

文章编号: 1004-0374(2009)01-0107-05

nm23-H1 调控肿瘤侵袭转移分子机制研究进展

叶苏娟, 朱文*

(四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室, 成都 610041)

摘要: 侵袭转移是恶性肿瘤的重要生物学特征, 也是导致肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因。研究表明, nm23 基因家族与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。其中, nm23-H1 是被发现的第一个人类 nm23 基因, 与肿瘤侵袭转移关系极为密切。现将 nm23-H1 基因调控肿瘤侵袭转移分子机制的研究进展作一综述。

关键词: nm23-H1 基因; 肿瘤; 侵袭; 转移; 分子机制; 肺肿瘤; 乳腺肿瘤

中图分类号: R73-37; R734.2; R737.9 **文献标识码:** A

Recent advances on the molecular mechanism of nm23-H1-regulated invasion and metastasis of tumors

YE Su-juan, ZHU Wen*

(State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Invasion and metastasis are not only the important traits of malignant tumors, but also the leading cause of failure to treatment for patients and their death. Many researches have shown that nm23 gene family has correlation to the genesis, development and metastasis of various tumors. nm23-H1 gene is the first gene of nm23 genes discovered in human. Furthermore, it has the closest relationship with the invasion and metastasis of tumors. In this review, we summarized the recent research advances on the molecular mechanism of nm23-H1-regulated invasion and metastasis of various tumors.

Key words: nm23-H1 gene; neoplasm; invasion; metastasis; molecular mechanism; lung carcinoma; breast carcinoma

侵袭转移是恶性肿瘤的重要生物学特征, 也是导致肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因。在美国, 2007年肿瘤的新发病例数约140多万, 癌症死亡人数达总死亡人数的1/4^[1], 而导致患者死亡的主要原因是肿瘤侵袭转移所引起的并发症。肿瘤的侵袭转移是一个多步骤、多阶段的过程, 其每一个阶段都受到许多基因(包括转移相关基因和转移抑制基因)的调控。转移相关基因的激活和(或)转移抑制基因的失活均可诱导肿瘤转移表型的产生, 导致肿瘤的侵袭转移。nm23-H1基因是一个重要的肿瘤转移抑制基因, 已发现其在黑色素瘤、乳腺癌、肝细胞癌、卵巢癌、宫颈癌等多种人类肿瘤中与肿瘤的转移和预后相关^[2]。迄今, 关于nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移机制方面的研究主要集中在肺癌和

乳腺癌中, 在其他肿瘤中相关的研究报道较少。本文就近年来nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移分子机制的研究进展作一综述。

1 nm23-H1 基因结构与生物学特征

nm23基因是Steeg等^[3]1988年运用消减杂交法从转移潜力不同的K-1753鼠黑色素瘤细胞株分离出来的第一个肿瘤转移抑制基因(metastasis suppressor gene)。随后Rosengard等^[4]用Steeg分离的鼠nm23 cDNA在人纤维母细胞cDNA文库中筛选出第一个人类nm23基因, 命名为nm23-H1。至今在人体内已

收稿日期: 2008-05-27; 修回日期: 2008-07-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(30571837)

*通讯作者: zwjulia@163.com

发现9个nm23基因家族成员(nm23-H1—nm23-H9),其中nm23-H1基因与肿瘤的侵袭转移关系最为密切。nm23-H1基因定位于人17q21-22,全长8.5kb,有5个外显子与4个内含子,编码区由533个核苷酸组成。nm23-H1基因产物由152个氨基酸组成,分子量为17kDa,具有核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDPK)活性、组氨酸蛋白激酶活性和丝氨酸自身磷酸化作用。NDPK是一种广泛分布于生物体内的多功能同质酶。NDPK活性是nm23家族共同的特征,与细胞的分化和增殖活动密切相关。研究认为NDPK在肿瘤发展过程中主要发挥两种作用:(1)通过一种乒乓机制,催化GTP-GDP的相互转化,参与微管蛋白的聚合与解聚;(2)催化NDP磷酸化生成NTP,并通过直接或间接提供GTP调节GTP结合蛋白(G蛋白)活性,从而参与G蛋白调控的信号传导。

