

WD蛋白亚家族对肿瘤作用机制的研究进展

何天颖^{1*}, 刘岩², 张景华^{1,3#}

¹华北理工大学研究生院, 河北 唐山

²华北理工大学生命科学学院, 河北 唐山

³唐山市妇幼保健院乳腺外科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月17日; 录用日期: 2024年12月10日; 发布日期: 2024年12月18日

摘要

WD蛋白亚家族成员包含WSB1 (WD Repeat and SOCS Box Containing 1)和WSB2 (WD Repeat and SOCS Box Containing 2), 它们的共同结构是WD40重复序列和C端一个细胞因子信号传导抑制因子(SOCS)盒。WD蛋白亚家族在肝细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、乳腺癌等多种人体肿瘤中呈现异常表达, 参与肿瘤细胞的增殖、转移、凋亡、治疗耐药等过程, 并影响肿瘤的预后。本文主要就WD蛋白亚家族在肿瘤中的研究进展进行综述, 以期为进一步研究其生物学功能、分子机制及临床研究提供理论参考。

关键词

肿瘤, WD蛋白亚家族, 分子调控

The Research Progress of WD Protein Subfamily in Tumor Mechanism

Tianying He^{1*}, Yan Liu², Jinghua Zhang^{1,3#}

¹Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²College of Life Science, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

³Breast Surgery Department of Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan Hebei

Received: Nov. 17th, 2024; accepted: Dec. 10th, 2024; published: Dec. 18th, 2024

Abstract

WD protein subfamily members include WSB1 (WD Repeat and SOCS Box Containing 1) and WSB2

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何天颖, 刘岩, 张景华. WD蛋白亚家族对肿瘤作用机制的研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(4): 432-438.

DOI: 10.12677/md.2024.144063

(WD Repeat and SOCS Box Containing 2), which share a common structure consisting of a WD40 repeat sequence and a C-terminal SOCS (cellular factor signaling inhibitor) box. WD protein subfamily members exhibit abnormal expression in various human tumors, including hepatocellular carcinoma, prostate cancer, pancreatic cancer, neuroblastoma, and breast cancer, and participate in various processes of tumor cell proliferation, metastasis, apoptosis, and drug resistance. This review mainly summarizes the research progress of the WD protein subfamily in tumors.

Keywords

Tumor, WD Protein Subfamily, Molecular Regulation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2024年2月国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了最新的全球癌症统计数据 GLOBOCAN 2022。统计数据显示,2022年癌症新增病例近2000万例,癌症死亡病例近1000万例[1]。WD蛋白亚家族成员包括WSB1和WSB2,该亚家族包含WD40重复序列和c端一个SOCS盒[2][3]。在WSB1和WSB2中,含有5~8个不等的WD重复序列[2][4]-[6]。有研究证实[7][8],WD蛋白亚家族参与肿瘤的转移过程。尽管已在恶性肿瘤中发现WD蛋白亚家族的异常表达,但作用机制目前皆未阐明。本文就WD蛋白亚家族的结构和在恶性肿瘤中的功能及作用机制进行综述。

2. WD蛋白亚家族的结构与功能

WD重复蛋白是一类含有多个高度保守的WB基元的蛋白质,大部分WD-重复蛋白在真核生物中非常保守,是真核生物中数量最多的蛋白质之一[9]。WD基元又称Trp-ASP或WD40[9]。细胞因子信号传导抑制因子(SOCS)蛋白具有结构相似性,都有一个可变长度的N端区域和高度可变的氨基酸序列,一个中心SH2结构域,以及一个C端同源区域,我们将这种结构命名为SOCS盒[10]。SOCS盒N端具有WD-40重复序列的两个蛋白,分别命名为WSB-1和WSB-2[10]。WSB-1和WSB-2具有65%的氨基酸相似性[11]。WSB1又称SWIP1,其基因位于人染色体17q11.1。WSB2又称SBA2,其基因位于人染色体12q24.23。

