

# Vav基因家族的分子调控机制及其与消化系恶性肿瘤的关系

李勇, 檀碧波

## 背景资料

胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌等消化系统恶性肿瘤均在发病率死亡率的前列。积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子有重要的意义。由于Vav基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能。

李勇, 檀碧波, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 河北省自然科学基金资助面上项目, No. H2016206173; 河北省科技支撑基金资助项目, No. 14277779D; 河北省卫生和计划生育委员会医学重点研究课题, Nos. 20150340, 20160176。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 檀碧波负责本文的文献收集与英文摘要撰写、论文及图片编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科。  
[liyong1958@hebmh.edu.cn](mailto:liyong1958@hebmh.edu.cn)  
电话: 0311-86095678

收稿日期: 2017-04-10  
修回日期: 2017-05-02  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

## Relationship between Vav family members and digestive system malignancies

Yong Li, Bi-Bo Tan

Yong Li, Bi-Bo Tan, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Provincial Natural Science Foundation of Hebei Province, No. H2016206173; Science and Technology Project of Hebei Province, No. 14277779D; Medical Project of Health Department of Hebei Province, No. 20150340 and No. 20160176.

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road,

Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. [liyong1958@hebmh.edu.cn](mailto:liyong1958@hebmh.edu.cn)

Received: 2017-04-10  
Revised: 2017-05-02  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

## Abstract

*Vav1*, *Vav2*, and *Vav3* genes are three members of the Vav family, which play important roles in physiological and pathological processes. In recent years, it has been reported that Vav family members are closely associated with malignant digestive system tumors. However, there are still some inconsistent results. Thus, it is valuable to investigate the molecular mechanisms of Vav family members in malignant digestive system tumors, which may be beneficial in understanding the pathogenesis of these malignancies and identifying new therapeutic targets. In this paper, we review the functions, regulatory mechanisms, and roles of Vav family members in digestive system malignancies, and discuss their potential application value.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vav family; Malignant digestive system tumors; Molecular mechanisms; Application

Li Y, Tan BB. Relationship between Vav family members and digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2102-2108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院内镜中心

## 摘要

*Vav*基因家族包括*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因,在生理及病理过程中都发挥着重要的调控作用。近年来发现*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤有较为密切的关系,已取得了一些研究成果。但迄今为止有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究还不全面,且有一些结果不一致。因此,总结*Vav*基因家族成员的调控机制并分析其在消化系统恶性肿瘤中发挥的作用有可能对阐明发病机制、提出新的治疗靶点有益。故本文对*Vav*基因家族的分子功能、调控机制及在消化系统恶性肿瘤中的作用进行了综述及总结,并对该基因家族的潜在价值进行了预测。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *Vav*基因家族; 消化系统恶性肿瘤; 分子调控机制; 应用

**核心提要:** *Vav*基因家族的成员通过其广泛的基因调控功能参与了消化系统恶性肿瘤的生物学活动,与肿瘤进展相关,深入研究其作用机制可能对消化系统恶性肿瘤的综合诊治有益。

李勇, 檀碧波. *Vav*基因家族的分子调控机制及其与消化系统恶性肿瘤的关系. 世界华人消化杂志. 2017; 25(23): 2102-2108  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 0 引言

消化系统恶性肿瘤在我国发病率、死亡率均居于恶性肿瘤前列。其中胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌均在发病率死亡率的前十位之内<sup>[1-3]</sup>。因此,积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子对于筛选肿瘤标志物、鉴定潜在的治疗靶标有重要的意义。这一领域是近年来研究的热点,已有多种基因、RNA、蛋白等分子被证实参与了消化系统恶性肿瘤的发生及进展<sup>[4-6]</sup>。*Vav*基因家族成员也被证实包括消化系统恶性肿瘤在内的多种疾病中发挥了重要作用<sup>[7-9]</sup>。由于*Vav*基因家族成员参与多条信号通路,具有较为广泛的调控功能,因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注。但相关研究开展时间较短,且以基础研究为主,因而得到的结果较为分散,尚未形成完整的研究体系。本文对目前本领域所

