

· 综述 ·

磷酸二酯酶的促肿瘤作用及其抑制剂抗肿瘤作用研究进展

张作艳¹, 李杨玲², 周旋¹, 林珠¹, 朱素燕¹, 徐萍¹, 张翀³

(1. 宁波市第一医院药学部, 浙江 宁波 315000; 2. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院临床药学部, 浙江 杭州 310006; 3. 浙大城市学院医学院, 浙江 杭州 310015)

摘要: 磷酸二酯酶(PDE)是一个多基因家族,通过水解环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP),调节其细胞内浓度发挥生物学功能。研究表明,cAMP和cGMP信号通路与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移等密切相关,因此,靶向调控PDE即可影响肿瘤发生发展。PDE抑制剂通过靶向调节结构域抑制酶的活性,导致cAMP和cGMP无法水解,进而激活P38丝裂原活化蛋白激酶,cAMP/蛋白激酶A/cAMP反应原件结合蛋白和蛋白激酶G等信号通路,抑制细胞周期,凋亡和转移。此外,PDE在部分肿瘤中过表达,有望成为肿瘤分子标记物,是开发抗肿瘤药物的理想靶点。本文对PDE的结构和功能,各亚型及其抑制剂在抗肿瘤中的作用研究进展进行归纳,同时对PDE调控肿瘤发生发展的分子机制进行了分析。

关键词: 磷酸二酯酶; 环磷酸腺苷; 环磷酸鸟苷; 磷酸二酯酶抑制剂; 肿瘤

中图分类号: R979.1, R963

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)11-0862-10

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.11.007

磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)是一类可以特异性水解环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的酶类,而cAMP/cGMP表达水平与能量代谢、记忆、免疫、细胞增殖、周期调节和凋亡等密切相关^[1]。PDE家族成员众多,分布于人体的各个组织和器官,且不同亚型在不同组织器官中的表达不尽相同。PDE在中枢神经系统、免疫、血液和泌尿系统疾病的发生发展发挥重要作用,因其广泛的抑制效果,PDE抑制剂的研究开发成为近几年研究的热点。

PDE家族由11个亚型组成,包括PDE1~PDE11,这些PDE具有降解cAMP、cGMP和调节细胞功能的能力^[1]。部分PDE可特异性水解cAMP(PDE4, PDE7和PDE8),一些PDE则水解cGMP(PDE5, PDE6和PDE9),而有些PDE则能同时水解两者(PDE1, PDE2, PDE3, PDE10和PDE11)^[2-3]。近年来,陆续有研究发现,PDE可通过调节细胞周期和诱导细胞凋亡等机制参与肿瘤进展,另外PDE

在肿瘤组织中的异常表达也可作为生物标志物^[4-5]。研究发现,相较于人类正常组织或其他癌组织,PDE3A和PDE3B在胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)中表达较高,可作为GIST的生物标志物^[6]。此外,PDE4A在肝癌患者组织中表达显著高于癌旁组织,且PDE4A表达较高肝癌患者肝切除术后预后也较差,PDE4A在肝癌中诱导上皮间质转化^[7],促进肿瘤转移,可作为肿瘤预测因子及肝癌治疗靶点。本文就PDE的结构与功能及其基因亚型和抑制剂在肿瘤中的研究进展进行综述,并对PDE参与调控肿瘤发生的分子机制及临床应用提供思路。

1 磷酸二酯酶的结构与功能

1.1 结构

PDE包括N端调节结构域和C端催化结构域。催化结构域高度保守,包含cAMP和cGMP分子底物结合口袋、同源结构域和氨基酸残基等,是金属依赖性磷酸水解酶的独特特征结构域,保证PDE各亚型调节特性及细胞功能^[5];不同亚型调节结构域氨基酸序列差别很大,如图1所示,主要有Ca²⁺/钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合位点(PDE1),cGMP

基金项目: 国家自然科学基金(81702887);浙江省自然科学基金华东医药联合基金(LHDMY22H160001);宁波市自然科学基金(2022J206)

作者简介: 张作艳,硕士,临床药师,主要从事肿瘤药理学研究;张翀,博士,教授,主要从事肿瘤药理学研究。

通讯作者: 张翀, E-mail: 17855824773@163.com

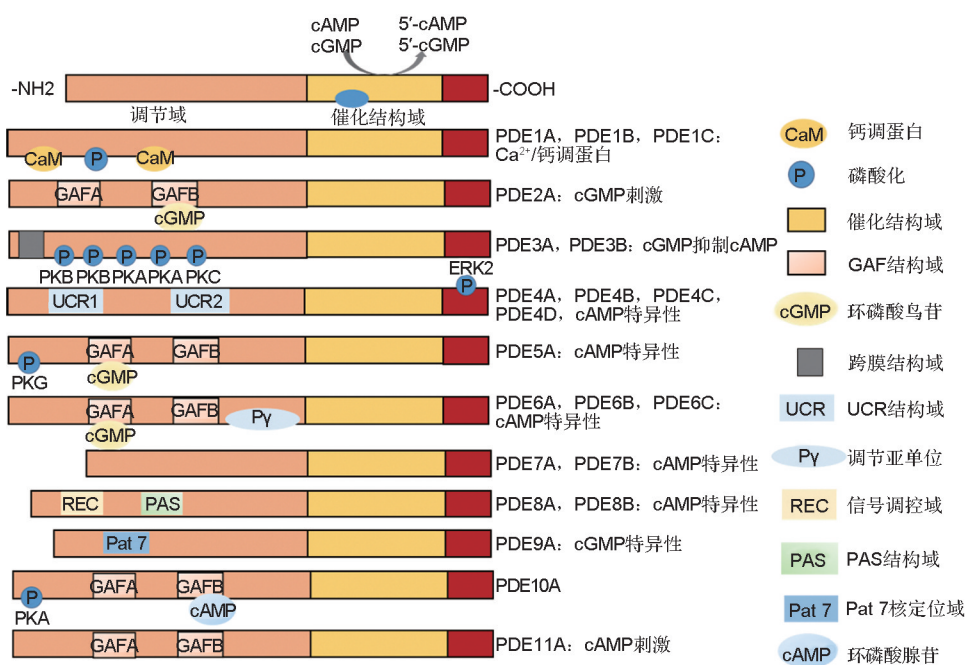


图 1 磷酸二酯酶(PDE)各亚型结构与功能. GAF: cGMP 磷酸二酯酶-腺苷酸环化酶-细菌转录因子; PK: 蛋白激酶; PKG: cGMP 依赖性蛋白激酶.

