

WAVE3 在肿瘤侵袭转移中的作用机制及研究进展

吴翌楠 综述, 王金华 审校

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: 侵袭和转移是恶性肿瘤治疗的一大难点。WAVE3 可以促进细胞伪足的形成, 介导肌动蛋白细胞骨架细胞的重塑以增加肿瘤的迁移和侵袭。现就 WAVE3 在肿瘤侵袭和转移中的作用机制及与肿瘤的相关性的研究进展进行综述。

关键词: WAVE3; 肿瘤; 侵袭; 转移

中图分类号: R73-37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)01-0028-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.01.B007

Research Progress in Mechanism of WAVE3 on Cancer Invasion and Metastasis

WU Yi-nan, WANG Jin-hua

(Jiangsu Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Invasion and metastasis of malignant tumor was a major difficulty to cancer treatment. WAVE3 may increase cancer invasion and metastasis by promoting the formation of lamellipodia and mediating the reorganization of actin-cytoskeleton. In this article, the mechanism of WAVE3 on cancer invasion and metastasis and the correlation of WAVE3 to cancer are reviewed.

Subject words: WAVE3; neoplasms; invasion; metastasis

浸润和转移是恶性肿瘤最主要、最基本的生物学特征,也是肿瘤患者死亡的重要因素之一。细胞的迁移是一个复杂的过程,包括细胞从原发灶脱落,迁移入血液或者淋巴系统,粘附于适宜的部位,诱导细胞增殖,最终形成新的转移灶。研究表明,WASP 家族 (Wiskott-Aldrich syndrome protein family, WASP family) 是一种新型肌动蛋白调节蛋白,它的缺失使细胞在结构,迁移和侵袭等方面均表现出异常^[1], WAVE3 作为其中一个成员在肿瘤细胞的迁移和侵袭中起着重要作用^[2,3]。本文就其在肿瘤转移中的表达情况及其与肿瘤的相关性的研究进展进行综述。

1 概述

WASP 一词来源于 Wiskott-Aldrich 综合征 (Wis-

cott-Aldrich syndrome, WAS), 这是一种 X 连锁原发性免疫缺陷综合征,其特征性表现为:血小板减少、免疫缺陷及湿疹。它的致病基因定位在 Xp11.22 上,并于 1994 年由 Derry 等^[4]用克隆技术分离出来,命名为 WASP 基因。目前研究表明,WAS 症候群均与 WASP 基因突变有关。

WASP 基因编码的 WASP 蛋白是 Rho GTP 酶下游区的一个效应器,主要参与肌动蛋白的聚合及细胞骨架重组的调控,调节细胞迁移、增殖等过程^[5]。除了 WASP 蛋白,WASP 家族还包括神经组织来源的 N-WASP, WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 1 (WASP family verprolinhomologous protein1, WAVE1)、WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 2 (WAVE2) 以及 WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 3 (WAVE3)。它们根据同源结构的不同又被划分为两个亚家族:WASP 亚家族 (WASP, NWASP) 和 WAVE 亚家族 (WAVE1、WAVE2、WAVE3)。它们的表达具有组织特异性。WASP 主要表达于造血系统, NWASP 主要表达于神

基金项目: 江苏省医学重点人才项目 (RC201191), 江苏省“333”工程计划
通讯作者: 王金华, 副教授, 博士; 江苏省肿瘤医院妇瘤外科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: wangjinhua588@163.com
收稿日期: 2013-09-26; **修回日期:** 2013-11-28