取得的成果进行了总结综述,进而对*Vav*基因家族研究的前景及价值进行了预测。

## 1 *Vav*基因家族的分子结构及功能概述

*Vav*基因家族是受酪氨酸激酶调控的一组基因,其主要功能是作为鸟嘌呤核苷酸交换因子在细胞调控中发挥作用<sup>[10-12]</sup>。*Vav*基因家族包括3个成员,即*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因<sup>[13-15]</sup>。其中*Vav1*基因位于人染色体19p13.3,全长84.7 kb,包括27个外显子,编码的蛋白包括790个氨基酸,能够调整细胞骨架,调控T、B淋巴细胞的功能<sup>[16,17]</sup>。*Vav2*基因位于人染色体9q34.2,全长230.5 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由878个氨基酸构成,*Vav2*基因可在大多组织中检测到,发挥着多种转录功能<sup>[18,19]</sup>。*Vav3*基因位于人染色体1p13.3,全长393.8 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由875个氨基酸组成,可与Rho蛋白家族的成员Rho A、Rac1结合而发挥作用<sup>[20,21]</sup>。*Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域简图如图1。*Vav*家族的蛋白功能主要是与小G蛋白超家族的亚家族Rho家族的成员结合,可参与细胞的骨架构建及黏着斑复合体组装、促进细胞的伪足及皱褶的形成等作用,在细胞内信号转导过程中能发挥分子开关作用,调控信号转导通路的活性,从而发挥其作用<sup>[22]</sup>。*Vav*家族成员的主要调节功能如图2。

## 2 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系

**2.1 *Vav*基因家族成员与口腔癌的关系** 口腔为消化道的起始部分,该部位发生的恶性肿瘤多为鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。有关*Vav*基因与口腔癌的研究较为少见。Trenkle等<sup>[23]</sup>研究发现*Vav3*的同源异构体(isoform)*Vav3.1*在OSCC组织中表达降低,作者认为*Vav3.1*能够通过直接或间接竞争性调节*Vav3*的表达而在OSCC的转移进展中发挥了作用。但有关*Vav*基因在口腔癌细胞中的调控机制目前还不明确,需要深入研究。

**2.2 *Vav*基因家族成员与食管癌的关系** 食管癌的发生率和死亡率均居于我国恶性肿瘤的前列<sup>[24,25]</sup>,探讨食管癌的发病机制有明显的临床意义,因此食管癌的相关基因研究为肿瘤研究的热点之一。但有关*Vav*基因家族与食管癌关系的报道罕见。张强<sup>[26]</sup>研究发现木犀草素作用于食管癌细胞株后可以诱导细胞周期停滞、促进凋亡,细胞的*Vav3*表达下降,提示*Vav3*可

## ■ 研究前沿

探讨*Vav*家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系对于阐明肿瘤发病机制、确定标志物及新的治疗靶基因有重要价值。

### ■ 相关报道

报道显示 *Vav* 基因家族成员在消化系统恶性肿瘤中发挥了重要作用。由于 *Vav* 基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能, 因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注并取得了许多研究成果。

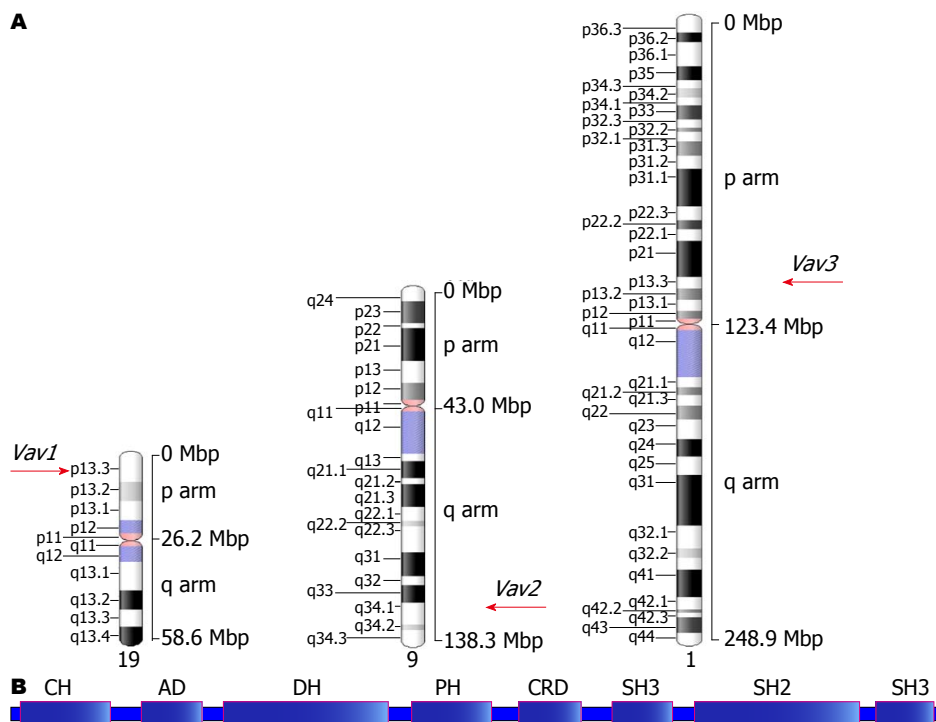


图1 *Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域。A: *Vav*家族成员在染色体的基因定位; B: *Vav*蛋白的结构域简图。

