

## Скаффолд-белки семейства IQGAP – мультифункциональные регуляторы внутриклеточной сигнализации и опухолевой трансформации

П.А. Сквородникова<sup>1,2</sup>, М.С. Чесноков<sup>1</sup>, А.А. Будко<sup>1,3</sup>, И.Ф. Кустова<sup>1</sup>, Н.Л. Лазаревич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12;

<sup>3</sup>факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1

**Контакты:** Наталия Леонидовна Лазаревич [lazarevich.nl@gmail.com](mailto:lazarevich.nl@gmail.com)

Скаффолд-белки, координирующие формирование многокомпонентных белковых комплексов, участвуют в передаче клеточных сигналов по многим сигнальным путям и поэтому являются важными регуляторами клеточных свойств. Белки семейства активаторов гуанозинтрифосфатаз, содержащих IQ-мотивы (IQ Motif Containing GTPase Activating Protein, IQGAP), – многообещающие объекты для исследования роли скаффолд-белков в регуляции внутриклеточной сигнализации и развитии онкологических и других заболеваний. Это семейство включает 3 белка (IQGAP1, IQGAP2 и IQGAP3), обладающие выраженными различиями в спектрах экспрессии и выполняемых функциях. Для всех 3 представителей семейства IQGAP описаны характерные геномные нарушения и изменения экспрессии в различных опухолях. В настоящем обзоре детально рассмотрены строение белков семейства IQGAP, их участие в регуляции клеточных характеристик и взаимодействие с компонентами внутриклеточных сигнальных каскадов. Особое внимание уделено наиболее современным данным о нарушениях функции генов IQGAP в различных типах опухолей и анализу их возможной роли в опухолевой прогрессии, а также их связи с клинико-патологическими характеристиками опухолей.

**Ключевые слова:** скаффолд-белки, IQGAP, мультибелковый комплекс, MAP-киназный каскад, сигнальный путь Wnt, β-катенин, опухолевая прогрессия, протоонкоген, опухолевый супрессор

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-36-45

### IQGAP scaffold proteins are the multifunctional regulators of cellular signaling and malignant transformation

P.A. Skovorodnikova<sup>1,2</sup>, M.S. Chesnokov<sup>1</sup>, A.A. Budko<sup>1,3</sup>, I.F. Kustova<sup>1</sup>, N.L. Lazarevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Biological Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt,  
Moscow 119991, Russia

Scaffold proteins coordinate the assembling of multicomponent protein complexes and participate in transduction of cellular signals via multiple signaling pathways therefore acting as important regulators of cell properties. IQ Motif Containing GTPase Activating Proteins (IQGAPs) are promising targets for studying the role of scaffold proteins in intracellular signaling regulation and development of cancer and other diseases. IQGAP family includes 3 proteins (IQGAP1, IQGAP2 and IQGAP3) that differ considerably by their expression patterns and functions. Distinct genomic aberrations and expression changes in various tumors were reported for all three IQGAP family members. The present paper thoroughly reviews the structure of IQGAP proteins, their involvement in regulation of cell characteristics and interactions with components of intracellular signaling pathways. Special attention is given to the up-to-date data on deregulation of IQGAP genes functions in different tumor types, analysis of their possible role in tumor progression and their associations with clinicopathological tumor characteristics.

**Key words:** scaffold proteins, IQGAP, multiprotein complex, MAP-kinase cascade, Wnt signaling pathway, β-catenin, tumor progression, protooncogene, tumor suppressor

#### Введение

Биологические свойства клеток регулируются сложнейшей сетью сигнальных путей и каскадов, скоординированная работа которых необходима для под-

держания нормальной жизнедеятельности клетки. Нарушения передачи сигнала по внутриклеточным путям приводят к комплексным изменениям клеточных свойств и часто связаны с развитием различных

