

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.006

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0032-06

临床研究 · 论著

## Vav3 在小细胞肺癌组织中的表达及对细胞迁移和侵袭能力的影响

李大刚<sup>1</sup>, 李辉宗<sup>2</sup>, 康乐<sup>1</sup>

(1. 山东省临沂市人民医院东医疗区 呼吸内科, 山东 临沂 276000;

2. 山东省蒙阴县中医院 内三科, 山东 蒙阴 276200)

**摘要:** **目的** 探讨 Vav3 在小细胞肺癌 (SCLC) 组织中的表达及对细胞迁移和侵袭能力的影响。**方法** 选取 SCLC 患者 87 例及同期因肺外伤行手术治疗的正常肺组织 50 例作为对照组, 免疫组织化学 (免疫组化) 检测 SCLC 和对照组组织中 Vav3 蛋白的表达, 培养人小细胞肺癌 H446 细胞并分为 siRNA-Vav3 组、siRNA-对照序列组和空白组, 实时荧光定量 PCR 技术检测各组细胞中 Vav3 基因表达, 划痕实验检测各组细胞迁移能力, Transwell 法检测各组细胞迁移和侵袭能力。**结果** SCLC 组织中 Vav3 蛋白阳性表达率为 81.6%, 高于对照组的 14.0% ( $\chi^2=17.739, P=0.000$ ); SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与临床分期、远处转移和生存状态有关 ( $P=0.024, 0.016$  和  $0.014$ ); Vav3 蛋白阳性表达组患者平均生存时间 23.14 个月, 而阴性表达组则为 44.89 个月, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.280, P=0.012$ ); siRNA-Vav3 组细胞中 Vav3 mRNA 相对表达量低于 siRNA-对照序列组和空白组 ( $P=0.000$ ); siRNA-Vav3 组细胞 24 h 后划痕愈合率低于 siRNA-对照序列组和空白组, siRNA-Vav3 组迁移细胞数低于 siRNA-对照序列组和空白组 ( $P=0.000$ ); siRNA-Vav3 组侵袭细胞数低于 siRNA-对照序列组和空白组 ( $P=0.000$ )。**结论** Vav3 蛋白在 SCLC 组织中呈高表达, 且与患者预后相关, 特异性沉默 SCLC 细胞中 Vav3 基因可抑制细胞迁移和侵袭能力。

**关键词:** Vav3; 小细胞肺癌; 表达; 细胞迁移; 细胞侵袭

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Effect of Vav3 on cell migration and invasion in small cell lung cancer

Da-gang Li<sup>1</sup>, Hui-zong Li<sup>2</sup>, Le Kang<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory, East Medical District of People's Hospital of Linyi City, Linyi, Shandong 276000, China; 2. Department of the Third Internal Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Mengyin County, Linyi, Shandong 276200, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of Vav3 in small cell lung cancer (SCLC) and its effect on cell migration and invasion. **Methods** Totally 87 cases of SCLC and 50 cases of normal lung tissues were involved. Expressions of Vav3 proteins in lung tissue were measured by immunohistochemistry. Human small cell lung cancer cell line H446 were divided into siRNA-Vav3 group, siRNA-vehicle group and blank group. Real-time fluorescence quantitative PCR was utilized to detect Vav3 gene expression. Cellular migration and invasion capability were determined by scratching assay and Transwell assay, respectively. **Results** Positive rate of Vav3 protein in SCLC tissues was increased significantly compared with control group (81.6% vs 14.0%,  $\chi^2 = 17.739, P = 0.000$ ). Expression of Vav3 was positively correlated with clinical stage, distant metastasis and survival rate ( $P = 0.024, 0.016, \text{ and } 0.014$ ,

收稿日期: 2017-11-21

respectively). Average survival time (month) in Vav3 positively expressed group was shortened dramatically when compared with that in Vav3 negatively expressed group (23.14 vs 44.89,  $\chi^2 = 6.280$ ,  $P = 0.012$ ). PCR results suggested that siRNA-Vav3 knocked down Vav3 expression compared with siRNA-vehicle group and blank group ( $P = 0.000$ ). Cells in siRNA-Vav3 group experienced obviously decreased healing rate and migration capability compared with siRNA-control sequence group and blank group ( $P = 0.000$ ). **Conclusion** Silencing of Vav3 inhibits cell migration and invasion ability and is potentially a prognostic biomarker for SCLC.