磷酸二酯酶-腺苷酸环化酶-细菌转录因子 1A (cGMP - binding phosphodiesterases, adenylyl cyclases, formate hydrogenlyase tractivation activator 1A, GAF) 催化结构域(PDE2, 5, 6, 10, 11), 膜相关结构域(PDE3), 上游保护区(upstream conserved regions, UCR)结构域(PDE4)和周期昼夜蛋白-芳基羟受体核转运蛋白-专一蛋白(PerArnt-Sim, PAS)结构域(PDE8), 以及蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)和 cGMP 依赖性蛋白激酶 (cGMP-dependent protein kinase, PKG) 磷酸化的必要位点如丝氨酸 157 (Ser157), 丝氨酸 239 (Ser239)等^[1,8-9]。

1.2 功能

cAMP 和 cGMP 作为第二信使,通过激活 PKA/PKG 通路参与人体多种生理作用。PDE 作为水解 cAMP 和 cGMP 的调节因子,通过调控 PDE 表达影响人体生理病理过程。PDE 通过 mRNA 剪切或转录产生近百种同工酶^[10],各亚型的三维结构、动力学特性、调节模式、细胞内定位、细胞表达和抑制剂的敏感性均不同^[11],但是通过 cGMP/cAMP 信号通路(抑制肿瘤细胞生长,是 PDEs 发挥促肿瘤作用的主要途径。研究表明^[12],PDE1 可抑制人恶性黑色素瘤相关抗原细胞人白血病细胞增殖。研究发现, PDE1 作为分化诱导因子(differentiation inducing factors-1, DIF-1)的特异性靶标, DIF-1 0.5 mmol·L⁻¹可竞争性阻断 cAMP 与 PDE1 结合,

发挥肿瘤抑制作用^[12]。PDE3B 在结肠癌细胞 HT-29 中高表达,研究发现环状磷脂酸(cyclic phosphatidic acid, cPA)可抑制 PKB 磷酸化,而 PKB 磷酸化后,以浓度依赖性方式激活 PDE3B, 下调 cAMP 表达水平,促进 HT-29 细胞增殖^[13], 推测 cPA/PDE3B/cAMP 信号通路是抑制结肠癌细胞增殖的主要信号通路。

2 磷酸二酯酶抑制剂的抗癌作用及机制

PDE 作为一个多基因家族,可通过 cAMP 水解细胞内的调节其生物学功能。研究发现,多个 PDE 抑制剂在抗肿瘤中发挥较大作用,能够抑制肿瘤细胞生长。如, PDE1 抑制剂能够通过诱导肝癌细胞自噬增加对索拉非尼(sorafenib)的敏感性,促进肝癌细胞凋亡^[14]; PDE4 抑制剂在临床试验中对肝癌和胶质母细胞瘤具有较好的抑制效果。PDE1 ~ PDE11 各亚型组成、常见抑制剂以及调节结构域和组织分布表达见表 1。

2.1 磷酸二酯酶 1 抑制剂

PDE1 是最早发现的同工酶,能够同时水解 cGMP 和 cAMP,有 A, B, C 3 种亚型。PDE1 发挥作用主要是通过 Ca²⁺结合到 PDE1 的 CaM 结构域, Ca²⁺和 CaM 绑定后,缓解催化位点 N 端自动抑制,从而发挥作用。PDE1 抑制剂主要有长春西汀、姜黄素、尼莫地平、胸腺醌、青蒿素和双氢青蒿素等。

胸腺酩可特异性抑制急性淋巴白血癌细胞 PDE1A 表达,通过激活 P73 抑制 jurkat 细胞生长和结直肠癌细胞增殖^[15]。姜黄素抑制 PDE1 后,细胞周期蛋白激酶表达增强,抑制肿瘤细胞增殖^[16]。研究发现,靶向 CaM 抑制 PDE1 活性是 PDE1 抑制剂发挥抗肿瘤作用的重要机制,如天然倍半萜内脂(terranolide)和柚皮素通过靶向 CaM 使 PDE1A 酶活丧失,细胞内 cAMP 增加,激活 PKA,最终抑制白血癌细胞增殖^[17-18]。