经系统。WAVE2 在人组织细胞中广泛表达,WAVE1 和 WAVE3 在脑组织中高表达。

WAVE3 作为 WASP 蛋白家族的成员,与所有 WASP 家族成员一样含有两个同源结构域:VCA 结构域及脯氨酸富集区 (prolinerich region,PRD 区)。PRD 区含有约 200 个氨基酸,高保守地存在于所有 WASP 家族成员中。Miki 和 Takenawa 等^[6]于 2002 年提出,PRD 区可以与富含 SH3 结构域的蛋白和脯氨酸结合,介导调控 WASP 蛋白与相关转导信号的相互作用。VCA 结构域位于 WASP 家族成员的羧基端,它包含 verprolin 同源区 (verprolin-homology domain,V 区),conflin 同源区 (conflin homology domain,C 区)和酸性氨基酸富集区 (acidic domain,A 区)^[7]。研究发现,在静息状态下,WAVE1、WAVE2 均可以与其他 4 种蛋白 PIR121、Nap125、HSPC300 和 Abi1 结合成复合体,封闭 VCA 区域,使蛋白处于失活状态^[8,11]。而 WAVE3 也具有相似自我调节机制^[12]。WASP 蛋白一旦被激活,VCA 结合位点被暴露,C 区和 V 区协同 A 区结合并激活 ARP2/3 复合物,促进肌动蛋白的聚合作用导致伪足的形成,介导肌动蛋白细胞骨架细胞的重组以及细胞的变形和运动^[13-15]。然而,WASP 蛋白家族在肿瘤细胞发生发展中的作用及机制仍然有待研究。

2 WAVE3 基因的调控机制

2.1 WAVE3 与热休克蛋白

热休克蛋白 (heat shock protein,HSP)在原核及真核细胞中作为“分子伴侣”参与多肽或者蛋白质的转位、折叠和装配等过程,在细胞增殖,分化及转录等方面具有重要作用。大多数蛋白质通过与它结合并相互作用形成复合体,来维持其自身的功能及稳定性。通过免疫沉淀法以及质谱分析可以发现,HSP90 及 HSP70 参与 WAVE3 复合体的形成^[16,17]。研究发现,乳腺癌细胞缺少 HSP90 或者 HSP70 的表达,它的能动性及其侵袭力均下降,这也说明了 WAVE3 依赖于这两种 HSP 来发挥作用^[18]。

2.1.1 HSP90

Teng 等^[19]用不同剂量的 HSP90 抑制剂作用于乳腺癌细胞及前列腺癌细胞,然后用免疫沉淀法分别检测细胞内 WAVE3 蛋白的含量及活化水平和

Abl 蛋白的含量。结果发现,WAVE3 蛋白含量,与之前相比没有明显的变化,而 WAVE3 的活化则受到抑制,与此同时,Abl 蛋白水平大大降低。进一步将 HSP90 的抑制剂和 Abl 激酶的抑制剂作用于细胞,结果显示,WAVE3 的磷酸化均下降。这些研究表明:HSP90 通过对 ABL 激酶的去稳定作用,抑制了 WAVE3 的活化^[19]。

2.1.2 HSP70

KNK437 可以抑制 HSP70 的激活转录,MG132 是蛋白酶体抑制剂,Teng 等^[19]将 KNK437、MG132 及两者联合用药分别作用于人肾上皮 293 细胞后,KNK437 单独用药组中 WAVE3 含量出现显著下降,另外两个组细胞 WAVE3 均没有明显的变化。此外,在 HSP70 表达阳性及阴性的细胞中分别使用放线菌酮 (放线菌酮可以抑制新生蛋白的合成),HSP70 表达阴性的细胞在 12h 后 WAVE3 蛋白含量出现了明显的下降而 HSP70 表达阳性的细胞则仅有较小的改变^[19]。这一系列结果表明:HSP70 可以维持 WAVE3 的蛋白稳定性,并且这一作用是通过蛋白酶体实现的^[19]。

2.2 WAVE3 与血小板衍生生长因子

血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor,PDGF)是一种血清生长因子,能够参与成纤维细胞、平滑肌细胞、神经细胞等多种细胞内的应答,包括:细胞增殖,细胞迁移及侵袭等^[20,21]。