патологий, в первую очередь злокачественных новообразований. Тщательное исследование таких сигнальных путей, как митоген-активируемый протеинкиназный (mitogen-activated protein kinases, MAPK) каскад, фосфоинозитид-3-киназный (phosphoinositide-3-kinases, PI3K) путь и сигнализация Wnt/ $\beta$ -катенин, позволило лучше понять молекулярные механизмы регуляции клеточных свойств и разработать способы направленного воздействия на активность этих механизмов. Однако в последнее время появляется все больше свидетельств в пользу того, что чрезвычайно важную роль в регуляции передачи клеточных сигналов играют не только сами сигнальные белки, но и так называемые скаффолд-белки («белки-платформы», адапторные белки), которые координируют сборку многокомпонентных белковых комплексов. Скаффолд-белки могут связывать в единый комплекс несколько элементов одного сигнального пути, тем самым модулируя эффективность передачи соответствующего сигнала [1]. При этом один и тот же скаффолд-белок может взаимодействовать с компонентами разных сигнальных каскадов, поэтому нарушения его функций могут вызывать широкий спектр изменений клеточных свойств. Так, мутации скаффолд-белков APC и AXIN, регулирующих активность сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин, приводят к развитию аденоматозного полипоза толстой кишки и колоректальных опухолей [2]. Гиперэкспрессия скаффолд-белка NEDD9 вызывает значительное повышение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии, нарушениям клеточного цикла и цитокинеза [3]. Многообещающими объектами для исследования в этом направлении представляются белки семейства IQGAP (белки-активаторы ГТФаз, содержащие IQ-мотивы, IQ Motif Containing GTPase Activating Protein) [4]. Данный обзор посвящен детальному рассмотрению строения и функций этих белков, а также их связи с развитием онкологических заболеваний.

IQGAP – семейство высокогомологичных многодоменных скаффолд-белков, на которых происходит сборка многих регуляторных белковых комплексов. Белки семейства IQGAP экспрессируются у всех эукариот – от *Saccharomyces cerevisiae* до человека [4]. У млекопитающих описано 3 представителя этого семейства: IQGAP1 (хромосома 15, локус q26.1), IQGAP2 (хромосома 5, локус q13.3) и IQGAP3 (хромосома 1, локус q21.3) с аналогичным доменным строением, но различными паттернами тканеспецифической экспрессии, внутриклеточной локализацией и функциями [5, 6].

Белки семейства IQGAP регулируют внутриклеточную сигнализацию, пролиферацию и миграцию клеток, вовлечены в процессы цитокинеза и транспорта везикул. Они участвуют в регуляции адгезии клеток и реорганизации цитоскелета посредством активации RHO-ГТФазного и  $Ca^{2+}$ -зависимого сигнальных путей. Другой функцией белков IQGAP является участие в формировании межклеточных контактов в эпителиальных тканях.

### Доменная структура белков семейства IQGAP

Белки семейства IQGAP – большие цитоплазматические скаффолд-белки массой 180–190 кДа [4]. Аминокислотные последовательности IQGAP2 и IQGAP3 идентичны IQGAP1 на 62 и 59 % соответственно [7]. Как и все скаффолд-белки, IQGAP содержат несколько консервативных доменов, отвечающих за связывание с регулирующими IQGAP белками-партнерами. Доменная структура одинакова для всех представителей семейства IQGAP и показана на рис. 1 на примере IQGAP1.

- Домен, гомологичный кальпонину (calponin homology domain (CHD) домен), состоит из 6  $\alpha$ -спиралей и обеспечивает связывание с F-актином [4, 8]. IQGAP1 связывается с F-актином посредством одного CHD, в то время как актинсвязывающие белки других семейств содержат несколько подобных доменов. В составе белка IQGAP1 этот домен связывает также кальмодулин (CaM) и ионы кальция, хотя связывание последних не типично для CHD [4].
- Домен WW содержит триптофан и способен связывать различные богатые пролином белки, однако взаимодействия IQGAP с такими белками пока не описаны. С другой стороны, WW-домен IQGAP1 и IQGAP3 может стимулировать активацию компонента MAPK-сигнального каскада ERK, связываясь с ERK1/2, не имеющими обогащенных пролином мотивов [4]. При этом IQGAP3 взаимодействует только с ERK1 [9], в то время как IQGAP1 взаимодействует как с ERK1, так и с ERK2 [10]. Причины такой селективности пока не установлены.
- Четыре IQ-мотива, содержащие изолейцин/лейциновый и глутаминовый остатки, представляют собой  $\alpha$ -спиральные сегменты [4, 11]. IQ-мотивы обеспечивают взаимодействие с  $Ca^{2+}$ -связывающими белками, в том числе с CaM легкой цепью миозина и белками семейства S100 [12]. Способность взаимодействовать с вышеперечисленными белками зависит от концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . В присутствии ионов кальция с CaM связываются 2-й и 3-й IQ-мотивы в IQGAP2 и все 4 IQ-мотива IQGAP1 и IQGAP3. В отсутствие ионов кальция нестабильные связи с CaM образуют 1-й IQ-мотив IQGAP2 и IQGAP3 и 3-й и 4-й IQ-мотивы IQGAP1. Стабильность связей CaM с разными IQ-мотивами может различаться, однако этот вопрос пока что недостаточно хорошо исследован. С легкой цепью миозина формирует связи 1-й IQ-мотив IQGAP1 и IQGAP3. Белок S100B взаимодействует с 1-м и 2-м IQ-мотивами IQGAP1, но не связывается с IQGAP2 и IQGAP3 [11, 12]. Более того, IQ-мотивы IQGAP1 способны к взаимодействию с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), киназой MAPK (MEK) и другими сигнальными белками [4].
- Домен, связывающий белки, обладающие ГТФазной активностью (GRD-домен), –  $\alpha$ -спиральный сег-