2.2 磷酸二酯酶 2 抑制剂

PDE2 可同时水解 cGMP 和 cAMP, PDE2 结合 cGMP 后,可促进 cAMP 水解,因此又称为 cGMP 驱动型 PDE2。PDE2 仅有 PDE2A 一种亚型,目前已知的 PDE2 抑制剂有外消旋-9-(2-羟基-3-壬基)腺嘌呤盐酸盐[racemic-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine 9 hydrochloride, EHNA], Bay60-7750, IC933 和双嘧达默(dipyridamole)等。研究发现, EHNA 可通过调节细胞周期发挥抗肿瘤作用^[19-20],如 EHNA 通过抑制黑色素瘤细胞 DNA 合成,使肿瘤细胞停滞在 G₂/M 期,周期蛋白 A mRNA 水平下降影响黑色素瘤细胞生长^[15]。此外, PDE2 在人骨肉瘤组织中高表达,抑制 PDE2-cAMP 途径可抑制骨肉瘤细胞增殖,而抑制 PDE2-cGMP 途径抑制骨肉瘤细胞转移^[21]。线粒体稳态在细胞生长中发挥关键作用,研究发现,线粒体 Ca²⁺可激活结肠癌细胞中 PDE2 活性,通过 cAMP/PKA 信号通路上调线粒体转录因子,促进结肠癌细胞生长^[22]。PDE2A 主要分布在线粒体内,可通过 PKA 介导线粒体接触部位和嵴组织系统磷酸化,调节 Parkin 向线粒体募集和诱导线粒体自噬^[23]。

2.3 磷酸二酯酶 3 抑制剂

PDE3 主要包括 PDE3A 和 PDE3B。PDE3 主要表达在心、血管、大脑、肝和内皮细胞^[24]。研究发现, PDE3A 在不同实体瘤患者的肿瘤细胞亚群中均有表达,但以 GIST 标本表达最高。92% GIST 患者肿瘤组织中检测到 PDE3A 高表达^[25],且患者 PDE3A 表达水平越高,抑制剂化疗效果也更明显,因此, PDE3A 有望成为肿瘤生物标志物,用于判断癌症治疗效果^[26-27]。西洛酰胺(cilostamide)和西洛他唑(cilostazol)是 PDE3 特异性抑制剂,西洛他唑目前已获 FDA 批准,用于治疗间歇性跛行、肺动脉高压和慢性阻塞性肺疾病。研究发现,西洛他唑和西洛酰胺可有效抑制肿瘤细胞增殖和侵袭^[28],还能减弱 GIST 对伊马替尼耐药^[29]。此外, Kumazoe 等^[30]发现, PDE3 抑制剂和表没食子儿茶素没食子

酸酯联用可抑制肿瘤干细胞因子 FOXO3 和 CD44 在胰腺癌细胞中表达,抑制胰腺癌形成和肝转移。

2.4 磷酸二酯酶 4 抑制剂

PDE4 包括 4 种亚型(PDE4A, PDE4B, PDE4C 和 PDE4D),约有 20 个同工酶,对 cAMP 高度特异,广泛分布在大脑、肾、心肌细胞、内皮细胞和免疫细胞中^[31]。目前对 PDE4 的研究主要集中在免疫和炎症相关疾病。PDE4 抑制剂发挥抗肿瘤作用主要通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移和诱导肿瘤活性细胞抑制因子生成。大多数情况下,选择性抑制 PDE4 活性可抑制癌细胞生长,如结直肠癌、胰腺癌、肝癌和急性淋巴白血病等,但却对黑色素瘤细胞有促生长作用^[32-34]。PDE4A 和 PDE4D 在肝癌细胞中异常高表达。另外, PDE4D 还可用于评估前列腺癌患者预后, PDE4D 表达低的患者术后风险增加^[35]。Rho 是肿瘤转移的临床诊断指标。研究发现, PDE4C 抑制剂可上调 RhoA 和 RhoC 表达,可诱导 RhoA 磷酸化进而抑制胰腺癌转移^[36]。由此可见, PDE4 与肿瘤进展密切相关,可作为肿瘤生物标记物和治疗靶点。

第一代 PDE4 抑制剂主要有茶碱、咯利普兰(rolipram)和吡拉米司特(piclamilast)等。其中,咯利普兰对肝癌细胞和胶质母细胞瘤抑制作用显著,在临床试验中也具有良好疗效^[37-38]。成胶质细胞瘤干细胞能分泌 PDE4,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,咯利普兰和 VEGF 阻断剂贝伐单抗(bevacizumab)能有效诱导细胞凋亡,两种药物联用可抑制蛋白激酶 B 磷酸化^[38]。VEGF 与肿瘤转移密切相关,因此,靶向抑制 PDE4 对于胶质母细胞瘤转移也具有作用。

第二代 PDE4 抑制剂有罗氟司特(roflumilast)和西洛司特(cilomilast)等。罗氟司特使细胞内 cAMP 水平增加,可有效抑制成熟 B 细胞淋巴瘤细胞和白血癌细胞增殖^[39]。另外,一项 I 期临床研究显示,罗氟司特和泼尼松用于治疗晚期 B 细胞肿瘤患者时,罗氟司特单药治疗显著抑制率患者磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)活性,且 PI3K 低表达患者存活的时间较 PI3K 高表达的患者时间增加了 67 d,表明罗氟司特可用于临床 B 细胞恶性肿瘤的治疗^[40]。

2.5 磷酸二酯酶 5 抑制剂

PDE5 可特异性水解 cGMP,仅有 PDE5A 一种亚型。PDE5A 在多种肿瘤中过表达,如膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠腺癌、慢性淋巴细胞白血和非小细胞肺癌等^[41], PDE5 选择性抑制剂主要有西

地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达那非(tildenafil)和乌地那非(udenafil)等。PDE5抑制剂对肿瘤的抑制作用多与cGMP有关,其中涉及的信号分子有cGMP依赖性蛋白激酶(cGMP-dependent protein kinase, PKG)、腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、哺乳动物Ste20样激酶/大肿瘤抑制激酶(large tumor suppressor/mammalian ste20-like kinase, MST/LATS)激酶和分子伴侣热休克蛋白90(human heat shock protein, HSP90)^[42-43]。研究发现,抑制PDE5能够增强顺铂的敏感性,PDE5抑制剂与化疗药物联用能有效预防前列腺癌转移和复发^[44]。西地那非作用于肿瘤细胞后,HSP90表达会增加,与HSP90抑制剂PU-H71联合用药可协同抑制体内癌细胞生长^[45]。此外,PDE5在乳腺癌相关成纤维细胞中表达增加,且与患者总生存期相关,PDE5过表达会使胚胎成纤维细胞转化为活化的成纤维细胞表型,通过CXCL16促进乳腺癌细胞生长和转移^[46]。