Teng 等^[19]发现 PDGF 作用于 PC3 细胞,显著增加了 WAVE3 磷酸化的水平^[19]。而用 PDGF 处理人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞后发现它们的迁移能力强于对照组^[18]。免疫组化进一步显示,PDGF 可改变 WAVE3 蛋白的分布,且大量片状伪足中也存在 WAVE3 蛋白的聚集。Sossey-Alaoui 等^[18]用干扰 RNA 敲除 WAVE3 基因后,发现 PDGF 功能丧失。用 PI3K 抑制剂和 PDGF 共同作用于 MDA-MB-231 细胞会出现相同的结果。这表明,PDGF 可以通过刺激 WAVE3 磷酸化水平来增加细胞的迁移,这一过程是通过 PI3K 信号通路来完成。

2.3 WAVE3 与 PI3K

PI3K 是磷脂激酶家族的一个成员,由一个调节亚基 p85 和一个催化亚基 p110 组成。PI3K 信号传导通路在细胞增殖、迁移等过程中起重要作用。

Sossey-Alaoui 等^[22,23]发现 WAVE3 介导的伪足

形成以及细胞迁移需要 PI3K 激活的产物 3,4,5-三磷酸磷脂酰基醇 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3) 的存在。同时, PI3K 的调节亚基 p85 也可以与磷酸化的 WAVE3 结合以促进伪足形成核细胞的迁移。在探究 WAVE3 的调控机制时, 研究表明, PI3K 的调节亚基 p85 通过其碳端的 SH2 区域与 WAVE3 相结合, 介导 WAVE3 发生作用^[18]。以上研究均可以验证先前的结论, 不同细胞在特定生长因子作用的条件下, PI3K 参与片状伪足形成以及细胞迁移的过程^[23-26]。

2.4 WAVE3 与 *c-Abl*

c-Abl 是从反转录病毒中确定的一种高保守的细胞原癌基因, 存在于哺乳动物及果蝇等大多数生物细胞内。C-Abl 激酶参与细胞周期进程、细胞信号转导及肌动蛋白细胞骨架调控等多个细胞活动。

Sossey-Alaoui 等^[27]发现, WAVE3 的磷酸化需要活化的 *c-Abl* 激酶存在, WAVE3 的磷酸化可以增加 WAVE3 的活性, 促进肌动蛋白细胞骨架的重组以及细胞的迁移。而 *c-Abl* 介导的 WAVE3 的活化主要是使其 4 个酪氨酸残基磷酸化, 以暴露 WAVE3 的功能区域^[27]。同时, PDGF 与乳腺癌细胞相互作用也是通过调控 *c-Abl* 激酶与 WAVE3, 导致 WAVE3 磷酸化而产生的^[27]。Leng 等^[28]发现: Abi1 (Abl interactor-1, Abi1) 可以促进 *c-Abl* 介导的 WAVE2 的磷酸化。而 Sossey-Alaoui 等^[27]提出: 对于 WAVE3, 在缺乏 Abi1 的情况下, *c-Abl* 介导的 WAVE3 的磷酸化并没有受影响。以上结果表明, *c-Abl* 是 WAVE3 磷酸化的重要因子, 而 Abi1 只对 WAVE2 的磷酸化起促进作用。

2.5 WAVE3 与缺氧诱导因子 1 α

Ghoshal 等^[29]在乳腺癌细胞中发现, 在低氧的条件下, WAVE3 的表达水平显著增加。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 和缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α) 是在缺氧条件下起作用的两个因子^[30-32]。它们均在低氧条件下被诱导并结合到目的基因的启动子上。研究发现, 乳腺癌细胞在低氧条件下, HIF-1 α 在 WAVE3 的转录水平调控其表达, 而 VEGF 抑制剂可以协助其维持 WAVE3 的高表达^[29]。结果表明低氧条件下, HIF-1 α 可以增加 WAVE3 的表达。

3 WAVE3 介导细胞迁移的机制

目前有研究表明: 相比于早期肿瘤和正常组织细胞, WAVE3 在晚期乳腺癌及前列腺癌中呈现高表达^[33]。体外细胞试验发现 WAVE3 的敲除导致了乳腺癌细胞运动能力的下降^[18], 而在 WAVE1 和 WAVE2 正常表达的细胞中, 以上实验结果仍然成立。实验表明, 不同于其他家族成员, WAVE3 在调节细胞侵袭迁移和转移中具有关键作用^[2-18]。