2 nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移的分子机制

2.1 nm23-H1基因与相关基因相互作用共同调控肿瘤的侵袭转移

肿瘤的侵袭转移是多基因共同参与的结果,涉及细胞外基质蛋白酶、细胞表面黏附分子的作用,以及其他参与调控肿瘤转移相关基因的结构和功能的改变。周清华等^[5]经过多年的研究,发现nm23-H1基因在肺癌细胞株中存在一条重要的规律,即“肺癌转移抑制级联”,推测nm23-H1基因可能为级联的上游调节基因,通过调节下游基因的表达,共同抑制肺癌细胞的转移表型。Che等^[6]发现,向人高转移大细胞肺癌细胞株L9981中转染nm23-H1基因可上调 β -连环蛋白(β -catenin)、E-钙黏附分子(E-cadherin)和TIMP-1等转移抑制相关基因产物的表达,同时可下调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase, MMP-2)、CD44v6和VEGF等转移促进相关基因产物的表达,而上述基因参与肺癌侵袭和转移过程中的去黏附、基底膜的降解、靶器官的选择、克隆的形成及血管的新生。因此,推测nm23-H1基因可能通过调节这些基因的不同表达来调控肺癌的侵袭和转移。Ma等^[7]最近首次采用RNA干扰技术对人大细胞肺癌细胞株NL9980中表达的nm23-H1基因进行敲除后,发现肿瘤细胞的侵袭性和转移性均明显增加;通过基因芯片检测nm23-H1基因沉默后,人大细胞肺癌细胞株基因表达谱的变化,发现540个基因表达上调,311个基因表达下调,这些基因主要为肿瘤转移抑制基因、黏附蛋白、细胞增殖、细胞周期和细胞骨架相关基

因及一些蛋白水解酶。通过将表达谱与人高转移大细胞肺癌细胞株L9981转染nm23-H1基因后的基因表达谱进行对比,发现E-cadherin、MMP-2和CD44基因的表达在两个表达谱中存在一致性变化。这些研究结果进一步证明,nm23-H1基因是肺癌侵袭转移过程中的一个重要的上游调节基因,通过对下游一系列肺癌转移相关基因或蛋白的调控而抑制肿瘤细胞的转移。

此外,目前还有许多研究致力于探索nm23-H1基因与其他肿瘤相关基因在恶性肿瘤中的相互关系。Curtis等^[8]采用RNA干扰技术对MCF-7乳腺癌细胞株中nm23-H1基因的表达进行敲除后,发现孕酮受体、Bcl-2、组织蛋白酶G和cyclin D1基因的雌激素反应性升高,推测nm23-H1基因可以通过调控雌激素敏感基因的表达而抑制乳腺癌细胞的转移。Balaram等^[9]应用免疫组化的方法,发现黏附分子E-cadherin、 β -catenin、CD44、CD44v6、nm23-H1与完全性葡萄胎的侵袭转移关系密切。同时,nm23-H1基因的表达也受到不同因子的调节。Lin等^[10]研究发现甲状腺激素T3能通过甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)下调nm23的表达水平,且T3对nm23-H1的负调节作用呈时间依赖性。下调的原因可能与TR α 1对nm23-H1启动子的直接作用相关。Lin等^[2]还发现在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌细胞中,雌激素能够通过ER α 诱导nm23-H1 mRNA及蛋白表达,从而降低细胞的侵袭能力。以上研究表明,nm23-H1基因调控肿瘤的侵袭转移过程是通过多种基因相互作用的结果。

2.2 nm23-H1基因参与信号传导通路的改变调控肿瘤的转移

细胞信号传导通路控制着细胞的所有活动,许多肿瘤相关基因和蛋白位于信号传导通路的不同层级,参与重要的细胞活动过程,它们的激活或失活也与肿瘤的侵袭转移密切相关。研究发现,与nm23-H1基因抑制肿瘤转移机制相关的信号传导通路主要有丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶A(PKA)、Wnt、蛋白激酶C(PKC)通路等。

MAPK级联是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号传导系统。其中,ERK通路是MAPK系统的经典通路。研究表明,ERK可增强肌球蛋白轻链激酶MLCK的活性,引起MLC磷酸化增加和细胞运动能力增强,通过对细胞内运动机制