PDE5抑制剂可抑制结肠癌细胞生长,另外也可抑制手术诱导的免疫抑制,通过cGMP/PKG2信号转导抑制结直肠癌发展^[47-48]。GUCY2C是一种鸟苷酸环化酶受体,GUCY2C结合鸟嘌呤后可激活cGMP下游信号通路,PDE5水解cGMP可阻断GUCY2C信号转导促进大肠癌进展^[49]。一项临床调查显示,使用PDE5抑制剂能有效降低患大肠肿瘤的风险,且早期使用PDE5抑制剂的患者患病风险远小于晚期使用者^[50],这种风险降低与PDE5抑制剂的累计剂量增加有关。另外,使用PDE5抑制剂可有效改善男性结直肠癌患者预后,降低转移风险^[51]。

2.6 磷酸二酯酶6

PDE6又称为感光PDE,主要分布在视网膜中,是光感受器细胞进行光转换级联反应过程的重要酶^[52]。PDE6每个亚基N端区域包含2个变构cGMP结合域GAF-A和GAF-B,两个结合域取向相同,可与C端的催化域相互作用发挥催化活性^[53]。在黑色素瘤细胞中,PDE6可被癌症视网膜抗原通过Wnt5A-Frizzled-2激活,导致cGMP水平降低,CaM增加,钙稳态失衡^[54],而钙稳态失衡会诱导活性转录因子cAMP通过调控微管网络调控原件(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化,促进肿瘤进展。另外,在人乳腺癌细胞和患者原发性癌组织中检测到PDE6B, PDE6C和PDE6D的大量表达,说明PDE6在乳腺癌进展中可能发挥作用^[55]。PDE6非选择性抑制剂扎普司特和

双嘧达莫目前主要用于心血管和支气管哮喘等疾病的治疗,在肿瘤方面的作用尚未见报道。

2.7 磷酸二酯酶7抑制剂

PDE7生物学功能与PDE4相似,对cAMP有高度选择性,包括PDE7A和PDE7B 2种亚型,常见分布于大脑、脾、肺部、胸腺和淋巴细胞,尤以T淋巴细胞和巨噬细胞中表达最高。目前,PDE7对T淋巴细胞的作用存在争议,有些研究者发现PDE7可促进T细胞激活,也有研究者认为PDE7活性对T细胞并不重要。但多项研究表明,选择性PDE4/7抑制剂可抑制T细胞活性,抑制免疫反应^[56]。BC54是一种PDE4/7选择性抑制剂,能促进慢性淋巴细胞白血病细胞凋亡,且效果要好于咯利普兰(PDE4抑制剂)和PDE7抑制剂BRL 50481。BRL 50481^[57]也可诱导细胞凋亡,与其他PDE抑制剂联合使用抗肿瘤效果增强,如BRL 50481单独作用于CD8⁺T淋巴细胞、单核以及肺巨噬细胞时,CD8⁺T淋巴细胞增殖无变化,且肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)生成仅降低2%~11%,但与咯利普兰联用后,明显增强咯利普兰对肿瘤细胞的增殖抑制作用,TNF- α 生成也显著下降。另外,基于计算机模拟发现的小分子化合物S14和VP1.15也能通过抑制PDE7发挥抗炎作用^[58]。

2.8 磷酸二酯酶10抑制剂

PDE10对cAMP和cGMP均有水解作用,但对cGMP水解作用更强^[59]。PDE10A与肺癌、乳腺癌和结肠癌发生相关。抑制PDE10A可以抑制结直肠癌细胞生长,主要是由于cGMP/PKG信号通路激活阻断了 β 连环蛋白通路促进细胞核易位^[60]。PDE10A在人非小细胞肺癌细胞中过表达,PDE10抑制剂PQ10和ADT-020能够迅速增加cGMP水平,激活PKG,抑制NSCLC细胞生长。PKG激活抑制 β 连环蛋白和丝裂原活化蛋白激酶(micogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导诱导细胞凋亡是PDE10发挥抗肿瘤作用的重要机制^[61]。目前PDE10抑制剂的研究主要集中在周围和中枢神经系统疾病,肿瘤相对较少。

2.9 其他PDE抑制剂

近年来,PDE在肿瘤中的作用研究逐渐增多,PDE及其抑制剂影响肿瘤细胞内cGMP和cAMP表达对肿瘤细胞的转移和增殖已经有很多报道,但关于PDE8, PDE9和PDE11在肿瘤中的作用研究仍较少。有研究者发现,PDE8在非分泌性肾上腺皮质癌中存在遗传缺陷,可能与肾上腺皮脂癌的易感性相关,但作用机制有待研究^[62]。PDE9抑制剂