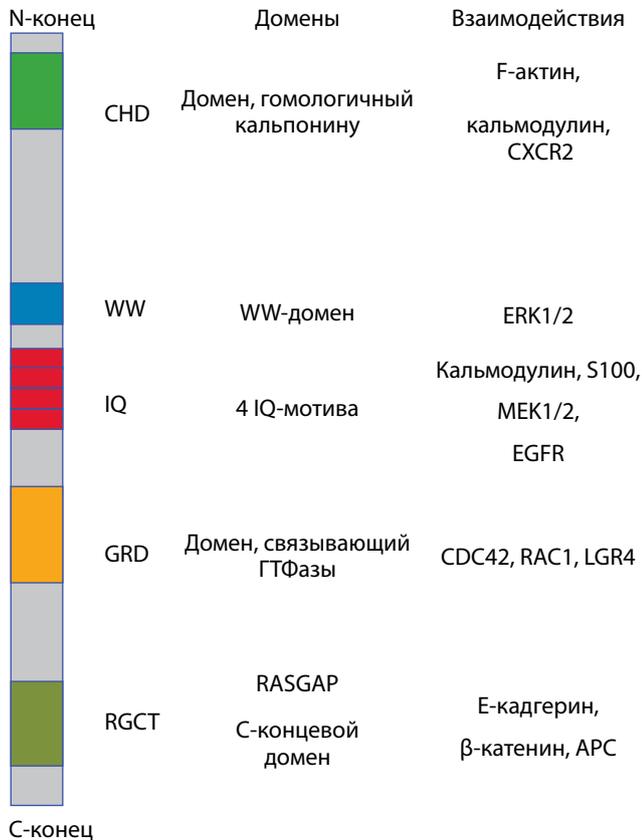


Рис. 1. Доменная структура IQGAP1 млекопитающих (адаптировано из [4]). ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза.

мент, который непосредственно взаимодействует с RHO-ГТФазами RAC1 и CDC42 [4, 13]. GRD не несет необходимого для гидролиза ГТФ остатка аргинина, который замещен на треонин, поэтому гидролиза не происходит, и белки RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ стабилизируются в активном состоянии [4, 5]. Вероятно, IQGAP2 может связывать и ГДФ-связанные белки [4].

- RASGAP С-концевой домен (RGCT) является уникальным для белков IQGAP и способствует взаимодействию IQGAP1 с белком адгезионных контактов E-кадгерин, β-катенином и APC [4]. В отличие от IQGAP1, связывание IQGAP2 с β-катенином экспериментально не доказано [14]. IQGAP1 и IQGAP2, в отличие от IQGAP3, содержат на С-конце атипичный фосфоинозитидсвязывающий домен, через который происходят их взаимодействие с фосфатидилинозитол-3-фосфатом и регуляция PI3K-сигнализации [15].

Способность служить платформой для связывания большого количества различных сигнальных белков обуславливает важную роль, которую белки семейства IQGAP играют во многих сигнальных каскадах и клеточных процессах [4].