**Keywords:** Vav3; small cell lung cancer; expression; cell migration; cell invasion

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 作为肺癌常见类型之一, 约占原发性肺癌的 20% 左右<sup>[1]</sup>, 由于该肿瘤侵袭力强、生长迅速且易早期转移, 多数患者临床确诊时已处于中晚期, 尽管该肿瘤细胞对放疗敏感, 但治愈率较低, 多数患者治疗后仍会复发或转移, 预后较差, 5 年生存率低于 10%<sup>[2]</sup>。因此, 积极探讨影响 SCLC 高侵袭、转移的相关机制对改善患者预后具有重要意义。Vav3 作为原癌基因 Vav 家族重要成员, 在多种恶性肿瘤组织中呈高表达<sup>[3]</sup>, 与肿瘤发生、转移过程密切相关, 在肿瘤细胞黏附、凋亡、迁移、侵袭中发挥关键性作用<sup>[4]</sup>。本研究通过检测 SCLC 组织中 Vav3 表达, 探讨其与患者临床病理特征之间的关系及对预后的影响, 并利用小分子 RNA 干扰 (small RNA interference, siRNA) 技术抑制人小细胞肺癌 H446 细胞株, 观察其对细胞迁移和侵袭能力的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般研究

**1.1.1 临床资料** 选取 2012 年 2 月 -2016 年 3 月在临沂市人民医院东医疗区治疗且临床资料完整的 SCLC 患者 87 例, 均经支气管镜、穿刺或手术获取病理标本并明确诊断为单纯性 SCLC, 术前均未接受放疗。其中, 男性 46 例, 女性 41 例; 年龄 33 ~ 79 岁, 平均 (59.2 ± 12.4) 岁; 临床分期: 局限期 43 例, 广泛期 44 例; 61 例具有吸烟史, 40 例发生远处转移。所有患者出院后均进行随访, 方式包括门诊和电话, 随访截止 2017 年 3 月 31 日, 未出现失访病例, 存活 36 例, 死亡 51 例。另留取同期因肺外伤行手术治疗的正常肺组织 50 例作为对照组, 均排除恶性肿瘤患者。其中, 男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 31 ~ 78 岁, 平均 (60.1 ± 12.9) 岁。本研究通过医院伦理委员会批准。

**1.1.2 主要试剂和设备** 免疫组织化学 (简称免疫组化) 试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司, 兔

抗人 Vav3 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司, 人小细胞肺癌 H446 细胞株购自美国 ATCC 公司, DMEM 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司, Vav3、内参引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司设计合成, siRNA-Vav3、siRNA- 对照序列由上海吉玛制药技术有限公司设计合成, Lipofectamine™ 2000 转染试剂、Trizol 总 RNA 提取试剂盒购自美国 Invitrogen 公司, 逆转录、PCR 试剂盒购自宝生物工程 (大连) 有限公司, Transwell 小室购自美国 Costar 公司, 实时荧光定量 PCR 仪 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 购自美国 ABI 公司, 恒温培养箱购自常州迈科诺仪器有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 组织中 Vav3 蛋白表达的检测** 取 SCLC 和对照组组织, 甲醛固定、石蜡包埋、切片, 厚度约 4  $\mu\text{m}$ , 用二甲苯脱蜡, 经梯度酒精脱水, 用 3% 过氧化氢  $\text{H}_2\text{O}_2$  浸泡 10 min 以消除内源过氧化物酶影响, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 冲洗 3 次, 置于枸橼酸 (pH 6.0) 液中煮沸 15 min, 用 1% 血清工作液封闭, 室温孵育 25 min。加入一抗兔抗人 Vav3 多克隆抗体 (稀释比例 1 : 500), 4℃ 过夜孵育, PBS 冲洗 3 次, 加入二抗, 室温下静置 120 min, 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色, 苏木素复染, 脱水透明后封片, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定: 以细胞质中出现淡黄色或黄褐色颗粒状或斑块状染色作为阳性, 采用半定量法积分法进行结果判定<sup>[5]</sup>: ①染色强度: 0 分: 无染色; 1 分: 淡黄色; 2 分: 棕黄色; 3 分: 棕褐色; ②阳性细胞比例: 0 分: 无着色细胞; 1 分: 阳性细胞比例  $\leq 10\%$ ; 2 分:  $10\% <$  阳性细胞比例  $< 25\%$ ; 3 分: 阳性细胞比例  $25\% \sim 50\%$ ; 4 分: 阳性细胞比例  $\geq 50\%$ ; ③将染色强度评分和阳性细胞比例评分之和作为最终结果, 阴性:  $\leq 2$  分, 阳性:  $> 2$  分。所有结果判定均采用盲法由 2 位病理科主治医师单独完成, 出现结果不一致时由病理科主任医师作出最终判定。