表1 磷酸二酯酶(PDE)各亚型成员、抑制剂及组织分布

PDE亚型	成员	抑制剂	调节作用	组织分布	参考文献
PDE1	A,B,C	姜黄素 胸腺醌 青蒿素 长春西汀 双氢青蒿素	Ca ²⁺ /钙调蛋白	心、血管和平滑肌细胞	[2,15-16]
PDE2	A	EHNA BAY-60-7750	cGMP 刺激	肺、肝、肾、心、脑和巨噬细胞	[15,20-21]
PDE3	A,B	DNMDP 西洛他胺 依洛昔酮 氨力农 西洛他唑 咯利普兰	磷酸化/cGMP抑制	心、血管、脑、肝和内皮细胞	[25-30]
PDE4	A,B,C,D	罗氟司特	磷酸化/cAMP 特异性 UCR1/UCR2 区域	大脑、肝、心、平滑肌、肺和 内皮细胞	[32,38-40]
PDE5	A	西地那非 他达拉非 阿瓦那非 伐地那非 乌地那非 米罗地那非	磷酸化/cGMP 特异性	血小板、平滑肌细胞、脑、骨骼肌、 肺、心和肾	[42]
PDE6	A,B,C,D,E		磷酸化/cGMP 特异性	光感受器和松果体	[53-55]
PDE7	A,B	BRL50481	咯利普兰不敏感	脾、脑、肺、肾淋巴和骨髓细胞	[58-59]
PDE8	A,B		cGMP 特异性	甲状腺和睾丸	[62]
PDE9	A	BAY73-6691	cGMP 特异性	脾、脑和肠道细胞	[63-64]
PDE10	A	罂粟碱	cAMP 抑制	脑和睾丸	[61]
PDE11	A		cGMP 激活	前列腺、睾丸和唾液腺垂体	[65]

ENHA: 外消旋-9-(2-羟基-3-壬基)腺嘌呤盐酸盐; DNMDP: 6-[4-(二乙基氨基)-3-硝基苯基]-5-甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮.

WYQ-C36D可通过cGMP-CREB信号通路改善皮质酮诱导的神经毒性和抑郁行为^[63]。另外,PDE9抑制剂在治疗肝纤维化中也具有较好疗效^[64]。PDE9目前在肿瘤中的作用尚未见报道。PDE11与睾丸和肾上腺肿瘤的发生存在关联,但目前尚无PDE11的特异性抑制剂^[65],其在肿瘤中的作用有待进一步研究。

3 磷酸二酯酶促肿瘤作用机制

从目前研究看来,PDE抑制剂发挥抗肿瘤作用主要是通过调控cAMP/cGMP水平影响下游信号

分子实现。如cAMP可以抑制肾素-血管紧张素系统活性,降低肿瘤细胞中偏高的MAPK活性,而MAPK信号通路又可分为细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK),应激活蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)和P38/MAPK,其中JNK、P38与细胞生长、凋亡和炎症有关;另一方面,cAMP/cGMP水平改变会使Bcl-2家族促凋亡蛋白易位到线粒体外膜,下调凋亡因子表达^[66],如cAMP可降低细胞内Bcl-2和鼠双微粒体小体2(murine double minute-2,MDM2)水平,诱导肿瘤细胞凋亡。

CREB磷酸化,导致骨架重构,通过抑制PDE

表达影响细胞迁移^[67]。CREB 是环核苷酸信号通路下游靶点,研究认为它与肿瘤凋亡、血管新生及转移有关^[54,68]。Ca²⁺/CaM/CaM 激酶 II 通路也可诱导 CREB 磷酸化^[69],PDE1 家族主要由 Ca²⁺和 CaM 组成,因此抑制 PDE1 表达可抑制肿瘤进展。转录激活因子 4 (recombinant activating transcription factor 4, ATF4) 是 ATF/CREB 家族的一员,ATF4 在乳腺癌中过表达促使巨噬细胞向肿瘤细胞募集,促进肿瘤血管生成和细胞生长^[70]。此外,血管内皮生长因子 C 可诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤转移,而这些反应都需要 CREB 介导相关信号通路激活^[71]。因此,cAMP/PKA/CREB 通路是影响肿瘤细胞增殖和转移的重要信号通路。

PKG 作为 cGMP 的主要靶分子,包括 PKG1 和 PKG2 亚型。PKG1 参与结肠癌、乳腺癌和卵巢癌等多种肿瘤的发生发展,且 PKG1 α 和 PKG1 β 在不同肿瘤组织中呈现抗肿瘤和促肿瘤的不同效应^[72-73]。 β 连环蛋白与肿瘤细胞失巢敏感性有关。研究发现,过表达 PKG1 可下调裸鼠结肠癌细胞移植瘤中 β 连环蛋白表达,抑制肿瘤血管生成^[74]。TMPRSS2-EST 转录因子家族相关基因 (ETS-related gene, ERG) 融合基因的异常激活是导致前列腺癌发展的主要事件,有研究团队发现,可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) α 1 和 β 1 亚基在体内受到 ERG 的直接和特异性调节,而 sGC 是 NO-cGMP 信号传导的主要介质,与 NO 结合后,催化 cGMP 合成激活 PKG 促进肿瘤细胞增殖,靶向 NO-cGMP 信号通路是治疗前列腺癌的新策略^[75]。此外,NO/sGC/cGMP/PKG 信号通路能够下调 p53 介导的自发性凋亡,促进卵巢癌细胞 DNA 合成和增殖,具有促肿瘤效应^[76]。PKG2 还可通过抑制表皮生长因子受体信号通路转导,抑制卵巢癌发生发展^[77]。

4 结语

PDE 是一个庞大的家族,各亚型对环核苷酸的水解各有特点,基因和蛋白质组学研究结果和临床药物应用结果表明 PDE 可作为疾病治疗靶点的有效性和安全性。截至 2018 年,全球已经有 40 种 PDE 抑制剂作为治疗药物使用^[12],近几年研究发现 PDE 在多种肿瘤中异常表达,对不同 PDE 家族各基因亚型调控肿瘤发生发展的机制进行研究,可为肿瘤治疗提供新靶点,将成为未来 PDE 研究的一大重要方向。但是,目前现有的具有抗肿瘤作用的

PDE 抑制剂大都还处于临床前研究阶段,部分临床研究才刚刚起步尚未取得明确结果,因此,新型高效和高选择性的 PDE 抑制剂的研发工作任重而道远。

参考文献:

- [1] Maurice DH, Ke H, Ahmad F, *et al*. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(4): 290-314.
- [2] Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 488-520.
- [3] Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms [J]. *Physiol Rev*, 1995, 75(4): 725-748.
- [4] Massimi M, Ragusa F, Cardarelli S, *et al*. Targeting cyclic AMP signalling in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(12):1511 (2019-09-25) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775395/>. DOI: 10.3390/cells8121511.
- [5] Baillie GS, Tejada GS, Kelly MP. Therapeutic targeting of 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(10): 770-796.
- [6] Pulkka OP, Gebreyohannes YK, Wozniak A, *et al*. Anagrelide for gastrointestinal stromal tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1676-1687.
- [7] Peng Y, Li Y, Tian Y, *et al*. PDE4a predicts poor prognosis and promotes metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(13): 2389-2396.
- [8] Samidurai A, Xi L, Das A, *et al*. Role of phosphodiesterase 1 in the pathophysiology of diseases and potential therapeutic opportunities [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 226: 107858 (2021-04-22) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895190/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107858.
- [9] Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1288-1305.
- [10] Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2): 651-690.
- [11] Levy I, Horvath A, Azevedo M, *et al*. Phosphodiesterase function and endocrine cells: links to human

- disease and roles in tumor development and treatment [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(6): 689-697.
- [12] Shimizu K, Murata T, Tagawa T, *et al*. Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1) is a pharmacological target of differentiation-inducing factor-1, an antitumor agent isolated from *Dictyostelium* [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2568-2571.
- [13] Peng T, Gong J, Jin Y, *et al*. Inhibitors of phosphodiesterase as cancer therapeutics [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 150: 742-756.
- [14] Zhang ZY, Dong SM, Liu YH, *et al*. Enhanced anticancer activity by the combination of vinpocetine and sorafenib via PI3K/AKT/GSK-3 β signaling axis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(7): 727-733.
- [15] Abusnina A, Alhosin M, Keravis T, *et al*. Down-regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE1A is the key event of P73 and UHRF1 deregulation in thymoquinone-induced acute lymphoblastic leukemia cell apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(1): 152-160.
- [16] Abusnina A, Keravis T, Yougbare I, *et al*. Anti-proliferative effect of curcumin on melanoma cells is mediated by PDE1A inhibition that regulates the epigenetic integrator UHRF1 [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(11): 1677-1689.
- [17] Noori S, Hassan ZM. Tehranolide inhibits cell proliferation via calmodulin inhibition, PDE, and PKA activation [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 257-264.
- [18] Wehbe N, Slika H, Mesmar J, *et al*. The role of Epac in cancer progression [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6489 (2020-09-05) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899451/>. DOI: 10.3390/ijms21186489.
- [19] Jansen C, Kooistra AJ, Kanev GK, *et al*. PDEStrIA: A phosphodiesterase structure and ligand interaction annotated database as a tool for structure-based drug design [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(15): 7029-7065.
- [20] Masood A, Huang AY, Hajjhussein H, *et al*. Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased cGMP signaling [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2): 690-699.
- [21] Murata T, Shimizu K, Kurohara K, *et al*. Role of phosphodiesterase 2A in proliferation and migration of human osteosarcoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11): 6057-6062.
- [22] Zhao Y, Wang Y, Zhao J, *et al*. PDE2 Inhibits PKA-mediated phosphorylation of TFAM to promote mitochondrial Ca²⁺-induced colorectal cancer growth [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11:663778 (2021-06-21) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235078/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.663778.
- [23] Lobo MJ, Reverte-Salisa L, Chao YC, *et al*. Phosphodiesterase 2A2 regulates mitochondria clearance through Parkin-dependent mitophagy [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 596-612.
- [24] Shakur Y, Holst LS, TR Landstrom TR, *et al*. Regulation and function of the cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE3) gene family [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2001, 66: 241-277.
- [25] Nazir M, Senkowski W, Nyberg F, *et al*. Targeting tumor cells based on phosphodiesterase 3A expression [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 308-315.
- [26] Pulkka OP, Gebreyohannes YK, Wozniak A, *et al*. Anagrelide for gastrointestinal stromal tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1676-1687.
- [27] Hao N, Shen WZ, Du RL, *et al*. Phosphodiesterase 3A represents a therapeutic target that drives stem cell-like property and metastasis in breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3): 868-881.
- [28] Kangawa Y, Yoshida T, Maruyama K, *et al*. Cilostazol and enzymatically modified isoquercitrin attenuate experimental colitis and colon cancer in mice by inhibiting cell proliferation and inflammation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 103-114.
- [29] Vandenberghe P, Delvaux M, Hague P, *et al*. Potentiation of imatinib by cilostazol in sensitive and resistant gastrointestinal stromal tumor cell lines involves YAP inhibition [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(19): 1798-1811.
- [30] Kumazoe M, Takai M, Hiroi S, *et al*. PDE3 inhibitor and EGCG combination treatment suppress cancer stem cell properties in pancreatic ductal adenocarcinoma [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1917 (2017-05-15) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507327/>. DOI: 10.1038/s41598-017-02162-9.
- [31] Eskandari N, Mirmosayyeb O, Bordbari O, *et al*. A short review on structure and role of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate-specific phosphodiesterase 4 as a treatment tool [J]. *J Res Pharm Pract*, 2015, 4(4): 175-181.
- [32] Delyon J, Servy A, Laugier F, *et al*. PDE4D promotes FAK-mediated cell invasion in BRAF-mutated melanoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(23): 3252-3262.
- [33] Domvri K, Zarogoulidis K, Zogas N, *et al*. Potential

- synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3648-3656.
- [34] Zimmerman NP, Roy I, Hauser AD, *et al.* Cyclic AMP regulates the migration and invasion potential of human pancreatic cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(3): 203-215.
- [35] Henderson DJP, Houslay MD, Bangma CH, *et al.* Creating a potential diagnostic for prostate cancer risk stratification (InformMDx™) by translating novel scientific discoveries concerning cAMP degrading phosphodiesterase-4D7 (PDE4D7) [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(2): 269-286.
- [36] Wu Y, Zhao Y, Huan L, *et al.* An LTR retrotransposon-derived long noncoding RNA IncMER52A promotes hepatocellular carcinoma progression by binding P120-catenin [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 976-987.
- [37] Massimi M, Cardarelli S, Galli F, *et al.* Increase of intracellular cyclic AMP by PDE4 inhibitors affects HepG2 cell cycle progression and survival [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(6): 1401-1411.
- [38] Pearse DD, Hughes ZA. PDE4B as a microglia target to reduce neuroinflammation [J]. *Glia*, 2016, 64(10): 1698-1709.
- [39] Cooney JD, Lin AP, Jiang D, *et al.* Synergistic targeting of the regulatory and catalytic subunits of PI3Kdelta in mature B-cell malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5): 1103-1113.
- [40] Kelly K, Mejia A, Suhasini A N, *et al.* Safety and pharmacodynamics of the PDE4 inhibitor roflumilast in advanced B-cell malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1186-1192.
- [41] Cesarini V, Martini M, Vitiani LR, *et al.* Type 5 phosphodiesterase regulates glioblastoma multiforme aggressiveness and clinical outcome [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13223-13239.
- [42] Hou Y, Wren A, Mylarapu N, *et al.* Inhibition of colon cancer cell growth by phosphodiesterase inhibitors is independent of cGMP signaling [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022, 381(1): 42-53.
- [43] Dar MI, Mahajan P, Jan S, *et al.* Rottlerin is a pan phosphodiesterase inhibitor and can induce neuro-differentiation in IMR-32 human neuroblastoma cells [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172448 (2019-06-14) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31202802/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172448.
- [44] Bisegna C, Gravina GL, Pierconti F, *et al.* Regulation of PDE5 expression in normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and adenocarcinoma [J]. *Andrology*, 2020, 8(2): 427-433.
- [45] Chen L, Liu Y, Becher A, *et al.* Sildenafil triggers tumor lethality through altered expression of HSP90 and degradation of PKD2 [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(10): 1421-1431.
- [46] Catalano S, Panza S, Augimeri G, *et al.* Phosphodiesterase 5 (PDE5) is highly expressed in cancer-associated fibroblasts and enhances breast tumor progression [J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1740 (2019-11-06) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31698786/>. DOI:10.3390/cancers11111740.
- [47] Wang R, Islam BN, Bridges A, *et al.* cGMP Signaling increases antioxidant gene expression by activating forkhead box O3A in the colon epithelium [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(2): 377-389.
- [48] Yu SJ, Ma C, Heinrich B, *et al.* Targeting the cross-talk between cytokine-induced killer cells and myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 449-457.
- [49] Yarla NS, Gali H, Pathuri G, *et al.* Targeting the paracrine hormone-dependent guanylate cyclase / cGMP / phosphodiesterases signaling pathway for colorectal cancer prevention [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56: 168-174.
- [50] Huang W, Sundquist J, Sundquist K, *et al.* Use of phosphodiesterase 5 inhibitors is associated with lower risk of colorectal cancer in men with benign colorectal neoplasms [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 672-681.
- [51] Huang W, Sundquist J, Sundquist K, *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3191 (2020-06-24) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581298/>. DOI: 10.1038/s41467-020-17028-4.
- [52] Kameni Tcheudji JF, Lebeau L, Virmaux N, *et al.* Molecular organization of bovine rod cGMP-phosphodiesterase 6 [J]. *J Mol Biol*, 2001, 310(4): 781-791.
- [53] Maryam A, Vedithi SC, Khalid RR, *et al.* The molecular organization of human cGMP specific phosphodiesterase 6 (PDE6): structural implications of somatic mutations in cancer and retinitis pigmentosa [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 378-389.
- [54] Lagman D, Franzen IE, Eggert J, *et al.* Evolution and expression of the phosphodiesterase 6 genes unveils vertebrate novelty to control photosensitivity [J/OL]. *BMC Evol Biol*, 2016, 16(1): 124 (2016-06-