能与食管癌细胞的增殖及凋亡有关。但迄今还没有关于食管癌中 *Vav* 基因家族作用的直接证据, 相关研究还有待深入。

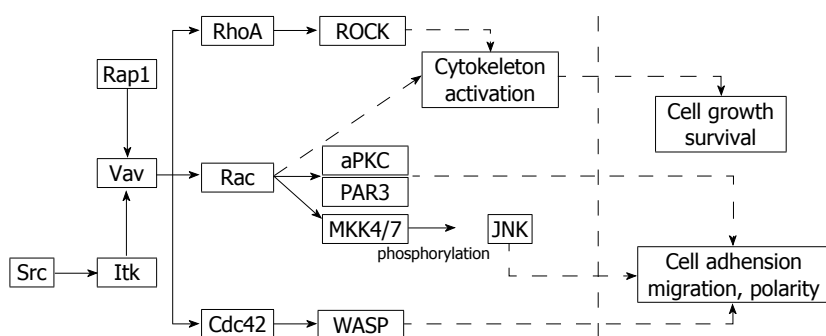
**2.3 *Vav*基因家族成员与胃癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族中的 *Vav1*、*Vav3* 与胃癌的关系研究报道较多, 研究大多证实 *Vav* 基因在胃癌的发生、进展过程中都发挥了重要的作用, 可能作为胃癌标志物或治疗的靶点对胃癌的综合诊治作出贡献。

**2.3.1 *Vav1*与胃癌的关系:** Shin等<sup>[27]</sup>研究发现合并活动性幽门螺杆菌胃癌患者的 *Vav1* 甲基化水平升高, 提示 *Vav1* 与胃癌发病有关。张明明等<sup>[28]</sup>研究发现 *Vav1* 在胃癌患者外周血中表达水平增高, 且证实 *Vav1* 基因E59K位点多态性与胃癌有关。这些研究提示 *Vav1* 基因可能是导致胃癌发病的重要因素, 且有可能作为新的胃癌分子标志物。本课题组研究<sup>[29]</sup>发现, *Vav1* 蛋白可能促进了胃癌的侵袭转移, 胃癌组织中 *Vav1* 蛋白高表达是患者预后差的标志, *Vav1* 蛋白参与胃癌侵袭转移可能是通过调控基质金属蛋白酶-基质金属蛋白酶抑制剂系统而实现的。赵志华等<sup>[30]</sup>的研究也得到了与我们相似的结果。这些研究都证实 *Vav1* 基因与胃癌有关, 但研究比较分散, 所得到的结论是否有临床应用价值还有待深入分析。

**2.3.2 *Vav3*与胃癌的关系:** *Vav3* 基因与胃癌的关系在目前有较多研究报道。Li等<sup>[31]</sup>研究发现, 胃癌患者血清中 *Vav3* 的甲基化率为54.2%, 作者认为检测血清中的 *Vav3* 甲基化情况对诊断胃癌有帮助。Lin等<sup>[32]</sup>的队列研究证实, *Vav3* 蛋白在胃癌组织中表达增高, 是肿瘤侵袭转移及预后不良的标志; 研究还发现, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 表达后细胞的增殖能力减弱, 说明 *Vav3* 是导致胃癌进展的重要因素。关于 *Vav3* 基因在胃癌细胞中的调控机制, 本课题组进行了比较深入的研究。本课题组研究<sup>[33]</sup>发现, 胃癌组织中 *Vav3* 的表达增高, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 基因表达可以通过调控 *PCNA*、*cyclin E1*、*MMP*、*MMP-7*、*P21*、*P27*、*TIMP-1*、*TIMP-2* 等基因而使胃癌细胞的增殖和侵袭迁移能力减弱。本课题组还发现<sup>[34]</sup>, 抑制胃癌耐药细胞的 *Vav3* 表达可以逆转细胞对化疗药物的耐药性, 其机制与 *Vav3* 基因通过调控 *JNK* 信号通路影响 *MDR1/P-gp*、*GST-π*、*Bcl-2* 等耐药基因表达有关。这些结果提示 *Vav3* 的异常表达(甲基化、表达增加等)在胃癌进展中发挥了重要作用, 深入研究可能确定新的胃癌治疗靶基因。