3.1 核因子- κ B 通路

核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 是一种快反应转录因子。该信号通路参与了免疫反应、细胞分化、细胞凋亡等多个过程^[34-36]。在静息状态下, NF- κ B 与抑制性蛋白 (inhibitor kappa B, I κ B) 结合而呈非活性状态^[37]。NF- κ B 有两条途径被激活: 经典途径和旁途径。经典途径是在细菌、病毒感染以及配体等作用下, 通路一旦被激活, NF- κ B 与 I κ B 解离, 转位进入细胞核, 与靶基因的特定位点结合, 从而调节靶基因的基因表达。在旁途径中, 活化的 NF- κ B 诱导激酶 NIK 可以激活 I κ B α , 进一步磷酸化 P100 使其水解为 p52, 暴露核定位信号和结构域, 使之与 Rel B 结合入核并激活靶位点。

Teng 等^[38]在乳腺癌细胞中发现, 敲除 WAVE3 基因, 可以导致 KISS1 表达的增加和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的下降。而 KISS1 能够增加 I κ B, 从而抑制 NF- κ B 的激活和核转运。Cho 等^[39]也得出类似的结论, 他提出 KISS1 通过抑制 NF- κ B 的激活以对抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 介导的细胞迁移。Freund 等^[38]提出外源性 IL-8 的过表达可以增加 NF- κ B 表达, 导致细胞的迁移。同样的, TNF- α 增加细胞的迁移也是通过 NF- κ B 通路使 MMP-9 表达量增加^[38]。这些研究表明 NF- κ B 通路是 WAVE3 介导细胞迁移的重要机制, 一系列的调控细胞迁移的措施都是通过该通路作用的。

3.2 microRNA

3.2.1 miRNA200

上皮-间质转变 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是细胞侵袭转移的一个早期阶段。而在 EMT 过程中, miRNA200 负责调控 WAVE3 的表达。

Sossey-Alaoui 等^[40]提出: 不论是内源性还是外源性的 miRNA200, 都可以通过结合 WAVE3 中 3'-

UTR 来抑制其表达,进而降低细胞的侵袭潜能。有研究表明,miRNA200 在 EMT 过程中,能够抑制 ZEB1 和 ZEB2 转录因子的表达,并减少细胞表面 E 钙黏着糖蛋白 2 的含量^[41-45]。Sossey-Alaoui 等^[40]提出,miRNA 调控 WAVE3 和 E 钙黏着糖蛋白 2 的表达是两个相互独立的通路。Teng 等^[46]发现:WAVE3 可以抑制 KISS1 的表达,并通过 NF- κ B 的通路介导 ZEB1 的产生,以抑制 miRNA200 的转录。这些结果表明,在 EMT 过程中,WAVE3 不仅受控于 miRNA200,同时也调控着 miRNA200 的转录。

3.2.2 miRNA31

Sossey-Alaoui 等^[47]发现,与 miRNA200 类似,miRNA31 也是作用于 3'-UTR 来抑制 WAVE3 的表达。同组研究还发现,miRNA31 与乳腺癌细胞的进展程度呈负相关,相比与乳腺癌Ⅲ期的细胞,Ⅰ期具有 miRNA31 的高表达^[47]。Valastyan 等^[48,49]提出,除了 WAVE3,miRNA31 还可以增加其他细胞迁移相关因子的表达,如:RhoA, RDX 及 ITGA5。这些基因均高表达于在侵袭性肿瘤中。不过研究还发现,WAVE3 不依赖于上述基因,它介导的细胞迁移能力的增加是个相对独立的过程^[47]。这些结果均表明,miRNA31 能影响 WAVE3 的表达和活性,并参与细胞侵袭转移的过程^[47]。

4 WAVE3 与肿瘤的相关性

4.1 WAVE3 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其死亡率继肺癌后位居第 2。而它的死亡 90%源于肿瘤的转移。WAVE3 与肿瘤的侵袭和转移密切相关,它的表达影响着肿瘤细胞的形态,并且调控着细胞伪足的形成^[18,27]。