#### Функции и локализация белков семейства IQGAP

Наиболее изученным членом семейства является IQGAP1. Он экспрессируется во всех тканях и органах,

локализован в цитоплазме клеток и на внутренней стороне мембраны, наибольшая его концентрация наблюдается в непосредственной близости от E-кадгеринных межклеточных контактов [16]. По всей видимости, основная функция IQGAP1 – регуляция перестройки адгезионных контактов и актинового цитоскелета, особенно в примембранных областях. В свою очередь перестройка актина в значительной степени определяет подвижность клеток и их способность к миграции [16–18]. Другой функцией, выполняемой локализованным на мембране IQGAP1 в околосмембранном пространстве, является модуляция экзоцитоза [19]. Поскольку в процессе экзоцитоза в околосмембранное пространство выбрасываются в том числе и матричные протеиназы, IQGAP1 может быть регулятором перестроек внеклеточного матрикса и ассоциированной с ними клеточной инвазии [20]. Помимо этого, IQGAP1 контролирует пролиферативную активность как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток, что может указывать на его возможную роль в регуляции процессов ангиогенеза [7]. Таким образом, IQGAP1 – универсальный регулятор целого комплекса клеточных характеристик, связанных с миграцией, пролиферацией и взаимодействием с микроокружением клеток в ткани.

Экспрессия IQGAP2 более тканеспецифична, чем экспрессия IQGAP1. В норме IQGAP2 экспрессируется в печени, предстательной железе, почках, щитовидной железе, желудке, семенниках, слюнных железах и тромбоцитах. IQGAP2 выявляется в ядре, цитоплазме и областях межклеточных контактов [7, 21]. IQGAP2-зависимая регуляция перестройки актинового цитоскелета описана в тромбоцитах [21], однако влияние IQGAP2 на архитектуру актина не носит настолько универсального характера, как в случае IQGAP1. IQGAP2 способен регулировать метаболизм и запасание глюкозы и липидов. У мышей, дефицитных по гену *Iqgap2*, наблюдается повышение уровня инсулина в плазме крови, а также гиперактивация глюконеогенеза и гликолиза в печени, что способствует развитию гипергликемии и увеличению синтеза липидов. Быстрое накопление липидов совместно с повышением уровня инсулина приводит к ожирению [22]. В толстом кишечнике IQGAP2 необходим для развития воспалительной реакции; мыши с инактивированным IQGAP2 проявляют повышенную устойчивость к действию химических агентов, индуцирующих острый колит [23].

IQGAP3 синтезируется преимущественно в тканях головного мозга и регулирует рост аксонов [7]. Его экспрессия также обнаружена в легких, семенниках, тонкой и толстой кишке [5, 7]. IQGAP3 локализован в цитоплазме и межклеточных контактах [7]. Активация экспрессии IQGAP3 описана в пролиферирующих гепатоцитах при регенерации печени мыши, также он стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы [24, 25].

### Участие IQGAP в сигнальных каскадах

Важнейшая функция скаффолд-белков, к которым относятся белки семейства IQGAP, – координация сборки белковых комплексов, включающих компоненты внутриклеточных сигнальных путей. Связывая в непосредственной близости несколько сигнальных белков, скаффолд-белки могут не только влиять на активность одного конкретного сигнального пути, но и обеспечивать комплексные взаимодействия между несколькими системами клеточной сигнализации [1]. В данном разделе рассмотрены основные сигнальные пути, в регуляцию которых вовлечены белки семейства IQGAP (рис. 2).

Наиболее исследованным из IQGAP-регулируемых сигнальных каскадов является  $\beta$ -катениновый путь. IQGAP1 непосредственно связывается с  $\beta$ -катенином и способствует диссоциации  $\alpha$ -катенина из межклеточных соединений, ослабляя межклеточную адгезию [7]. Таким образом, между комплексами E-кадгерин- $\beta$ -катенин- $\alpha$ -катенин и E-кадгерин- $\beta$ -катенин-IQGAP1 существует динамическое равновесие, и соотношение этих комплексов определяет прочность адгезии. Комплекс белков с  $\alpha$ -катенином стабилизирует межклеточную адгезию, комплекс с IQGAP1, напротив, способствует миграции клеток [26].

IQGAP1 может стимулировать ядерную функцию  $\beta$ -катенина, защищая его от деградации, выступая в качестве каркаса для сборки комплекса  $\beta$ -катенина и ключевого компонента Wnt-сигнального пути Dishevelled (DVL), а также усиливая их транспорт в ядро [27]. Гиперэкспрессия IQGAP1 усиливает ядерную локализацию  $\beta$ -катенина и  $\beta$ -катенин-зависимую транскрипцию в клетках карциномы толстой кишки и эпителиальных клетках бронхов человека. Инактивация гена *Iqgap2* у мышей приводит к повышению экспрессии IQGAP1 в гепатоцитах, которое сопровождается увеличением содержания  $\beta$ -катенина и экспрессией его прямой мишени – циклина D1 [7, 28].