的激活来影响肿瘤细胞的转移^[11,12]。Salerno等^[13]研究证实,在293T细胞和人乳腺癌细胞MDA-MB-435中,nm23-H1可通过其组氨酸蛋白激酶活性使Ras1激酶抑制剂(KSR1)的392位丝氨酸磷酸化而下调KSR1的活性,而KSR1为Raf、ERK、MAPK级联反应的支架蛋白,说明了nm23-H1可能通过下调KSR1的活性,影响Ras-Raf-ERK-MAPK信号传导通路而发挥转移抑制作用。李印等^[14]发现转染nm23-H1基因可以明显下调ERK1/2信号传导通路关键激酶ERK1/2的磷酸化水平和活性,经使用ERK信号传导通路特异性抑制剂U0126对人高转移大细胞肺癌细胞株进行处理后,细胞体外增殖活性和侵袭能力均显著降低,与转染nm23-H1基因后的细胞生物学行为相似。因此,推测nm23-H1基因逆转人高转移大细胞肺癌恶性表型的分子机制可能与其抑制ERK1/2信号传导通路有关。

PKA为PKA信号传导通路中的第二信使依赖激酶,为两个调节亚基和两个催化亚基组成的异四聚体。PKA在细胞内以无活性的四聚体形式存在;当PKA活化后,其催化亚基部分可通过胞浆内的转位或进入细胞核内发挥其作用。而PKA的激活受环腺苷cAMP的调控。许多肿瘤细胞中PKA的活性明显低于正常细胞,外源性cAMP可明显抑制肿瘤细胞的增殖。李定彪等^[15]发现人高转移大细胞肺癌细胞株转染nm23-H1基因后,细胞内的PKA活性水平明显提高,推测nm23-H1基因抑制肿瘤转移的能力可能与其上调肿瘤细胞PKA活性有关。

Wnt信号通路在恶性肿瘤发生和侵袭转移中发挥着重要的调节作用,主要表现在:(1)促进细胞的迁移和黏附;(2)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是Wnt信号通路下游的直接靶点,通过激活MMP,细胞外基质被降解而促进细胞的迁移、侵袭和转移;(3)促进肿瘤血管形成。在该信号通路中, β -catenin是该通路的关键分子,糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3, GSK-3 β)是决定 β -catenin/Axin/APC复合物中 β -catenin磷酸化的关键激酶。当GSK-3 β 活性受抑制时, β -catenin不被磷酸化而降解,发生 β -catenin核聚集,从而激活转录因子(T cell factor, TCF),促进细胞增殖分化^[16]。付军科等^[17]报道,在人大细胞肺癌细胞株中转染nm23-H1后,胞浆和胞核中GSK-3 β 的表达量显著增高,而 β -catenin在胞浆中比转染前显著升高,胞核内未出现聚集。马力等^[18]发现,当nm23-H1基

因的44、96、118、120号氨基酸位点发生点突变后,人大细胞肺癌细胞的胞质和胞核中GSK-3 β 活性均显著下降,表明nm23-H1基因可能通过上调GSK-3 β 蛋白的表达水平和增加活性来抑制Wnt信号传导,但目前尚不能确定nm23-H1突变后的细胞株中胞质和胞核GSK-3 β 活性下降是由于其突变直接所致,还是突变后引起Wnt信号通路中众多影响因素改变所致。

PKC是一大类结构功能不同的丝氨酸和苏氨酸激酶家族,肿瘤细胞膜的PKC活性与肿瘤转移能力有关,高转移细胞的膜PKC活性明显高于低转移细胞,而且各型PKC活化的前提是由胞浆向质膜的转位。PKC的激活转位是由nm23-H1基因通过调控第二信使Ca²⁺离子的浓度变化影响PKC的活性来调节的,其调控Ca²⁺离子的途径和方法现在尚未明了。聂强等^[19]发现在nm23-H1缺失的人高转移肺癌细胞株L9981中,PKC α 、PKC β II蛋白表达主要位于胞核、核周和质膜,处于活化状态,而转基因细胞株L9981-nm23-H1中的PKC主要位于胞浆内,处于激活转位前状态。用PKC特异性抑制剂Calphostin C对该两株细胞进行处理后,两细胞株的PKC均位于胞浆中,处于未活化状态。该结果说明,nm23-H1基因可发挥类似PKC特异性抑制剂的作用,使人大细胞肺癌细胞株中已处于转位活化状态的PKC重新回到胞浆,处于激活前状态,肿瘤细胞膜的PKC活性降低,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