**2.4 *Vav*基因家族成员与结直肠癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌的关系已有



图2 *Vav*家族成员的主要调控功能。

## ■ 创新亮点

本文根据各学者的研究结果初步总结了 *Vav* 基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现 *Vav* 家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用。

一些报道, 大多认为 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌有关, 但整体研究还不完整, 有待系统化及深入化。

**2.4.1 *Vav1* 与结直肠癌的关系:** 张明明等<sup>[35]</sup>应用免疫组织化学技术检测结直肠癌组织中的 *Vav1* 表达, 结果发现肿瘤组织中的 *Vav1* 蛋白存在高表达, 作者推断 *Vav1* 可能通过调控肿瘤细胞的增殖相关基因促进了肿瘤的进展。Huang 等<sup>[36]</sup>研究发现, *Vav1* 基因与结直肠癌的预后有关, 并可作为结直肠癌放疗预测的标志物。这些研究结果提示 *Vav1* 基因在结直肠癌中具有原癌基因的特征, 在促进结直肠癌的进展中可能发挥了作用。但 Zenker 等<sup>[37]</sup>的动物实验结果显示, *Vav1* 表达的缺失并不能阻断肿瘤的发生。因此, 有关 *Vav1* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.2 *Vav2* 与结直肠癌的关系:** 目前还未见有关 *Vav2* 在结直肠癌组织中表达的相关报道。Doleman 等<sup>[38]</sup>进行的体外研究发现, 应用鱼油的重要成分二十碳五烯酸作用于结肠癌细胞株 HT-29 后细胞中的 *Vav2* 基因发生明显变化, 这为 *Vav2* 用于结直肠癌的治疗提供了一些线索。但目前研究过少, *Vav2* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.3 *Vav3* 与结直肠癌的关系:** Uen 等<sup>[39]</sup>研究发现, *Vav3* 表达是结直肠癌预后的独立危险因素, 这一结论与 Vuong 等<sup>[40]</sup>的研究结果符合。这些都提示 *Vav3* 在结直肠癌的进展转移过程中发挥了重要作用, 深入研究 *Vav3* 的作用机制对深入阐明结直肠癌的发病机制有帮助。

**2.5 *Vav* 基因家族成员与肝癌的关系** 关于 *Vav* 基因与肝癌的关系迄今未见直接的研究结果。Wang 等<sup>[41]</sup>研究发现, miR-195 可以通过抑制肝癌细胞中的 *Vav2* 表达而抑制肝癌的血管生成及转移。这一结果间接证实 *Vav2* 有促进肝癌进

展的作用。但这种间接的、非系统研究的结果还不能证实 *Vav2* 与肝癌的关系, 具体情况还有待深入研究。Qi 等<sup>[42]</sup>应用蛋白质组学技术检测了三萜黄芩甲苷(triterpenoid astragaloside, IV)作用后肝癌细胞株 HepG2 蛋白质的变化, 结果发现 IV 可以抑制 HepG2 细胞的生长, 细胞中 *Vav3* 表达受到抑制, 提示 *Vav* 蛋白可能参与了肝癌细胞的生长。但这些研究尚待进一步深入, 以阐明 *Vav* 基因与肝癌的关系。