IQGAP3 также может активировать Wnt-сигнальный путь. Для IQGAP3 описано взаимодействие с рецептором LGR4, за счет которого происходит активация Wnt-сигнального пути [29].

Другой охарактеризованный партнер белков IQGAP – ключевой белок адгезионных контактов эпителиальных клеток E-кадгерин. IQGAP1 может связываться непосредственно с E-кадгерином и ингибировать связывание его молекул друг с другом. Таким образом, избыточная экспрессия IQGAP1 уменьшает E-кадгерин-опосредованную межклеточную адгезию [7, 16].

IQGAP1 является регулятором динамики актина, опосредуя передачу сигнала через RAC1/CDC42. Связываясь с ними, IQGAP1 стабилизирует активные RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ комплексы, за счет чего обеспечивает миграцию клеток [5, 7]. В мигрирующих клетках IQGAP1 локализуется на переднем крае. Повышение экспрессии IQGAP1 увеличивает количество активного CDC42 и способствует миграции клеток [7].

IQGAP1 также может влиять на динамику актина через EGF-опосредованную стимуляцию активности RHOA [30]. IQGAP1 необходим для индукции миграции клеток под действием фактора роста фибробластов (FGF), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и гиалуронана [7]. Образуя комплекс с актин-сшивающим белком филамином А, IQGAP1 способствует реорганизации актиновых филаментов и стимуляции клеточной миграции [4, 7].

Взаимодействуя с RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ, IQGAP2 может также стимулировать клеточную подвижность, например при активации тромбоцитов. При этом он перемещается из цитоплазмы в филоподии, а окрашивание тела клетки становится менее выраженным [21].

Сигнальный путь MAPK участвует в многочисленных биологических процессах, таких как пролиферация, дифференцировка и миграция. IQGAP1, являясь каркасным белком, взаимодействует со многими компонентами MAPK-сигнального каскада: EGFR, K-RAS, RAF, MEK и ERK, что приводит к активации этого сигнального пути [4]. IQGAP3, как и IQGAP1, взаимодействует с RAS, при этом IQGAP1 способствует взаимодействию между K-RAS и B-RAF, а IQGAP3 модулирует сигналы H-RAS/ERK. При этом IQGAP3 специфически взаимодействует с активным RAS в ГТФ-связанной форме. Нокдаун IQGAP3 подавляет активность RAS, но не других малых ГТФаз. Таким образом, IQGAP3 может регулировать пролиферацию эпителиальных клеток через RAS-зависимую активацию ERK [25].

Взаимодействие IQGAP1 с различными компонентами MAPK-пути может изменяться при стимуляции EGF, которая способствует связи IQGAP1 с MEK-1, однако ослабляет связь IQGAP1 с MEK-2. Это приводит к усилению пролиферации и снижению уровня дифференцировки клеток [26]. Важно отметить, что IQGAP1 способствует EGF-зависимой активации EGFR, а взаимодействие с IQGAP1 необходимо для полной активации рецептора при связывании с лигандом [4].

В панкреатических В-клетках IQGAP1 регулирует эндоцитоз путем взаимодействия с CDC42, что приводит к сборке на плазматической мембране комплекса из RAB27a и коронина 3, необходимого для клатрин-зависимого эндоцитоза [4].

IQGAP2 регулирует активность NF- $\kappa$ B-сигнального пути. При инактивации IQGAP2 происходит снижение активности NF- $\kappa$ B-сигнального пути, что позволяет предположить, что IQGAP2 – важный участник передачи сигнала от фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) к NF- $\kappa$ B [4]. Как уже сказано выше, IQGAP2 необходим для развития воспалительной реакции в толстой кишке. По всей видимости, IQGAP2 стимулирует воспалительную реакцию на 2 различных уровнях: локально – через TLR4/NF- $\kappa$ B-сигнальный путь и системно, контролируя созревание и репертуар миелоидных клеток иммунной системы [23].



Белки IQGAP играют эволюционно консервативную роль в цитокинезе. IQGAP3, в отличие от IQGAP1 и IQGAP2, связывается с аниллином во время анафазы. Аниллин также является скаффолд-белком, необходимым для сборки сократительного кольца в экваториальной зоне при цитокинезе. Локализация IQGAP3 также зависит от аниллина. В свою очередь IQGAP3 совместно с IQGAP1 регулируют локализацию RHOA в составе сократительного кольца, способствуя его активации, которая необходима для сокращения актомиозинового кольца. Показано, что IQGAP1 регулирует локализацию RHOA аниллин-независимым способом, однако более точных данных об этом взаимодействии пока не получено. Снижение экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 приводит к дефектам цитокинеза и образованию многоядерных клеток, эффект становится более выраженным при подавлении экспрессии обоих белков [31]. Избирательное связывание аниллина с IQGAP3, но не с IQGAP1 и IQGAP2, может указывать на особую роль IQGAP3 в регуляции цитокинеза.