**1.2.2 细胞培养及分组处理** 取人小细胞肺癌 H446

细胞株,置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,在含 5% 二氧化碳 CO<sub>2</sub> 的 37℃ 恒温培养箱中培养<sup>[6]</sup>。消化后,传代培养,取对数生长期细胞完成实验。对细胞进行转染并分组。① siRNA-Vav3 组,转染 Vav3 干扰序列:正向 5'-GGAAGGGTTCAGAACCTTA-3',反向 5'-GAAGATCTCTATGACTGTG-3';② siRNA-对照序列组,转染对照序列:正向 5'-UUCUCCGAACGUGUCA CGUTT-3',反向 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3';③ 空白组,不作任何处理。转染后培养 48 h 完成后续实验。

**1.2.3 qRT-PCR 检测各组细胞中 Vav3 基因表达** 取各组转染后培养 48 h 细胞,加入细胞裂解液,用 Trizol 总 RNA 提取试剂盒获得总 RNA,用紫外分光光度计检测总 RNA 纯度,以 A260/A280 在 1.80 ~ 2.30 为合格。逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA<sup>[7]</sup>,以 cDNA 作为模板进行 PCR。引物序列:VAV3 正向 5'-TGAAGGCAGAGGAAGCACAT-3',反向 5'-GCATAG GAACCACAAGCAAGT-3'; $\beta$ -Actin 正向 5'-GTCATTC CAAATATGAGATGCGT-3',反向 5'-GCATTACATAAT TTACACGAAAGCA-3'<sup>[7]</sup>。PCR 反应条件:95℃ 预变性 1 min,94℃ 变性 30 s,58℃ 退火 30 s,74℃ 延伸 30 s,连续循环 38 次。每个样品均设 3 个平行反应复孔。用 2<sup>- $\Delta\Delta$</sup>  法计算各组细胞中 Vav3 基因相对表达量。

**1.2.4 划痕实验检测各组细胞迁移能力** 取各组转染后培养 48 h 细胞,按 2 × 10<sup>5</sup> 个/ml 接种于 6 孔板,待细胞融合度达 90% 以上时,用 200  $\mu$ l 枪头于垂直于孔板划直线,且宽度相同,将散落细胞用 PBS 液去除,分别于 0 和 24 h 时观察细胞迁移情况并拍照,用 Image J 图像分析软件分析划痕愈合率 = (1 ~ 24 h 时划痕面积 / 0 h 时划痕面积) × 100%。

**1.2.5 Transwell 法检测各组细胞迁移和侵袭能力** ① 迁移能力检测:取各组转染后培养 48 h 细胞,胰酶消化后,接种于 6 孔板,调整细胞密度为 2 × 10<sup>6</sup> 个/ml,取 200  $\mu$ l 加入到 Transwell 小室上室,将 600  $\mu$ l 含 20% 胎牛血清的培养液加入小室下室,培养 12 h,多聚甲醛固定 15 min,结晶紫染色 15 min,将散落细胞用棉签轻轻去除,PBS 冲洗后,显微镜观察,随机取 5 个视野计数穿膜细胞数。② 侵袭能力检测:将 50  $\mu$ g Matrigel 胶平铺于 Transwell 小室上室,风干后以备检。其余步骤同迁移能力检测<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素