3. WD蛋白亚家族在肿瘤中的研究进展

3.1. WSB1在肝细胞癌中的研究进展

原发性肝癌是世界十大恶性肿瘤之一,发病率和死亡率分别排在第5位和第3位[12][13]。肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是最常见的原发性恶性肝肿瘤,在全球范围内占据了85%~90%的肝癌总例数[14]。XU等[15]检测了80对人肝细胞癌组织和癌旁组织中WSB1的表达,结果表明WSB1在HCC组织中高表达。使用卡方检验分析WSB1在HCC组织中的表达与患者临床病理特征的关系,发现WSB1表达与肿瘤分化、淋巴结转移及临床分期有相关性。采用Kaplan-Meier法生存曲线分析评估发现WSB1在HCC患者中高表达预示预后不良。通过使用单因素和多因素Cox回归分析HCC的病理参数发现肿瘤分化、淋巴结转移、肝硬化及临床分期、WSB1表达是HCC患者预后的独立危险因素。此外,WSB1的

高表达还会促进肝细胞癌细胞的上皮-间质转化(EMT), 这是一种细胞状态的转变, 与肿瘤的侵袭和转移有关。这些发现表明 WSB1 可能作为肝细胞癌的潜在预后标志物, 并且可能成为治疗肝细胞癌的新靶点。TONG 等[16]通过 Westernblot 和实时 PCR 法分析发现, 缺氧诱导 WSB1 在 HCC 中的表达。通过在肝癌细胞中过表达和敲降缺氧诱导因子 1(HIF-1 α)发现缺氧诱导的 WSB1 表达需要 HIF-1 α 转录因子介导。通过分析 WSB-1 的启动子区域, 发现了 HIF-1 应答元件(HRE)的一致序列, 并进一步确定了 HIF-1 α 两个潜在结合位点。此外, 通过敲降 WSB-1 的表达, 可以恢复低氧肝细胞癌细胞中同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (HIPK2)的表达, 并促进低氧环境下顶泊昔诱导的细胞死亡。以上结果揭示了 WSB1 作为 HIF-1 α 的靶基因介导肝细胞癌细胞中低氧诱导产生化疗耐药性的机制。

3.2. WSB1 在前列腺癌中的研究进展

前列腺癌是西方男性最常见的癌症, 据统计, 全球每年有超过 35 万男性死于前列腺癌[17]。Laura 等[18]通过癌症基因组图谱(TCGA)数据库和 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现 WSB1 高表达患者的无病间期(DFI)和总生存期(OS)较低表达患者更短, 并采用 t 检验分析发现晚期肿瘤 WSB1 表达水平较高。通过运行多维标度(MDS)模型得到包含的变量之间的关联图谱中 WSB1 的中心位置, 证实 WSB1 在影响其他靶基因方面的核心作用。因此 WSB1 过表达与预后不良有关, 提示 WSB1 是前列腺癌的临床生物标志物。

3.3. WSB1 在胰腺癌中的研究进展

胰腺癌是一种高致死性疾病, 局部晚期和转移期患者的长期生存率较差[19]-[21]。Cendrine 等[22]研究发现, WSB1 的三个不同蛋白质异构体在胰腺癌细胞的增殖和凋亡中起到了不同的作用。其中, WSB1 的 1 和 2 异构体促进细胞增殖, 而 WSB1 的 3 异构体则抑制细胞增殖。在胰腺癌中 WSB1 基因的表达发生了剪接变化, 使得异构体 3 成为主导表达的异构体。研究还发现细胞的应激状态可以促使 WSB1 基因发生剪接变化, 增加异构体 3 的表达。WSB1 异构体 3 的表达降低了胰腺癌细胞的增殖能力, 并增强了对凋亡的抵抗能力。因此, WSB1 基因的剪接变化可能通过增加胰腺癌细胞对凋亡的抵抗能力来促进肿瘤的发展和转移。

3.4. WSB1 在神经母细胞瘤中的研究进展

神经母细胞瘤(NB)是 5 岁以下儿童最常见的儿童实体肿瘤之一, 占有儿童癌症死亡的 15% [23]。Keren 等[24]研究发现, WSB1 基因通过选择性剪接产生三种不同的转录本, 编码不同的蛋白质异构体。WSB1 蛋白 3 亚型在神经母细胞瘤细胞系中表达量高于 1 和 2 亚型。Keren 等通过沉默 WSB1 3 亚型发现 NB 细胞的凋亡率增加, 并且对化疗药物更敏感。这表明 WSB1 蛋白 3 亚型在 NB 细胞中的表达水平与细胞的凋亡和化疗抗性有关。

