP-PEST (PTPN12) for therapeutic intervention in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, **116**(5), 1032–1046. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz165>
- Yang, Q., Co, D., Sommercorn, J. & Tonks, N. K. (1993). Cloning and expression of PTP-PEST. A novel, human, nontransmembrane protein tyrosine phosphatase. *The Journal of Biological Chemistry*, **268**(23), 17650. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8349645>
- Zhang, Z.-Y. (2017). Drugging the Undruggable: Therapeutic Potential of Targeting Protein Tyrosine Phosphatases. *Accounts of Chemical Research*, **50**(1), 122–129. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00537>
- Zhangyuan, G., Yin, Y., Zhang, W., Yu, W. W., Jin, K., Wang, F., Huang, R., Shen, H., Wang, X. & Sun, B. (2018). Prognostic Value of Phosphotyrosine Phosphatases in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**(6), 2335–2346. <https://doi.org/10.1159/000489625>
- Zheng, Y. & Lu, Z. (2013). Regulation of tumor cell migration by protein tyrosine phosphatase (PTP)-proline-, glutamate-, serine-, and threonine-rich sequence (PEST). *Chinese Journal of Cancer*, **32**(2), 75–83. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10084>