方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SCLC 和对照组组织中 Vav3 蛋白表达比较

SCLC 组织中 Vav3 蛋白阳性表达率为 81.6% (71/87),对照组为 14.0% (8/50),两组比较,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.739$ ,  $P = 0.000$ ),SCLC 组织中 Vav3 蛋白阳性表达率高于对照组。见图 1。

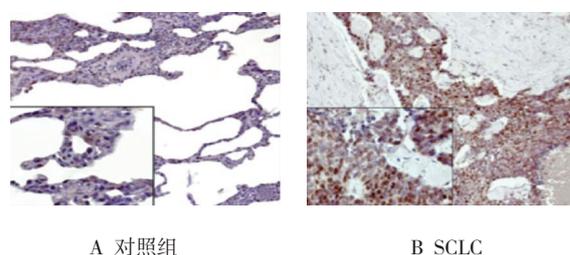


图 1 两组组织中 Vav3 蛋白表达 (免疫组化 × 200 或 400)

### 2.2 SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与临床病理特征之间的关系

SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与性别、年龄、肿瘤位置及吸烟无关 ( $P > 0.05$ ),而与临床分期、远处转移和生存状态有关 ( $P = 0.024$ 、0.016 和 0.014)。见表 1。

### 2.3 SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达对预后的影响

Vav3 蛋白阳性表达组患者平均生存时间 23.14 个月,总生存率为 35.21%;而 Vav3 蛋白阴性表达组则为 44.89 个月,总生存率为 68.75%。Vav3 蛋白阳性表达组与阴性表达组比较,经 Log-rank  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.280$ ,  $P = 0.012$ ),Vav3 蛋白阳性表达组患者平均生存时间低于 Vav3 蛋白阴性表达组。见图 2。

### 2.4 各组细胞中 Vav3 基因表达比较

siRNA-Vav3 组、siRNA-对照序列组和空白组细胞中 Vav3 mRNA 相对表达量分别为 (1.17  $\pm$  0.23)、(2.19  $\pm$  0.14) 和 (2.25  $\pm$  0.16),经方差分析,差异有统计学意义 ( $F = 68.751$ ,  $P = 0.000$ ),siRNA-Vav3 组细胞中 Vav3 mRNA 相对表达量低于 siRNA-对照序列组和空白组,见图 3。

表 1 SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与临床病理特征之间的关系 例 (%)

指标	例数	Vav3 蛋白		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
<b>性别</b>					
男性	46	38 (82.6)	8 (17.4)	0.065	0.799
女性	41	33 (80.5)	8 (19.5)		
<b>年龄</b>					
≥ 60 岁	38	32 (84.2)	6 (15.8)	0.304	0.581
<60 岁	49	39 (79.6)	10 (20.4)		
<b>肿瘤位置</b>					
左侧	48	41 (85.4)	7 (14.6)	1.034	0.309
右侧	39	30 (76.9)	9 (23.1)		
<b>临床分期</b>					
局限期	43	31 (72.1)	12 (27.9)	5.130	0.024
广泛期	44	40 (90.9)	4 (9.1)		
<b>吸烟</b>					
是	61	50 (82.0)	11 (18.0)	0.017	0.895
否	26	21 (80.8)	5 (19.2)		
<b>远处转移</b>					
是	40	37 (92.5)	3 (7.5)	5.851	0.016
否	47	34 (72.3)	13 (27.7)		
<b>生存状态</b>					
存活	36	25 (69.4)	11 (30.6)	6.055	0.014
死亡	51	46 (90.2)	5 (9.8)		