**2.6 *Vav* 基因家族成员与胰腺癌的关系** 关于 *Vav* 基因与胰腺癌关系的研究开展的时间较长, 取得的结果也较多, 对于 *Vav* 基因在胰腺癌中的价值已有了一定的研究基础。

**2.6.1 *Vav1* 与胰腺癌的关系:** Lazer 等<sup>[43]</sup>认为在胰腺癌等肿瘤的治疗中, *Vav1* 是有潜在治疗价值的靶基因。Fernandez-Zapico 等<sup>[44]</sup>在 2005 年的研究中就发现 *Vav1* 表达阳性的胰腺癌患者预后较差。作者进一步通过细胞实验及体内研究证实 *Vav1* 具有调控胰腺癌细胞增殖、凋亡的作用, 对 *Vav1* 与胰腺癌的关系进行了较为深入的阐述。Yeh 等<sup>[45]</sup>也认为 *Vav1* 可能为胰腺癌治疗的靶基因。Razidlo 等<sup>[46]</sup>的研究发现 *Vav1* 与胰腺癌对化疗药物的耐药有关, 硫唑嘌呤可以通过抑制 *Vav1* 表达而抑制 *Vav1* 阳性胰腺癌的肿瘤生长, 提示此类药物用于 *Vav1* 阳性胰腺癌的治疗可能取得更好的效果。这些研究都证实 *Vav1* 与胰腺癌关系密切, 将基础研究结果转化应用于胰腺癌临床治疗可能对改善胰腺癌综合诊治水平有益。

**2.6.2 *Vav2* 与胰腺癌的关系:** 关于 *Vav2* 与胰腺癌关系尚无直接关系的报道。有研究发现 *Vav2* 可以激活胰腺细胞中 Rac1 的表达<sup>[47]</sup>, 而 Rac1 则对胰腺癌的进展有促进作用<sup>[48]</sup>。综合上述研究结果, 可以推测 *Vav2* 在胰腺癌中可能发挥了作用, 但 *Vav2* 与胰腺癌的确切关系及分子机制还

### 应用要点

从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

有待深入研究。

2.6.3 *Vav3*与胰腺癌的关系: 关于*Vav3*与胰腺癌关系报道较少。Tsuboi等<sup>[49]</sup>的报道显示*Vav3*能促进胰腺癌的侵袭, *Vav3*阳性表达是预后差的标志。Ouyang等<sup>[50]</sup>应用转录组测序技术确定胰腺癌相关基因, 发现*Vav3*与胰腺癌关系密切。有关*Vav3*与胰腺癌的研究目前较为零散, 因而还没有统一认识, 有待深入研究。

## 3 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤研究中存在的问题及展望

虽然*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究已开展10余年且取得了可观的成果, 但本领域的研究仍然处于初始阶段。目前仍存在许多问题, 需要继续深入。主要的问题存在于下列方面: (1)*Vav*家族的成员由于具有较为广泛的调控作用, 且能够影响多条信号通路的状态, 因而该家族成员可从多个方面参与肿瘤的恶性生物学行为, 为消化系统恶性肿瘤的诊治提供了新的思路。但同时这种广泛的调控作用有可能导致比较明显的非特异性效应, 使基因的靶向性减弱, 从而影响其进一步应用; (2)有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究较为分散, 尚未形成大规模的纵深研究。就研究领域而言, 基础研究较多而临床研究较少。在临床研究中, 单中心、小样本研究多, 多中心、大样本研究少见; (3)就基础研究的方法而言, 对*Vav*基因的干扰技术仍以RNA干扰为主, 而从DNA水平进行基因敲除的研究较少, 因而在*Vav*的分子功能研究方面尚有待进一步改进技术, 深入研究。但从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

## 4 结论

本文根据研究结果初步总结了*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现*Vav*家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用, 深入研究*Vav1-3*的功能具有潜在的临床价值, 逐渐将结果应用于临床可能对改善消化系统恶性肿瘤的诊治水平有益。将*Vav*基因家族成员的功能与临床相结合可能发现新的肿瘤标志物及治疗靶基因, 对提高肿瘤的综合诊治水平有益。

## 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 33-41 [PMID: 28443201 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, Sausen M, Phallen J, Hruban CA, Tokheim C, Niknafs N, Nesselbush M, Lytle K, Sassi F, Cottino F, Migliardi G, Zanella ER, Ribero D, Russolillo N, Mellano A, Muratore A, Paraluppi G, Salizzoni M, Marsoni S, Kragh M, Lantto J, Cassingena A, Li QK, Karchin R, Scharpf R, Sartore-Bianchi A, Siena S, Diaz LA, Trusolino L, Velculescu VE. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015; 526: 263-267 [PMID: 26416732 DOI: 10.1038/nature14969]
- Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70233-4]
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- Bustelo XR. Vav family exchange factors: an integrated regulatory and functional view. *Small GTPases* 2014; 5: 9 [PMID: 25483299 DOI: 10.4161/21541248.2014.973757]
- Jiang K, Lu Q, Li Q, Ji Y, Chen W, Xue X. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 195-202 [PMID: 27930970 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.001]
- Huang PH, Lu PJ, Ding LY, Chu PC, Hsu WY, Chen CS, Tsao CC, Chen BH, Lee CT, Shan YS, Chen CS. TGFβ promotes mesenchymal phenotype of pancreatic cancer cells, in part, through epigenetic activation of VAV1. *Oncogene* 2017; 36: 2202-2214 [PMID: 27893715 DOI: 10.1038/onc.2016.378]
- Roth S, Bergmann H, Jaeger M, Yeroslaviz A, Neumann K, Koenig PA, Prazeres da Costa C, Vanes L, Kumar V, Johnson M, Menacho-Márquez M, Habermann B, Tybulewicz VL, Netea M, Bustelo XR, Ruland J. Vav Proteins Are Key Regulators of Card9 Signaling for Innate Antifungal Immunity. *Cell Rep* 2016; 17: 2572-2583 [PMID: 27926862 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.018]