2.3 nm23-H1基因通过影响细胞的迁移运动而调控肿瘤的转移 细胞骨架由微丝、微管和中间纤维构成,是参与细胞运动的一个重要因素。Biggs等^[20]认为,nm23-H1基因对微管蛋白的组装具有调节作用,通过调节细胞微管的结构影响细胞形状是其发挥转移抑制作用的关键所在。原因在于NDPK能将微管蛋白tubulin上的GDP转化为GTP,若GDP不能转化为GTP,微管末端的tubulin与GDP结合,则容易出现微管解聚。若微管难以聚合,细胞则不能维持正常形态而引起运动,进而出现肿瘤细胞的浸润和转移。同时,骨架系统的变化还可导致细胞黏附能力的变化,与肿瘤细胞的迁移和运动密切相关。Murakami等^[21]指出,nm23-H1基因可以调控骨架结构成分,使细胞形态学发生改变,其表达水平与人类肿瘤的侵袭和转移相关。他们发现,nm23-H1基因可以和癌蛋白Db1-1结合,两者的交互作用活化了nm23-H1对细胞运动活性的抑制作

用,且这个交互作用使得Db1-1不能对细胞迁移调控因子Rho家族小G蛋白的关键成员Cdc42起到鸟嘌呤互换因子的作用,加载到Cdc42的GTP减少,导致黏着刺激减少,进而抑制肿瘤细胞的转移,说明nm23-H1可以通过直接与Db1-1癌蛋白相互作用调节Cdc42的活性,进而负性调控细胞的迁移和肿瘤的转移。

近年研究表明,nm23-H1基因遗传结构的改变与肿瘤细胞的迁移运动有较密切的关系。Tee等^[22]利用定点突变技术研究了野生型和突变型nm23-H1对乳腺癌细胞运动能力的影响,发现nm23-H1的96位脯氨酸突变型和120位丝氨酸突变型导致细胞具有高水平的运动能力,而野生型细胞运动能力受到显著抑制。Zhou等^[23]成功地将96位脯氨酸和120位丝氨酸双突变型nm23-H1基因转染细菌后,采用RP-HPLC方法检测了其NDPK活性,结果显示该突变体不仅丧失了转移抑制功能,更失去了NDPK活性,提示双突变96位脯氨酸和120位丝氨酸遗传结构的突变可能使nm23-H1基因丧失多种激酶活性及与其他相关蛋白作用的能力;但Horak等^[24]提出nm23-461基因96位脯氨酸和120位丝氨酸双突变后,nm23-H1基因乳腺癌细胞株MDA-MB-435中仍未失去抑制细胞运动和侵袭的能力,而与溶血磷脂酸受体蛋白EDG2下调有关,并进一步研究了EDG2表达的改变对nm23-H1在体外实验中中介转移抑制作用的影响^[25],发现nm23-H1基因在乳腺癌中与EDG2蛋白表达呈负相关。带有空载的乳腺癌细胞株MDA-MB-435转染nm23-H1基因后,侵袭和转移表现为抑制作用;而带EDG2蛋白表达的MDA-MB-435细胞株转染nm23-H1基因后,小鼠肺部转移率升高,依然存在明显的侵袭和转移活性,表明nm23-H1基因转录引起EDG2表达下调对nm23-H1基因在体外实验中中介的转移抑制作用非常关键。

此外,nm23-H1基因可通过与多种蛋白或基因相互作用,影响细胞运动而调控肿瘤细胞的转移。Suzuki等^[26]指出,肌球蛋白轻链(myosin light chain,MLC)能调控细胞迁移,而nm23-H1可通过调节MLC的磷酸化而抑制肿瘤细胞的迁移。Otsuki等^[27]指出,Ras相关的C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac1)和T淋巴瘤侵袭诱导基因(T lymphoma invasion and metastasis gene,Tiam1)参与层形足板的形成和钙黏蛋白介导的细胞黏附,对细胞运动和浸润的发生非常重要。经研究