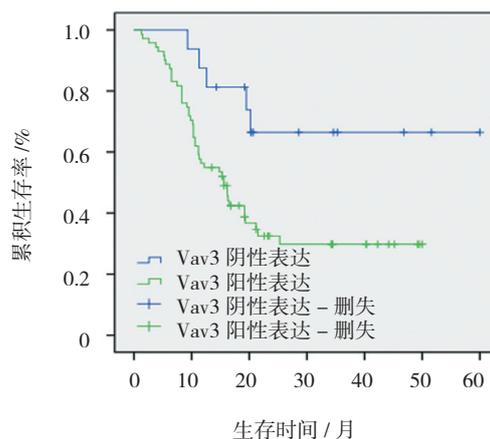


图 2 SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达对患者预后的影响

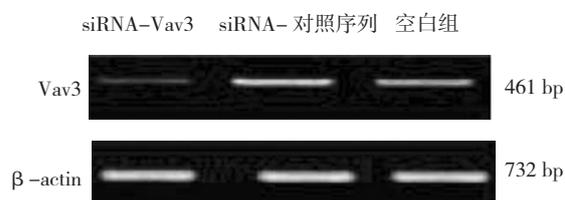


图 3 各组细胞中 Vav3 基因表达

### 2.5 各组细胞迁移能力比较

划痕实验结果显示, siRNA-Vav3 组、siRNA-对照序列组和空白组细胞 24 h 后划痕愈合率分别为  $(12.80 \pm 1.54)\%$ 、 $(29.19 \pm 3.23)\%$  和  $(27.74 \pm 1.50)\%$ , 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=98.539$ ,  $P=0.000$ ), siRNA-Vav3 组细胞 24 h 后划痕愈合率低于 siRNA-对照序列组和空白组, 见图 4。Transwell 实验结果显示, siRNA-Vav3 组、siRNA-对照序列组和空白组迁移细胞数分别为  $(87.01 \pm 7.68)$ 、 $(108.54 \pm$

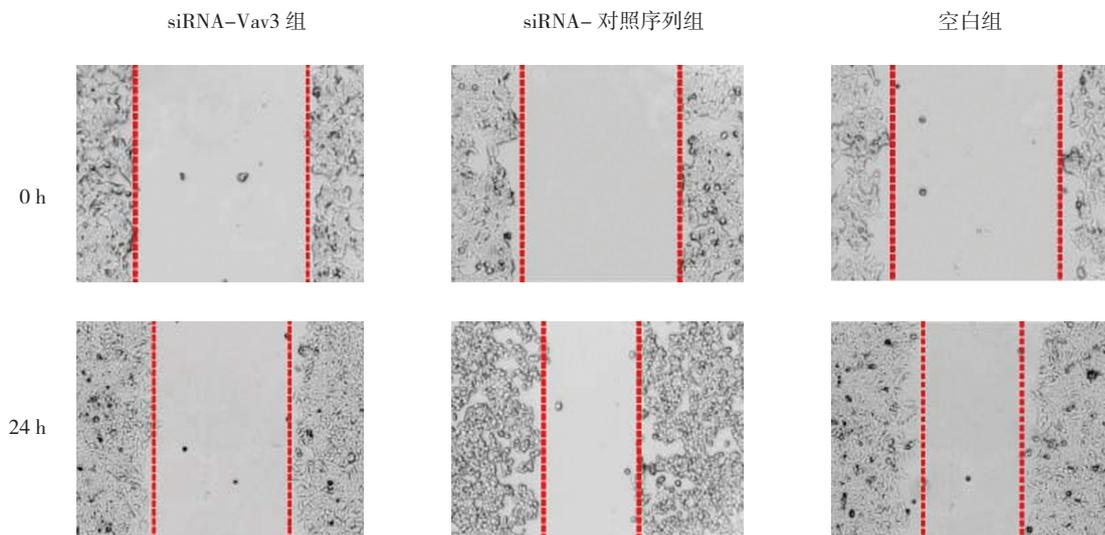


图 4 划痕实验检测各组细胞愈合能力

6.47) 和  $(111.13 \pm 11.71)$  个, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=13.261, P=0.000$ ), siRNA-Vav3 组迁移细胞数低于 siRNA- 对照序列组和空白组, 见图 5。

## 2.6 各组细胞侵袭能力比较

Transwell 实验结果显示, siRNA-Vav3 组、siRNA-

对照序列组和空白组侵袭细胞数分别为  $(97.18 \pm 9.11)$ 、 $(125.52 \pm 9.66)$  和  $(130.00 \pm 9.98)$  个, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=20.664, P=0.000$ ), siRNA-Vav3 组侵袭细胞数低于 siRNA- 对照序列组和空白组, 见图 6。