3.5. WSB1 在骨肉瘤中的研究进展

骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤, 常见于青少年[25] [26]。Wang 等[27]研究发现, 缺氧条件下 HIF-1 α 通过与 WSB1 的启动子区域-339 位点结合对其转录水平进行调控, 诱导其表达增加。并且 WSB1 在骨肉瘤中的表达明显高于癌旁组织, WSB1 的表达水平与骨肉瘤的转移率呈现正相关。以上结果表明, 在缺氧条件下 WSB1 可能与骨肉瘤的转移有关。Wang 等进一步通过体内和体外实验证实 WSB1 可以促进骨肉瘤细胞转移。具体来说, WSB1 通过促进 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(Rac1)的活化和聚合性肌动蛋白的表达来促进细胞迁移。Rac1 是一种小 GTP 酶, 它在细胞迁移中起到重要的作用, Rac1 的活化可以促进细胞的膜突出和细胞骨架的重塑, 从而增强细胞的迁移能力[28]。WSB1 通过激活 Rho GDP 解离

抑制剂 2 (RhoGDI2)下游信号通路来激活 Rac1。RhoGDI2 是 Rho GTPase 的一个抑制因子,它可以抑制 Rac1 的活性。WSB1 与 RhoGDI2 结合并促进其通过泛素-蛋白酶体通路发生降解,从而减少 RhoGDI2 的抑制作用,使 Rac1 得以活化。

3.6. WSB2 在乳腺癌中的研究进展

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。Ma 等[29]通过 UALCAN 分析研究发现 WSB2 在乳腺癌组织中高表达,并通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现,WSB2 的高表达水平与乳腺癌患者的低生存率相关。此外,通过免疫组织化学方法分析发现,WSB2 在乳腺恶性肿瘤组织中的表达水平明显高于相邻正常乳腺组织,这些结果表明 WSB2 会促进乳腺癌细胞的恶性发展。此外, Ma 等还发现 WSB2 是 miR-28-5p 的直接靶基因,其 3'UTR 区域含有 miR-28-5p 结合位点。过表达 WSB2 会减弱 miR-28-5p 对乳腺癌细胞 MCF-7 迁移的抑制作用。以上研究结果表明,miR-28-5p 通过调节 WSB2 表达抑制乳腺癌细胞的迁移,miR-28-5p/WSB2 轴可能成为乳腺癌的新的治疗靶点。

3.7. WSB2 在宣威肺癌中的研究进展

肺癌是世界范围内癌症相关死亡的最主要原因,特别是在中国云南东部的宣威[30]。Wei 等[31]发现 WSB2 在宣威肺癌组织和细胞中的表达水平明显高于其他肺癌组织。敲低 WSB2 明显降低了宣威肺癌细胞的细胞活力、侵袭能力和上皮间质转化过程,同时诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。机制研究揭示,敲低 WSB2 后 c-Myc 和 β -catenin 的蛋白和 mRNA 水平明显降低,而 WSB2 的过表达则呈相反趋势。此外,使用 FH535 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路可以逆转 WSB2 过表达介导的促癌效应。进一步研究发现,WSB2 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路进而加速肺癌的进展。此外,Wei 等发现 WSB2 的高表达与宣威肺癌的 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤大小之间存在负相关关系。

3.8. WSB2 在肝细胞癌中的研究进展

Li 等[32]研究发现,WSB2 基因在肝细胞癌中的表达水平升高,导致 p53 的降解,并激活 IGFBP3-AKT-mTOR 依赖通路,从而推动肝细胞癌的发展。WSB2 是一种新的 p53 降解蛋白,能够促进 HCC 细胞中 K48 链化的 p53 多泛素化,导致 p53 通过蛋白酶体降解。p53 的降解进一步导致 IGFBP3 依赖的 AKT/mTOR 信号通路的激活。此外,研究还发现,WSB2 通过其 SOCS 盒结构域与 p53 四聚体化结构域结合。在临床样本中,高表达的 WSB2 与低表达的野生型 p53 和高表达的 p-mTOR 相关,WSB2 在 HCC 中过度表达并降解野生型 p53,然后激活 IGFBP3-AKT/mTOR 通路,从而推动 HCC 的发生和肺转移。因此,针对 mTOR 可能是治疗 WSB2 高表达和野生型 p53 的 HCC 患者的新策略。依为莫司是一种特殊的口服 mTOR 抑制剂,已被美国食品和药品监督管理局批准用于治疗各种癌症, Li 等在体内和体外研究了依为莫司对肝癌的发生和转移作用,发现依为莫司可以有效抑制 WSB2 触发的肝细胞癌的发生和转移。