Sossey-Alaoui 等^[2]提出,WAVE3 在人乳腺癌细胞系尤其是晚期乳腺癌细胞中高表达,他们在小鼠乳腺癌细胞成瘤实验中敲除 WAVE3,其成瘤速度以及转移病灶的生成均显著下降,并且证明了这种作用是通过减少肿瘤细胞的新生血管生成而产生的。Teng 等^[46]在人乳腺癌细胞系中发现,WAVE3 的过表达可以减少细胞之间的附着,从而增加细胞迁移的能力。在临床分析中,Kulkarni 等^[50]也有类似

发现,在乳腺癌的不同亚型中,WAVE3 的表达程度最高的是三阴性乳腺癌,相比于没有转移的乳腺癌患者,已发生远处转移的外周血液中 WAVE3 的水平较高。他们还在小鼠的三阴性乳腺癌模型中发现,敲除 WAVE3 可以避免肿瘤细胞的转移^[2]。进一步研究表明:WAVE3 的表达与侵袭程度及肿瘤进展程度呈正相关,同时与肿瘤的临床病理学参数负相关^[50]。因此,我们可以说 WAVE3 的表达水平与乳腺癌的总生存率,复发后的存活率,以及该病的死亡率密切相关^[50]。这些结果也可以表明:WAVE3 可以看作是评判乳腺癌进展的一个生物学标志。

4.2 WAVE3 与前列腺癌

前列腺癌是世界上第 4 位常见的男性恶性肿瘤^[51]。Fernando 等^[52]发现,WAVE3 在不同种类的前列腺癌细胞中均有表达,并且相比于前列腺上皮细胞,WAVE3 在前列腺癌细胞中高表达。Gupta 等^[53]也得出了类似结论:WAVE3 的表达与晚期前列腺癌密切相关。Fernando 等^[52]的同组实验还发现,敲除了 WAVE3 的细胞在迁移和侵袭能力上都有所降低,但细胞的增殖速度及其基质膜的黏附性并没有受到影响,这也表明 WAVE3 对于细胞侵袭能力的影响是通过基因层面,而不是通过直接改变细胞数量而产生作用。以上研究说明 WAVE3 在前列腺癌的进展和转移中也可以作为一个重要的生物学标志。

4.3 WAVE3 与结直肠癌

在中国,结直肠癌是第 2 位高发的肿瘤,其中约半数的患者会发生转移,常见的转移为肝转移和肺转移。Zhang 等^[54]在临床研究发现,相比于正常组织,WAVE3 在结直肠癌组织中高表达。然而在临床统计中他们发现,与乳腺癌和前列腺癌等完全相反,WAVE3 在预后较好的结直肠癌患者中高表达,这些患者往往没有淋巴结的转移或者其他器官的远处转移,病理学分期也比较良好。而同组研究也显示,MMP-9 与结直肠癌的分化及转移相关,MMP-9 高表达往往预示着较差的预后。Zhang 等^[54]通过多变量的生存分析发现,MMP-9 阴性表达及 WAVE3 表达阳性的患者其预后最好,这表明 MMP-9 的表达与 MMP-9/WAVE3 的联合表达都是预测结直肠癌预后的独立因素。这些研究显示:MMP-9/WAVE3 的表达是判断结直肠癌术后预后水平的一个生物学指标。

5 展 望

近年来研究表明, WAVE3 调控肿瘤细胞的侵袭和转移是一个涉及多种蛋白及通路的复杂过程。目前与 WAVE3 相关的肿瘤研究种类还不够广泛, 其介导细胞转移机制的具体环节了解得还不透彻。这些问题的解决可以进一步推动 WAVE3 成为肿瘤诊断, 分级及预后判断的生物学指标, 并将其作为一个可能的治疗靶点, 减少肿瘤的转移, 一定程度上增加肿瘤患者的生存率。

参考文献:

- [1] Binks M, Jones GE, Brickell PM, et al. Intrinsic dendritic cell abnormalities in Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 28(10): 3259-3267.
- [2] Sossey-Alaoui K, Safina A, Li X, et al. Down-regulation of WAVE3, a metastasis promoter gene, inhibits invasion and metastasis of breast cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6): 2112-2121.
- [3] Sossey-Alaoui K, Head K, Nowak N, et al. Genomic organization and expression profile of the human and mouse WAVE gene family [J]. *Mamm Genome*, 2003, 14(5): 314-322.
- [4] Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Cell*, 1994, 78(4): 635-644.
- [5] Sossey-Alaoui K. Surfing the big WAVE: insights into the role of WAVE3 as a driving force in cancer progression and metastasis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, 24(4): 287-297.
- [6] Miki H, Takenawa T. WAVE2 serves a functional partner of IRSp53 by regulating its interaction with Rac [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2002, 293(1): 93-99.
- [7] Sossey-Alaoui K, Ranalli T A, Li X, et al. WAVE3 promotes cell motility and invasion through the regulation of MMP-1, MMP-3, and MMP-9 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 308(1): 135-145.
- [8] Eden S, Rohatgi R, Podtelejnikov AV, et al. Mechanism of regulation of WAVE1-induced actin nucleation by Rac1 and Nck [J]. *Nature*, 2002, 418(6899): 790-793.
- [9] Gautreau A, Hsin-yi HH, Li J, et al. Purification and architecture of the ubiquitous Wave complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4379-4383.
- [10] Innocenti M, Zucconi A, Disanza A, et al. Abi1 is essential for the formation and activation of a WAVE2 signalling complex [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4): 319-327.
- [11] Oda A, Miki H, Wada I, et al. WAVE/Scars in platelets [J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3141-3148.
- [12] Stovold CF, Millard TH, Machesky LM. Inclusion of Scar/WAVE3 in a similar complex to Scar/WAVE1 and 2 [J]. *BMC cell biology*, 2005, 6(1): 11.
- [13] Takenawa T, Miki H. WASP and WAVE family proteins: key molecules for rapid rearrangement of cortical actin filaments and cell movement [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(10): 1801-1809.
- [14] Takenawa T, Suetsugu S. The WASP-WAVE protein network: connecting the membrane to the cytoskeleton [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(1): 37-48.
- [15] Pollard TD, Borisy GG. Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments [J]. *Cell*, 2003, 112(4): 453-465.
- [16] Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein [J]. *Science*, 2002, 295(5561): 1852-1858.
- [17] Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(6): 670-684.
- [18] Sossey-Alaoui K, Li X, Ranalli T A, et al. WAVE3-mediated cell migration and lamellipodia formation are regulated downstream of phosphatidylinositol 3-kinase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(23): 21748-21755.
- [19] Teng Y, Ngoka L, Mei Y, et al. HSP90 and HSP70 proteins are essential for stabilization and activation of WASF3 metastasis-promoting protein [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 10051-10059.
- [20] Betsholtz C. Biology of platelet-derived growth factors in development [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2003, 69(4): 272-285.
- [21] Funa K, Uramoto H. Regulatory mechanisms for the expression and activity of platelet-derived growth factor receptor [J]. *Acta Biochim Pol*, 2003, 50(3): 647-658.
- [22] Oikawa T, Yamaguchi H, Itoh T, et al. PtdIns (3,4,5) P3 binding is necessary for WAVE2-induced formation of lamellipodia [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(5): 420-426.
- [23] Kawamura K, Takano K, Suetsugu S, et al. N-WASP and WAVE2 acting downstream of phosphatidylinositol 3-kinase are required for myogenic cell migration induced by hepatocyte growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54862-54871.
- [24] Suetsugu S, Yamazaki D, Kurisu S, et al. Differential roles of WAVE1 and WAVE2 in dorsal and peripheral ruffle formation for fibroblast cell migration [J]. *Dev Cell*, 2003, 5(4): 595-609.
- [25] Yan C, Martinez-Quiles N, Eden S, et al. WAVE2 deficiency reveals distinct roles in embryogenesis and Rac-mediated actin-based motility [J]. *EMBO J*, 2003, 22(14): 3602-3612.
- [26] Suetsugu S, Tezuka T, Morimura T, et al. Regulation of actin cytoskeleton by mDab1 through N-WASP and ubiq-