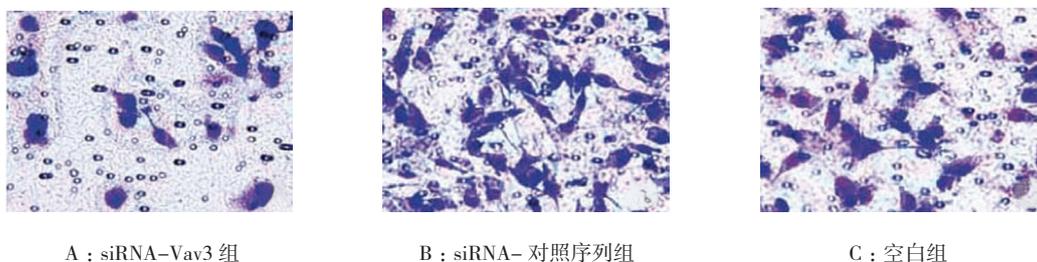


图 5 各组细胞迁移能力比较 (结晶紫  $\times 200$ )

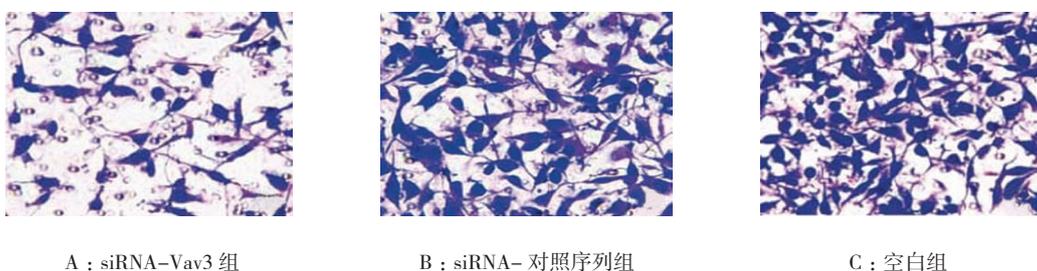


图 6 各组细胞侵袭能力比较 (结晶紫  $\times 200$ )

## 3 讨论

SCLC 作为肺癌常见类型, 近年来发病率不断升高, 临床上主要以全身化疗联合放疗、手术作为主要治疗方式, 但治疗效果有限<sup>[8]</sup>。虽然 SCLC 细胞对化疗敏感, 但极易产生多药耐药, 出现复发<sup>[9]</sup>。有研究指出<sup>[10]</sup>, SCLC 细胞高侵袭、转移能力是影响患者治疗效果及预后的主要因素。因此, 积极探讨影响 SCLC 高侵袭、高转移能力的相关机制, 对改善患者预后具有重要意义。Vav3 是癌基因家族重要成员, 可通过促进三磷酸鸟苷 (GTP) 酶活化而参与信号转导, 在基因转录及细胞转化中发挥作用<sup>[11]</sup>, 同时亦可通过影响 Rho 家族分子间相互作用而对细胞极性、黏附能力等产生影响<sup>[12]</sup>。现已证明, Vav3 在多种恶性肿瘤组织中呈高表达<sup>[13]</sup>, 在调控肿瘤发生、转移、侵袭等过程中发挥重要关键性作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, Vav3 蛋白在 SCLC 组织中阳性表达率高于对照组, 说明 Vav3 蛋白在 SCLC 组织中呈高表达, 提示 Vav3 蛋白可能参与 SCLC 发生过程。进一步分析与临床病理特征之间的关系, 结果显示, SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与临床分期、远处转移和生存状态有关 ( $P < 0.05$ ),

广泛期、发生远处转移和死亡患者组织中 Vav3 蛋白表达量增加, 提示 Vav3 蛋白可能参与 SCLC 侵袭转移过程, 且与患者预后有关。Kaplan-Meier 生存分析显示, SCLC 组织中 Vav3 蛋白阳性表达组患者总生存率低于 Vav3 蛋白阴性表达组, 进一步表明 SCLC 组织中 Vav3 蛋白表达与患者预后密切相关。