3.9. WSB2 在黑色素瘤中的研究进展

黑色素瘤是一种来源于黑色素细胞的上皮性恶性肿瘤,占有恶性肿瘤的 1%~3%,其发病率以每年 6%~7%的速度增长[33]。黑色素瘤具有高度侵袭性,且治疗方案极为有限[34]。ZHANG 等[35]研究发现 WSB2 蛋白在人类黑色素瘤细胞中表达水平高,且与黑色素瘤的组织学类型和淋巴结状态有显著相关性。通过敲低 WSB2 发现黑色素瘤细胞的周期进展和迁移被显著抑制,并且 ZHANG 等发现 WSB2 的下调降低了黑色素瘤细胞中 c-Myc、 β -catenin、p-Rb、细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)和细胞周期蛋白 D3 的水平。

3.10. WSB2 在宫颈癌中的研究进展

在全球范围内, 宫颈癌(GC)是女性第四大常见癌症, 几乎 90%的宫颈癌是由人乳头瘤病毒(HPV)引起的[36]。通过免疫组织化学和分子生物学方法, Bai [37]等检测了 WSB2 在宫颈癌组织和正常组织中的表达水平, 分析了其与临床病理参数的关系。研究结果显示, 在 70 例宫颈癌患者中, 88.6%的病例中 WSB2 的表达呈阳性, 而在 13.3%的正常组织中也有 WSB2 的表达。此外, WSB2 的表达水平与宫颈癌的临床病理参数有关。具体来说, WSB2 的表达与患者的年龄、病理分级、组织分型和淋巴结转移无关, 但随着 FIGO 分期的进展, WSB2 的表达量显著升高, 这表明 WSB2 的表达可能与宫颈癌的发展和进展有关。以上结果表明 WSB2 可能在宫颈癌的发生和发展中起到一定的作用, 并且可能成为宫颈癌的潜在治疗靶点。

3.11. WSB2 在非小细胞肺癌中的研究进展

通过免疫组织化学染色方法, Li [38]等检测了 96 例 IA-III A 期的非小细胞肺癌患者的癌组织和癌旁肺组织, 结果显示: WSB2 主要表达在细胞质和细胞核, 并且其在癌组织中的表达显著高于癌旁组织。通过卡方检验统计并分析 WSB2 在非小细胞肺癌的表达与临床病理参数如性别、年龄、病理类型、临床病理分期等因素是否具有相关性。研究结果显示, WSB2 在肺腺癌中的表现明显高于肺鳞癌, 然而在与患者年龄、性别、吸烟史、TNM 分期等参数上无明显相关性。以上结果表明 WSB2 可能在肺腺癌的发生发展中起到重要作用。

4. 总结与展望

WSB1 和 WSB2 在多种癌症中呈现高表达状态。WSB1 作为 HIF-1 α 的靶基因参与肝癌细胞在缺氧环境下产生耐药机制的过程。WSB1 基因的剪接变化增加了癌症细胞的抗凋亡能力, 进而促进胰腺癌的发展和转移。WSB2 通过降解 P53, 激活 IGFBP3-AKT-mTOR 依赖通路, 进而促进肝细胞的发展和转移。

综上所述, WD 蛋白亚家族可以通过多种信号通路调节肿瘤进展, 参与肿瘤细胞增殖、迁移和耐药等多种生物学过程。因此 WD 蛋白亚家族对于肿瘤的诊治及预后具有重要研究意义。然而目前对于 WD 蛋白亚家族在肿瘤发生发展过程中的具体机制研究尚不明确, 未来仍需要更多更深入的分子机制研究和大规模的临床研究来揭示 WD 蛋白亚家族在肿瘤诊断、治疗及预后方面的作用, 为肿瘤治疗提供更有利的依据。