发现nm23-H1可通过负性调控Tiam1基因和抑制Rac1在体内的激活而发挥转移抑制作用。D'Angelo等^[28]在女性乳腺癌细胞内发现一种能促使肿瘤细胞病变、转移的新的蛋白质h-Prune,属于磷酸酯酶家族的一员,具有环核苷酸磷酸二酯酶活性。该蛋白被发现在其他多种肿瘤细胞中呈现高表达,而同时发现nm23-H1基因表达下调,可能与h-Prune降低了nm23-H1的NDPK活性有关^[29]。近年来,黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)与肿瘤的关系亦引起人们的关注。FAK本身与细胞的迁移和肿瘤细胞的转移密切相关,Hsu等^[30]应用RT-PCR和免疫印迹法研究了nm23-H1基因与FAK的表达关系,发现在非小细胞肺癌中nm23-H1基因与FAK的表达呈负相关,但关于nm23-H1基因与FAK共同调控肿瘤细胞侵袭转移的作用机制还未见报道。

3 问题与展望

综上所述,近年来对nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移的分子机制,已有了较为深入的认识,但仍未完全阐明。目前关于nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移机制的研究主要集中在肺癌和乳腺癌中;而在其他肿瘤中,这方面的研究报道还很少。此外,nm23-H1基因在恶性肿瘤中主要发挥转移抑制功能的观点已得到普遍认同,但对其调控恶性肿瘤侵袭转移机制方面的研究结果还存在一定争议,如Ohba等^[31]在肾癌细胞中发现nm23-H1基因可通过抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)的过量表达而发挥转移抑制作用;而Wang等^[32]研究发现,nm23-H1可以抑制宫颈癌细胞的转移,但并不影响细胞的侵袭和基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9的活性。因此,相关的研究工作尚需进一步深入。