- 13] [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296292/>. DOI: 10.1186/s12862-016-0695-z.
- [55] Dong H, Claffey KP, Brocke S, *et al.* Expression of phosphodiesterase 6 (PDE6) in human breast cancer cells [J/OL]. *SpringerPlus*, 2013, 2: 680 (2013-12-18) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683528/>. DOI: 10.1186/2193-1801-2-680.
- [56] Szczycka M. Role of phosphodiesterase 7 (PDE7) in T cell activity. Effects of selective PDE7 inhibitors and dual PDE4/7 inhibitors on T cell functions [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6118 (2020-08-25) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854348/>. DOI: 10.3390/ijms21176118.
- [57] Medeiros AS, Wyman AR, Alaamery MA, *et al.* Identification and characterization of a potent and biologically-active PDE4/7 inhibitor via fission yeast-based assays [J]. *Cell Signal*, 2017, 40: 73-80.
- [58] Elfeky SM, Sobahi TR, Gineinah MM, *et al.* Synthesis, biological screening, and molecular docking of quinazolinone and quinazolinethione as phosphodiesterase 7 inhibitors [J/OL]. *Arch Pharm*, 2020, 353(1): e1900211 (2019-11-07) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696968/>. DOI: 10.1002/ardp.201900211.
- [59] Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, *et al.* Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 261(3): 551-557.
- [60] Li N, Lee K, Xi Y, *et al.* Phosphodiesterase 10A: a novel target for selective inhibition of colon tumor cell growth and beta-catenin-dependent TCF transcriptional activity [J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1499-1509.
- [61] Zhu B, Lindsey A, Li N, *et al.* Phosphodiesterase 10A is overexpressed in lung tumor cells and inhibitors selectively suppress growth by blocking beta-catenin and MAPK signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69264-69280.
- [62] Rothenbuhler A, Horvath A, Libe R, *et al.* Identification of novel genetic variants in phosphodiesterase 8B (PDE8B), a cAMP-specific phosphodiesterase highly expressed in the adrenal cortex, in a cohort of patients with adrenal tumours [J]. *Clin Endocrinol*, 2012, 77(2): 195-199.
- [63] Hamilton TK, Kolomitro K, Siemens DR, *et al.* Potential therapeutic applications of phosphodiesterase inhibition in prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2013, 31(2): 325-330.
- [64] Wu YN, Wang Q, Luo HB, *et al.* Discovery of potent phosphodiesterase-9 inhibitors for the treatment of hepatic fibrosis [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(13): 9537-9549.
- [65] Rossella L, Anelia H, Delphine V, *et al.* Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 208-214.
- [66] Abusnina A, Keravis T, Yougbaré I, *et al.* Anti-proliferative effect of curcumin on melanoma cells is mediated by PDE1A inhibition that regulates the epigenetic integrator UHRF1 [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(11): 1677-1689.
- [67] Muhtasib HA, Diab AM, Boltze C, *et al.* Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a P53-dependent mechanism [J]. *Int J Oncol*, 2004, 857-866.
- [68] Abusnina A, Alhosin M, Keravis T, *et al.* Down-regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE1A is the key event of P73 and UHRF1 deregulation in thymoquinone-induced acute lymphoblastic leukemia cell apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(1): 152-160.
- [69] 刘肖, 段勇, 张艳亮. CREB 在血管新生、抗凋亡以及肺癌中的研究进展 [J]. *天津医药 (Tianjin Medical Journal)*, 2019, 4(47): 431-435.
- [70] Zhong WQ, Li ZZ, Jiang H, *et al.* Elevated ATF4 expression in odontogenic keratocysts epithelia: potential involvement in tissue hypoxia and stromal M2 macrophage infiltration [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(11): 801-812.
- [71] Singh NK, Kotla S, Kumar R, *et al.* Cyclic AMP response element binding protein mediates pathological retinal neovascularization via modulating DLL4-NOTCH1 signaling [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(11): 1767-1784.
- [72] Li ZS, Hung LY, Margolis KG, *et al.* The alpha isoform of cGMP-dependent protein kinase 1 (PKG1 alpha) is expressed and functionally important in intrinsic primary afferent neurons of the guinea pig enteric nervous system [J/OL]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(8): e14100 (2021-03-03) [2022-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33655600/>. DOI: 10.1111/nmo.14100.
- [73] Islam BN, Sharman SK, Hou Y, *et al.* Type-2 cGMP-dependent protein kinase suppresses proliferation

- and carcinogenesis in the colon epithelium [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(6): 584-593.
- [74] Kwon IK, Schoenlein PV, Delk J, *et al.* Expression of cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase in metastatic colon carcinoma cells blocks tumor angiogenesis [J]. *Cancer*, 2008, 112(7): 1462-1470.
- [75] Zhou F, Gao S, Han D, *et al.* TMPRSS2-ERG activates NO-cGMP signaling in prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(22): 4397-4411.
- [76] Leung EL, Wong JC, Johlfs MG, *et al.* Protein kinase G type Ialpha activity in human ovarian cancer cells significantly contributes to enhanced Src activation and DNA synthesis/cell proliferation [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(4): 578-591.
- [77] Xu H, Zhang Z, Li P, *et al.* Expression of PKG2 in ovarian cancer and its effect on epidermal growth factor receptor [J]. *J Buon*, 2020, 25(2): 729-735.

Research progress in phosphodiesterases and their anticancer inhibitors

ZHANG Zuo-yan¹, LI Yang-lin², ZHOU Xuan¹, LIN Zhu¹, ZHU Su-yan¹, XU Ping¹, ZHANG Chong³
(1. Department of Pharmacy, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 3. School of Medicine, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China)

Abstract: As a multigene family, phosphodiesterases (PDEs) catalyze hydrolysis of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP), and regulate their intracellular concentrations and their biological effects. A number of studies have showed that cAMP/cGMP signaling pathways are closely related to tumor proliferation, apoptosis and metastasis, which is why targeting PDEs has significant effects on cancer. PDE inhibitors inhibit cell cycle, apoptosis and metastasis by targeting structural domains that inhibit enzyme activity, causing the failure of the cAMP and cGMP to hydrolyze, which activates such signaling pathways as P38 mitogen-activated protein kinase, cAMP/protein kinase A/cAMP-response element binding protein and protein kinases G. In addition, PDE is overexpressed in some tumors and is expected to be a molecular marker for tumors, itself an ideal target for the development of anti-tumor drugs. This paper summarizes the structure and function of PDE, the research progress in each isoform and its inhibitors in tumors, and analyzes the molecular mechanism by which PDE regulates tumor development.

Key words: phosphodiesterase; cAMP; cGMP; phosphodiesterases inhibitors; tumor

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81702887); Huadong Medicine Joint Funds of the Provincial Natural Science Foundation of Zhejiang (LHDMY22H160001); and Natural Science Foundation of Ningbo City (2022J206)

Corresponding author: ZHANG Chong, E-mail: 17855824773@163.com

(收稿日期: 2022-03-19 接受日期: 2022-09-26)

(本文编辑: 乔虹)