- 11 Luft V, Reinhard J, Shibuya M, Fischer KD, Faissner A. The guanine nucleotide exchange factor Vav3 regulates differentiation of progenitor cells in the developing mouse retina. *Cell Tissue Res* 2015; 359: 423-440 [PMID: 25501893 DOI: 10.1007/s00441-014-2050-2]
- 12 Sebban S, Farago M, Rabinovich S, Lazer G, Idelchuck Y, Ilan L, Pikarsky E, Katzav S. Vav1 promotes lung cancer growth by instigating tumor-microenvironment cross-talk via growth factor secretion. *Oncotarget* 2014; 5: 9214-9226 [PMID: 25313137 DOI: 10.18632/oncotarget.2400]
- 13 Chen CH, Piraner D, Gorenstein NM, Geahlen RL, Beth Post C. Differential recognition of syk-binding sites by each of the two phosphotyrosine-binding pockets of the Vav SH2 domain. *Biopolymers* 2013; 99: 897-907 [PMID: 23955592 DOI: 10.1002/bip.22371]
- 14 Wan YJ, Yang Y, Leng QL, Lan B, Jia HY, Liu YH, Zhang CZ, Cao Y. Vav1 increases Bcl-2 expression by selective activation of Rac2-Akt in leukemia T cells. *Cell Signal* 2014; 26: 2202-2209 [PMID: 24880064 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.05.015]
- 15 Nomura T, Yamasaki M, Hirai K, Inoue T, Sato R, Matsuura K, Moriyama M, Sato F, Mimata H. Targeting the Vav3 oncogene enhances docetaxel-induced apoptosis through the inhibition of androgen receptor phosphorylation in LNCaP prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Mol Cancer* 2013; 12: 27 [PMID: 23566222 DOI: 10.1186/1476-4598-12-27]
- 16 Fry AL, Laboy JT, Huang H, Hart AC, Norman KR. A Conserved GEF for Rho-Family GTPases Acts in an EGF Signaling Pathway to Promote Sleep-like Quiescence in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2016; 202: 1153-1166 [PMID: 26801183 DOI: 10.1534/genetics.115.183038]
- 17 Helou YA, Petrashen AP, Salomon AR. Vav1 Regulates T-Cell Activation through a Feedback Mechanism and Crosstalk between the T-Cell Receptor and CD28. *J Proteome Res* 2015; 14: 2963-2975 [PMID: 26043137 DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00340]
- 18 Cho CY, Lee KT, Chen WC, Wang CY, Chang YS, Huang HL, Hsu HP, Yen MC, Lai MZ, Lai MD. MST3 promotes proliferation and tumorigenicity through the VAV2/Rac1 signal axis in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 14586-14604 [PMID: 26910843 DOI: 10.18632/oncotarget.7542]
- 19 Fabbiano S, Menacho-Márquez M, Sevilla MA, Albarrán-Juárez J, Zheng Y, Offermanns S, Montero MJ, Bustelo XR. Genetic dissection of the vav2-rac1 signaling axis in vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 4404-4419 [PMID: 25288640 DOI: 10.1128/MCB.01066-14]
- 20 Hirai K, Nomura T, Yamasaki M, Inoue T, Narimatsu T, Chisato Nakada PD, Yoshiyuki Tsukamoto PD, Matsuura K, Sato F, Moriyama M, Mimata H. The Vav3 oncogene enhances the malignant potential of prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Urol Oncol* 2014; 32: 101-109 [PMID: 23403204 DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.09.005]