- uitation of mDab1[J]. *Biochem J*, 2004, 384(Pt 1): 1–8.
- [27] Sossey-Alaoui K, Li X, Cowell J K. c-Abl-mediated phosphorylation of WAVE3 is required for lamellipodia formation and cell migration [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(36): 26257–26265.
- [28] Leng Y, Zhang J, Badour K, et al. Abelson-interactor-1 promotes WAVE2 membrane translocation and Abelson-mediated tyrosine phosphorylation required for WAVE2 activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(4): 1098–1103.
- [29] Ghoshal P, Teng Y, Lesoon L A, et al. HIF1A induces expression of the WASF3 metastasis-associated gene under hypoxic conditions[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): E905–E915.
- [30] Semenza G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10): 721–732.
- [31] Carroll V A, Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α versus HIF-2 α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(12): 6264–6270.
- [32] Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2): 225–239.
- [33] Zhang Y, Guan XY, Dong B, et al. Expression of MMP-9 and WAVE3 in colorectal cancer and its relationship to clinicopathological features [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2035–2044.
- [34] Aradhya S, Nelson DL. NF- κ B signaling and human disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11(3): 300–306.
- [35] Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1): 7–11.
- [36] Baldwin AS. Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human disease[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1): 3–6.
- [37] Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- κ B [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(18): 2195–2224.
- [38] Teng Y, Liu M, Cowell J K. Functional interrelationship between the WASF3 and KISS1 metastasis-associated genes in breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2825–2835.
- [39] Cho SG, Li D, Stafford LJ, et al. KISS1 suppresses TNF α -induced breast cancer cell invasion via an inhibition of RhoA-Mediated NF- κ B activation [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(6): 1139–1149.
- [40] Sossey-Alaoui K, Bialkowska K, Plow EF. The miR200 family of microRNAs regulates WAVE3-dependent cancer cell invasion [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(48): 33019–33029.
- [41] Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 582–589.
- [42] Paterson EL, Kolesnikoff N, Gregory PA, et al. The microRNA-200 family regulates epithelial to mesenchymal transition[J]. *Sci World J*, 2008, 8: 901–904.
- [43] Park SM, Gaur AB, Lengyel E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(7): 894–907.
- [44] Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(5): 875–883.
- [45] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 593–601.
- [46] Teng Y, Mei Y, Hawthorn L, et al. WASF3 regulates miR-200 inactivation by ZEB1 through suppression of KISS1 leading to increased invasiveness in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2013 Jan 14. doi: 10.1038/onc.2012.565 [Epub ahead of print]
- [47] Sossey-Alaoui K, Downs-Kelly E, Das M, et al. WAVE3, an actin remodeling protein, is regulated by the metastasis suppressor microRNA, miR-31, during the invasion-metastasis cascade[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(6): 1331–1343.
- [48] Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1032–1046.
- [49] Valastyan S, Benaich N, Chang A, et al. Concomitant suppression of three target genes can explain the impact of a microRNA on metastasis [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(22): 2592–2597.
- [50] Kulkarni S, Augoff K, Rivera L, et al. Increased expression levels of WAVE3 are associated with the progression and metastasis of triple negative breast cancer [J]. *PloS One*, 2012, 7(8): e42895.
- [51] Tiwari RC, Ghosh K, Jemal A, et al. A new method of predicting US and state-level cancer mortality counts for the current calendar year [J]. *CA Cancer J Clin*, 2004, 54(1): 30–40.
- [52] Fernando HS, Sanders AJ, Kynaston HG, et al. WAVE3 is associated with invasiveness in prostate cancer cells[J]. *Urol Oncol*, 2010, 28(3): 320–327.
- [53] Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework[J]. *Cell*, 2006, 127(4): 679–695.
- [54] Zhang Y, Guan XY, Dong B, et al. Expression of MMP-9 and WAVE3 in colorectal cancer and its relationship to clinicopathological features [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2035–2044.