参考文献

- [1] 中国知网. Globocan2022 全球癌症统计数据解读[EB/OL]. <https://link.cnki.net/urlid/11.9298.R.20240620.1056.024>, 2024-07-18.
- [2] Vasiliauskas, D., Hancock, S. and Stern, C.D. (1999) SWiP-1: Novel SOCS Box Containing WD-Protein Regulated by Signalling Centres and by SHH during Development. *Mechanisms of Development*, **82**, 79-94. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477399000143>
- [3] Choi, D.W., Seo, Y., Kim, E., Sung, K.S., Ahn, J.W., Park, S., et al. (2008) Ubiquitination and Degradation of Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2 by WD40 Repeat/SOCS Box Protein WSB-1. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 4682-4689. <https://doi.org/10.1074/jbc.m708873200>
- [4] Wang, Y., et al. (2015) WDSPdb: A Database for WD40-Repeat Proteins. *Nucleic Acids Research*, **43**, D339-D344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25348404/>
- [5] Villamil, M.A., Liang, Q. and Zhuang, Z. (2013) The WD40-Repeat Protein-Containing Deubiquitinase Complex: Catalysis, Regulation, and Potential for Therapeutic Intervention. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **67**, 111-126. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9637-1>
- [6] Dentice, M., Bandyopadhyay, A., Gereben, B., Callebaut, I., Christoffolete, M.A., Kim, B.W., et al. (2005) The Hedgehog-Inducible Ubiquitin Ligase Subunit WSB-1 Modulates Thyroid Hormone Activation and PTHrP Secretion in the Developing Growth Plate. *Nature Cell Biology*, **7**, 698-705. <https://doi.org/10.1038/ncb1272>

- [7] Kim, J.J., *et al.* (2015) WSB1 Promotes Tumor Metastasis by Inducing pVHL Degradation. *Genes & Development*, **29**, 2244-2257. <https://www.semanticscholar.org/paper/WSB1-promotes-tumor-metastasis-by-inducing-pVHL-Kim-Lee/176bb297b2bab75f463d99cdca16673abaffa097>
- [8] Kim, J.J., *et al.* (2017) WSB1 Overcomes Oncogene-Induced Senescence by Targeting ATM for Degradation. *Cell Research*, **27**, 274-293. <https://www.nature.com/articles/cr2016148>
- [9] Smith, T.F., Gaitatzes, C., Saxena, K. and Neer, E.J. (1999) The WD Repeat: A Common Architecture for Diverse Functions. *Trends in Biochemical Sciences*, **24**, 181-185. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(99\)01384-5](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(99)01384-5)
- [10] Haque, M., Kendal, J.K., MacIsaac, R.M. and Demetrick, D.J. (2016) WSB1: From Homeostasis to Hypoxia. *Journal of Biomedical Science*, **23**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0270-3>
- [11] Hilton, D.J., Richardson, R.T., Alexander, W.S., Viney, E.M., Willson, T.A., Sprigg, N.S., *et al.* (1998) Twenty Proteins Containing a C-Terminal SOCS Box Form Five Structural Classes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 114-119. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.114>
- [12] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2015) Cancer Statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 5-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
- [13] Zhu, Y., Feng, B., Mei, L., *et al.* (2019) Clinical Efficacy of TACE Combined with Apatinib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **24**, 608-614.
- [14] El-Serag, H.B. and Rudolph, K.L. (2007) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*, **132**, 2557-2576. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
- [15] Xu, H., Han, H. and Tian, G. (2020) High Expression of WSB1 Is Associated with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma and Affects Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **25**, 1890-1896.
- [16] Tong, Y., Li, Q., Xing, T., Zhang, M., Zhang, J. and Xia, Q. (2013) HIF1 Regulates WSB-1 Expression to Promote Hypoxia-induced Chemoresistance in Hepatocellular Carcinoma Cells. *FEBS Letters*, **587**, 2530-2535. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.06.017>
- [17] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [18] Boldrini, L. and Bardi, M. (2023) WSB1 Involvement in Prostate Cancer Progression. *Genes*, **14**, Article 1558. <https://doi.org/10.3390/genes14081558>
- [19] Jemal, A., Murray, T., Samuels, A., Ghafoor, A., Ward, E. and Thun, M.J. (2003) Cancer Statistics, 2003. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **53**, 5-26. <https://doi.org/10.3322/canjclin.53.1.5>
- [20] Li, D.H., Xie, K.P., Wolff, R. and Abbruzzese, J.L. (2004) Pancreatic Cancer. *Lancet*, **363**, 1049-1057. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15051286/>
- [21] Postier, R.G. (2003) The Challenge of Pancreatic Cancer. *The American Journal of Surgery*, **186**, 579-582. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.08.018>
- [22] Archange, C., Nowak, J., Garcia, S., Moutardier, V., Calvo, E.L., Dagorn, J., *et al.* (2008) The WSB1 Gene Is Involved in Pancreatic Cancer Progression. *PLOS ONE*, **3**, e2475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002475>
- [23] Smith, M.A., *et al.* (2010) Outcomes for Children and Adolescents with Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2625-2634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20404250/>
- [24] Shichrur, K., Feinberg-Gorenshtein, G., Luria, D., Ash, S., Yaniv, I. and Avigad, S. (2014) Potential Role of WSB1 Isoforms in Growth and Survival of Neuroblastoma Cells. *Pediatric Research*, **75**, 482-486. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.2>
- [25] Ritter, J. and Bielack, S.S. (2010) Osteosarcoma. *Annals of Oncology*, **21**, vii320-vii325. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq276>
- [26] Bakhshi, S. and Radhakrishnan, V. (2010) Prognostic Markers in Osteosarcoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **10**, 271-287. <https://doi.org/10.1586/era.09.186>
- [27] Cao, J., Wang, Y., Dong, R., Lin, G., Zhang, N., Wang, J., *et al.* (2015) Hypoxia-Induced WSB1 Promotes the Metastatic Potential of Osteosarcoma Cells. *Cancer Research*, **75**, 4839-4851. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-0711>
- [28] Ma, N., Xu, E., Luo, Q. and Song, G. (2023) Rac1: A Regulator of Cell Migration and a Potential Target for Cancer Therapy. *Molecules*, **28**, Article 2976. <https://doi.org/10.3390/molecules28072976>
- [29] Ma, L., Zhang, Y. and Hu, F. (2020) Mir-28-5p Inhibits the Migration of Breast-Cancer by Regulating WSB2. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 1562-1570. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4685>
- [30] Li, J.H., *et al.* (2019) Five-Year Lung Cancer Mortality Risk Analysis and Topography in Xuan Wei: A Spatiotemporal