- 21 Aguilar H, Urruticoechea A, Halonen P, Kiyotani K, Mushihirota T, Barril X, Serra-Musach J, Islam A, Caizzi L, Di Croce L, Nevedomskaya E, Zwart W, Bostner J, Karlsson E, Pérez Tenorio G, Fornander T, Sgroi DC, Garcia-Mata R, Jansen MP, García N, Bonifaci N, Climent F, Soler MT, Rodríguez-Vida A, Gil M, Brunet J, Martrat G, Gómez-Baldó L, Extremera AI, Figueras A, Balart J, Clarke R, Burnstein KL, Carlson KE, Katzenellenbogen JA, Vizoso M, Esteller M, Villanueva A, Rodríguez-Peña AB, Bustelo XR, Nakamura Y, Zembutsu H, Stål O, Beijersbergen RL, Pujana MA. VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R53 [PMID: 24886537 DOI: 10.1186/bcr3664]
- 22 Barreira M, Fabbiano S, Couceiro JR, Torreira E, Martínez-Torrecuadrada JL, Montoya G, Llorca O, Bustelo XR. The C-terminal SH3 domain contributes to the intramolecular inhibition of Vav family proteins. *Sci Signal* 2014; 7: ra35 [PMID: 24736456 DOI: 10.1126/scisignal.2004993]
- 23 Trenkle T, Hakim SG, Jacobsen HC, Sieg P. Differential Gene Expression of the Proto-oncogene VAV3 and the Transcript Variant VAV3.1 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2593-2600 [PMID: 25964534]
- 24 Bode AM, Dong Z, Wang H. Cancer prevention and control: alarming challenges in China. *Natl Sci Rev* 2016; 3: 117-127 [PMID: 27308066 DOI: 10.1093/nsr/nwv054]
- 25 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2013年中国老年人群恶性肿瘤发病和死亡分析. *中华肿瘤杂志* 2017; 39: 60-66
- 26 张强. 黄酮和黄酮醇对两株人食管癌细胞的抑制作用. 哈尔滨: 东北农业大学, 2008
- 27 Shin CM, Kim N, Park JH, Kang GH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prediction of the risk for gastric cancer using candidate methylation markers in the non-neoplastic gastric mucosae. *J Pathol* 2012; 226: 654-665 [PMID: 22252584 DOI: 10.1002/path.2990]
- 28 张明明, 檀碧波, 贾晓梅, 赵培, 霍丽静. 结直肠癌组织Vav1蛋白表达与肿瘤转移关系研究. *中华肿瘤防治杂志* 2016; 23: 1361-1365, 1371
- 29 范立侨, 谭明, 李勇, 檀碧波, 王冬, 刘庆伟. 胃癌组织中Vav1蛋白表达与胃癌临床生物学行为及预后的关系. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 4-8
- 30 赵志华, 陈可欣. Vav1在胃癌中的表达及其与预后的相关性. *天津医药* 2016; 44: 1120-1123
- 31 Li WH, Zhou ZJ, Huang TH, Guo K, Chen W, Wang Y, Zhang H, Song YC, Chang DM. Detection of OSR2, VAV3, and PPFIA3 Methylation in the Serum of Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 5780538 [PMID: 27143812 DOI: 10.1155/2016/5780538]
- 32 Lin KY, Wang LH, Hseu YC, Fang CL, Yang HL, Kumar KJ, Tai C, Uen YH. Clinical significance of increased guanine nucleotide exchange factor Vav3 expression in human gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 750-759 [PMID: 22544459 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0598-T]
- 33 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Wang D, Liu Y. Inhibition of gastric cancer cell growth and invasion through siRNA-mediated knockdown of guanine nucleotide exchange factor Vav3. *Tumour Biol* 2014; 35: 1481-1488 [PMID: 24072493 DOI: 10.1007/s13277-013-1204-2]
- 34 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Liu Y, Wang D,