为进一步探讨 Vav3 在 SCLC 侵袭转移中的作用, 本研究利用 siRNA 技术特异性沉默 H446 细胞中 Vav3 基因, 结果显示, siRNA-Vav3 组细胞中 Vav3 mRNA 相对表达量低于 siRNA- 对照序列组和空白组, 说明 H446 细胞中 Vav3 基因被成功抑制。研究表明<sup>[15]</sup>, Vav3 及其反向信号分子可通过参与调控体内多条信号转导, 而在肿瘤细胞黏附、侵袭、转移中发挥重要作用。本研究划痕实验和 Transwell 实验结果均显示, siRNA-Vav3 组划痕愈合率和迁移细胞数均低于 siRNA- 对照序列组和空白组, 说明特异性沉默 H446 细胞中 Vav3 基因可有效抑制细胞迁移能力, 同时, 本研究结果显示, siRNA-Vav3 组侵袭细胞数低于 siRNA- 对照序列组和空白组, 说明特异性沉默 H446 细胞中 Vav3 基因可有效抑制细胞侵袭能力, 本结果

表明, Vav3 基因在小细胞肺癌 H446 细胞迁移、侵袭过程中发挥重要作用。

综上所述, Vav3 蛋白在 SCLC 组织中呈高表达, 且与患者预后密切相关, 特异性沉默 SCLC 细胞中 Vav3 基因可抑制细胞迁移和侵袭能力, 有望为 SCLC 综合防治提供新的靶点。

#### 参 考 文 献:

- [1] KALEMKERIAN G P, SCHNEIDER B J. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 143-156.
- [2] 魏巍, 赵晓亮, 苏延军, 等. WNT5A 与小细胞肺癌临床特征的相关性研究及其对细胞迁移作用的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 46-51.
- [3] BAR-SHAVIT R, MAOZ M, KANCHARLA A, et al. Protease-activated receptors (PARs) in cancer: Novel biased signaling and targets for therapy[J]. Methods Cell Biol, 2016, 132(11): 341-358.
- [4] 黄菊艳, 刘莉莉, 揭旭日. Vav3 信号分子与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. 右江医学, 2016, 44(1): 95-97.
- [5] 邓颖, 谢可, 胡洪林, 等. 蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子在小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 517-520.
- [6] 蒙荣钦, 王阳, 杜泽东, 等. Wip-1 基因在子宫内膜癌组织中的表达及其与细胞凋亡的关系研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(35): 4934-4937.
- [7] 孙志宏, 齐莹. RNAi 干扰 Twist 基因对喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞株增殖与侵袭力及 E-钙黏蛋白甲基化的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(6): 467-471.
- [8] 肖永鑫, 刘士远. 小细胞肺癌影像表现及治疗进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(2): 152-156.
- [9] TETSU O, HANGAUER M J, PHUCHAREON J, et al. Drug resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Chemotherapy, 2016, 61(5): 223-235.
- [10] PEI R, ZHANG L, XIE C, et al. Prognostic value of Ki-67 expression in patients with extensive-stage small cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2017, 13(14): 1247-1252.
- [11] CHANG K H, SANCHEZ-AGUILERA A, SHEN S, et al. Vav3 collaborates with p190-BCR-ABL in lymphoid progenitor leukemogenesis, proliferation, and survival[J]. Blood, 2012, 120(4): 800-811.
- [12] LIU J K, LUBELSKI D, SCHONBERG D L, et al. Phage display discovery of novel molecular targets in glioblastoma-initiating cells[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(8): 1325-1339.
- [13] TSUBOI M, TANIUCHI K, FURIHATA M, et al. Vav3 is linked to poor prognosis of pancreatic cancers and promotes the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells[J]. Pancreatology, 2016, 16(5): 905-916.
- [14] TAN B, LI Y, ZHAO Q, et al. Inhibition of gastric cancer cell growth and invasion through siRNA-mediated knockdown of guanine nucleotide exchange factor Vav3[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1481-1488.
- [15] MENACHO-MÁRQUEZ M, GARCÍA-ESCUADERO R, OJEDA V, et al. The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 favor skin tumor initiation and promotion by engaging extracellular signaling loops[J]. PLoS Biol, 2013, 11(7): e1001615.

(王荣兵 编辑)