- Correlation analysis. *BMC Public Health*, **19**, Article No. 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744631/>
- [31] 魏学强. WSB2 在宣威肺癌增殖及迁移中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2021.
- [32] Li, X., Zhang, C., Lin, X., Zhang, J., Zhang, Y., Yu, H., *et al.* (2024) Elevated Expression of WSB2 Degrades P53 and Activates the IGFBP3-AKT-mTOR-Dependent Pathway to Drive Hepatocellular Carcinoma. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 177-191. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01142-6>
- [33] Lens, M.B. and Dawes, M. (2004) Global Perspectives of Contemporary Epidemiological Trends of Cutaneous Malignant Melanoma. *British Journal of Dermatology*, **150**, 179-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05708.x>
- [34] Atallah, E. and Flaherty, L. (2005) Treatment of Metastatic Malignant Melanoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **6**, 185-193. <https://doi.org/10.1007/s11864-005-0002-5>
- [35] Zhang, Y., Li, Z., Zhao, W., Hu, H., Zhao, L., Zhu, Y., *et al.* (2019) WD Repeat and SOCS Box Containing Protein 2 in the Proliferation, Cycle Progression, and Migration of Melanoma Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **116**, Article ID: 108974. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108974>
- [36] Nabirye, J., Okwi, L.A., Nuwematsiko, R., Kiwanuka, G., Muneza, F., Kanya, C., *et al.* (2020) Health System Factors Influencing Uptake of Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine among Adolescent Girls 9-15 Years in Mbale District, Uganda. *BMC Public Health*, **20**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8302-z>
- [37] 白云, 熊艳杰, 吴颖露, 等. Wsb2 在宫颈癌中的表达及其与临床相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(3): 247-251.
- [38] 李乔林. Wsb2 在非小细胞肺癌中的表达及临床相关性的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.