#### 同行评价

本文总结了*Vav*基因家族在消化系恶性肿瘤发生、发展过程中的作用, 对消化系恶性肿瘤诊断治疗具有一定参考价值。



- Zhao X. Inhibition of Vav3 could reverse the drug resistance of gastric cancer cells by downregulating JNK signaling pathway. *Cancer Gene Ther* 2014; 21: 526-531 [PMID: 25430880 DOI: 10.1038/cgt.2014.59]
- 35 张明明, 檀碧波, 卢亚敏, 隋爱霞, 高伟. 结直肠癌组织中Vav1、Rac1、CyclinD1、p21表达的意义. *肿瘤学杂志* 2016; 22: 708-712
- 36 Huang MY, Wang JY, Chang HJ, Kuo CW, Tok TS, Lin SR. CDC25A, VAV1, TP73, BRCA1 and ZAP70 gene overexpression correlates with radiation response in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 1297-1306 [PMID: 21344162 DOI: 10.3892/or.2011.1193]
- 37 Zenker S, Neurath MF, Atreya I. Targeted inhibition of Vav1 activity does not favour development of colitis-associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: E72-E73 [PMID: 23435399 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827eeabe]
- 38 Doleman JF, Eady JJ, Elliott RM, Foxall RJ, Seers J, Johnson IT, Lund EK. Identification of the Eph receptor pathway as a novel target for eicosapentaenoic acid (EPA) modification of gene expression in human colon adenocarcinoma cells (HT-29). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 56 [PMID: 20624275 DOI: 10.1186/1743-7075-7-56]
- 39 Uen YH, Fang CL, Hseu YC, Shen PC, Yang HL, Wen KS, Hung ST, Wang LH, Lin KY. VAV3 oncogene expression in colorectal cancer: clinical aspects and functional characterization. *Sci Rep* 2015; 5: 9360 [PMID: 25791293 DOI: 10.1038/srep09360]
- 40 Vuong H, Cheng F, Lin CC, Zhao Z. Functional consequences of somatic mutations in cancer using protein pocket-based prioritization approach. *Genome Med* 2014; 6: 81 [PMID: 25360158 DOI: 10.1186/s13073-014-0081-7]
- 41 Wang R, Zhao N, Li S, Fang JH, Chen MX, Yang J, Jia WH, Yuan Y, Zhuang SM. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42. *Hepatology* 2013; 58: 642-653 [PMID: 23468064 DOI: 10.1002/hep.26373]
- 42 Qi H, Wei L, Han Y, Zhang Q, Lau AS, Rong J. Proteomic characterization of the cellular response to chemopreventive triterpenoid astragaloside IV in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Int J Oncol* 2010; 36: 725-735 [PMID: 20126993]
- 43 Lazer G, Katzav S. Guanine nucleotide exchange factors for RhoGTPases: good therapeutic targets for cancer therapy? *Cell Signal* 2011; 23: 969-979 [PMID: 21044680 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.022]
- 44 Fernandez-Zapico ME, Gonzalez-Paz NC, Weiss E, Savoy DN, Molina JR, Fonseca R, Smyrk TC, Chari ST, Urrutia R, Billadeau DD. Ectopic expression of VAV1 reveals an unexpected role in pancreatic cancer tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 39-49 [PMID: 15652748 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.024]
- 45 Yeh JJ, Der CJ. Targeting signal transduction in pancreatic cancer treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 673-694 [PMID: 17465725 DOI: 10.1517/14728222.11.5.673]
- 46 Razidlo GL, Magnine C, Sletten AC, Hurley RM, Almada LL, Fernandez-Zapico ME, Ji B, McNiven MA. Targeting Pancreatic Cancer Metastasis by Inhibition of Vav1, a Driver of Tumor Cell Invasion. *Cancer Res* 2015; 75: 2907-2915 [PMID: 25977335 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3103]
- 47 Veluthakal R, Tunduguru R, Arora DK, Sidarala V, Syeda K, Vlaar CP, Thurmond DC, Kowluru A. VAV2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1, regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2015; 58: 2573-2581 [PMID: 26224100 DOI: 10.1007/s00125-015-3707-4]
- 48 Yan Y, Ouellette MM. Rac1 GTPase in pancreatic cancer. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 609-610 [PMID: 26420819 DOI: 10.18632/aging.100804]
- 49 Tsuboi M, Taniuchi K, Furihata M, Naganuma S, Kimura M, Watanabe R, Shimizu T, Saito M, Dabanaka K, Hanazaki K, Saibara T. Vav3 is linked to poor prognosis of pancreatic cancers and promotes the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Pancreatol* 2016; 16: 905-916 [PMID: 27453460 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.002]
- 50 Ouyang Y, Pan J, Tai Q, Ju J, Wang H. Transcriptomic changes associated with DKK4 overexpression in pancreatic cancer cells detected by RNA-Seq. *Tumour Biol* 2016; 37: 10827-10838 [PMID: 26880586 DOI: 10.1007/s13277-015-4379-x]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