值得关注的是,近年提出的“肺癌转移抑制级联”指出nm23-H1基因可能为转移相关的上游调节基因,通过调控下游基因实现肺癌转移抑制的潜能,但在其他肿瘤中关于nm23-H1基因的表达是否存在类似的级联,国内外还未有报道。迄今,nm23-H1基因已被证实与多种肿瘤相关基因存在协同或拮抗的作用,但调控机制还不完全清楚。今后,随着生物技术的迅速发展,从全基因组和蛋白质组角度深入研究nm23-H1基因在恶性肿瘤中的功能将有利于进一步阐明nm23-H1基因调控肿瘤侵袭转移的作用机制,并为肿瘤转移的预测和靶向治疗奠定理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66
- [2] Lin KH, Wang WJ, Wu YH, et al. Activation of antimetastatic nm23-H1 gene expression by estrogen and its α -receptor. *Endocrinology*, 2002, 143(2): 467-75
- [3] Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80(3): 200-4
- [4] Rosengard AM, Krutzsch HC, Shearn A, et al. Reduced nm23/Awd protein in tumour metastasis and aberrant drosophila development. *Nature*, 1989, 342(6246): 177-80
- [5] 周清华, 车国卫, 覃扬, 等. nm23-H1基因逆转肺癌转移表型及其分子机制的实验研究. *中国肺癌杂志*, 2003, 6(2): 141-3
- [6] Che GW, Chen JQ, Liu LX, et al. Transfection of nm23-H1 increased expression of β -Catenin, E-Cadherin and TIMP-1 and decreased the expression of MMP-2, CD44v6 and VEGF and inhibited the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cell line L9981. *Neoplasma*, 2006, 53(6): 530-7
- [7] Ma W, Chen J, Xue XY, et al. Alteration in gene expression profile and biological behavior in human lung cancer cell line NL9980 by nm23-H1 gene silencing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(3): 425-30
- [8] Curtis CD, Likhite VS, McLeod IX, et al. Interaction of the tumor metastasis suppressor nonmetastatic protein 23 homologue H1 and estrogen receptor α alters estrogen-responsive gene expression. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10600-7
- [9] Balaram P, Alex S, Panikkar B, et al. Adhesion-related proteins E-cadherin, P-cadherin, CD44, and CD44v6, and antimetastatic protein nm23-H1 in complete hydatidiform moles in relation to invasion potential. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(3): 532-9
- [10] Lin KH, Shieh HY, Hsu HC. Negative regulation of the antimetastatic gene nm23-H1 by thyroid hormone receptors. *Endocrinology*, 2000, 141(7): 2540-7
- [11] Dunn KL, Espino PS, Drobic B, et al. The Ras-MAPK signal transduction pathway, cancer and chromatin remodeling. *Biochem Cell Biol*, 2005, 83(1): 1-14
- [12] Rubinfeld H, Seger R. The ERK cascade as a prototype of MAPK signaling pathways. *Methods Mol Biol*, 2004, 250(1): 1-28
- [13] Salerno M, Palmieri D, Bouadis A, et al. Nm23-H1 metastasis suppressor expression level influences the binding properties, stability, and function of the kinase suppressor of Ras1 (KSR1) Erk scaffold in breast carcinoma cells. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(4): 1379-88
- [14] 李印, 周清华, 孙芝琳, 等. nm23-H1基因转染逆转人高转移大细胞肺癌恶性表型分子机制的实验研究. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(4): 307-11
- [15] 李定彪, 周清华, 王艳萍, 等. nm23-H1基因转染前后人高转移大细胞肺癌细胞株L9981 PKA活性变化的实验研究. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(2): 91-4
- [16] Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev*, 2000, 14(15): 1837-51
- [17] 付军科, 周清华, 朱文, 等. 转染nm23-H1基因靶向阻断人大细胞肺癌细胞株L9981Wnt信号传导通路. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(4): 294-7
- [18] 马力, 周清华, 朱文, 等. nm23-H1基因点突变对人高转移大细胞肺癌细胞株L9981的GSK-3 β 激酶活性的影响. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(1): 30-4
- [19] 聂强, 周清华, 朱文, 等. nm23-H1通过下调PKC信号通路抑制肺癌细胞侵袭. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(5): 334-6
- [20] Biggs J, Hersperger E, Steeg PS, et al. A *Drosophila* gene that is homologous to a mammalian gene associated with tumor metastasis codes for a nucleoside diphosphate kinase. *Cell*, 1990, 63(5): 933-40
- [21] Murakami M, Meneses PI, Knight JS, et al. Nm23-H1 modulates the activity of the guanine exchange factor Dbl-1. *Int J Cancer*, 2008, 123(3): 500-10
- [22] Tee YT, Chen GD, Lin LY, et al. Nm23-H1: a metastasis-associated gene. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2006, 45(2): 107-13
- [23] Zhou QH, Yang XQ, Zhu DX, et al. Double mutant P96S/S120G of Nm23-H1 abrogates its NDPK activity and motility-suppressive ability. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(2): 348-53
- [24] Horak CE, Lee JH, Elkahlon AG, et al. Nm23-H1 suppresses tumor cell motility by down-regulating the lysophosphatidic acid receptor *EDG2*. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7238-46
- [25] Horak CE, Mendoza A, Vega-Valle E, et al. Nm23-H1 suppresses metastasis by inhibiting expression of the lysophosphatidic acid receptor *EDG2*. *Cancer Res*, 2007, 67(24): 11751-9
- [26] Suzuki E, Ota T, Tsukuda K, et al. nm23-H1 reduces *in vitro* cell migration and the liver metastatic potential of colon cancer cells by regulating myosin light chain phosphorylation. *Int J Cancer*, 2004, 108(2): 207-11
- [27] Otsuki Y, Tanaka M, Yoshii S, et al. Tumor metastasis suppressor nm23H1 regulates Rac1 GTPase by interaction with Tiam1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(8): 4385-90
- [28] D'Angelo A, Garzia L, Andre A, et al. Prune cAMP phosphodiesterase binds nm23-H1 and promotes cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2004, 5(2): 137-49
- [29] Forus A, D'Angelo A, Henriksen J, et al. Amplification and overexpression of *PRUNE* in human sarcomas and breast carcinomas—a possible mechanism for altering the nm23-H1 activity. *Oncogene*, 2001, 20(47): 6881-90
- [30] Hsu NY, Chen CY, Hsu CP, et al. Prognostic significance of expression of nm23-H1 and focal adhesion kinase in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2007, 18(1): 81-5
- [31] Ohba K, Miyata Y, Koga S, et al. Expression of nm23-H1 gene product in sarcomatous cancer cells of renal cell carcinoma: correlation with tumor stage and expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, sialyl Lewis X, and c-erbB-2. *Urology*, 2005, 65(5): 1029-34
- [32] Wang PH, Yang SF, Chen GD, et al. Human nonmetastatic clone 23 type 1 gene suppresses migration of cervical cancer cells and enhances the migration inhibition of fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma tsugae*. *Reprod Sci*, 2007, 14(5): 475-85