Во время поляризации клеток IQGAP1 контролирует динамику микротрубочек. Он локализуется в базолатеральной мембране эпителиальных клеток, чтобы правильно ориентировать веретено деления. Такая локализация IQGAP1 и поляризация микротрубочек контролируются посредством EGFR-зависимых сигнальных путей. Изменение базолатеральной локализации IQGAP1 или EGFR приводит к неправильной ориентации митотического веретена [32].

Наиболее подробно функции белков семейства IQGAP исследованы в цитоплазме, однако сейчас появляется все больше данных об их участии в регуляции транскрипции. IQGAP1 накапливается в ядре в G1/S-фазе клеточного цикла, взаимодействует с различными регуляторами транскрипции, включая рецептор эстрогена альфа (estrogen receptors alpha, ER- $\alpha$ ) и ядерные факторы NRF2 и NFAT1, и через них влияет на экспрессию генов. Прямое связывание IQGAP1 с ER- $\alpha$  необходимо для нормального функционирования последнего. По аналогии с IQGAP-зависимым секвестрированием  $\beta$ -катенина, IQGAP1 непосредственно взаимодействует с NRF и повышает его стабильность [4, 33].

Таким образом, белки семейства IQGAP являются важными структурными элементами, образующими активные комплексы с компонентами таких регуляторных путей клетки, как MAPK- и Wnt-зависимые сигнальные каскады. Участие в передаче сигнала по этим путям приводит к тому, что изменения экспрессии IQGAP могут оказывать выраженное влияние на подвижность, пролиферацию и дифференцировку клеток, экспрессию генов, активность везикулярного транспорта и перестройку актинового цитоскелета. Особый интерес представляет исследование роли белков IQGAP в опухолевых клетках, поскольку нарушение их функций может повлечь за собой одновременные комплексные изменения клеточных свойств, что часто наблюдается в процессе злокачественной транс-

формации и прогрессии опухолей. Ниже мы рассмотрим имеющуюся на сегодняшний день информацию об изменениях активности белков IQGAP в опухолях и ассоциированных с этими изменениями эффектах.

### **Изменения активности генов IQGAP в канцерогенезе**

Роль белков семейства IQGAP в развитии опухолей в большей степени исследована для IQGAP1 и IQGAP2. Полученные на сегодняшний день данные указывают на то, что во многих типах опухолей IQGAP1 проявляет свойства, характерные для протоонкогена, в то время как IQGAP2 является опухолевым супрессором [14]. Функции IQGAP3 в канцерогенезе пока исследованы недостаточно.

Наиболее частое изменение экспрессии IQGAP1 в злокачественных новообразованиях – гиперэкспрессия, которая описана в опухолях печени [34–36], щитовидной железы [37], желудка [38, 39], молочной железы [40], кожи [41], кишечника [42], яичников [43], астроцитомы [7] и плоскоклеточного рака области головы и шеи [44]. Согласно данным сервиса cBioPortal частыми типами перестроек гена IQGAP1 в этих опухолях являются амплификации и точечные миссенс-мутации, при этом делеций или мутаций, приводящих к преждевременному обрыву трансляции, почти не наблюдается [45, 46]. Лучшее всего нарушения функций IQGAP1 и связанные с ними эффекты исследованы в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (ГК) и карциномы желудка.

Для ГК описано повышение экспрессии IQGAP1 в опухолевой ткани относительно прилежащей нормальной ткани [34]. При циррозе печени и гепатоцеллюлярной аденоме (доброкачественной опухоли печени) подобного повышения не происходит [35]. Экзогенная экспрессия IQGAP1 в клетках ГК усиливает их агрессивность и стимулирует пролиферацию, в то время как его инактивация оказывает обратный эффект. Повышение экспрессии IQGAP1 при ГК ассоциировано с увеличением количества АКТ, фосфорилированного по серину-473; предполагается, что IQGAP1 выступает в роли скаффолд-белка для фосфорилирования АКТ киназой mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), способствуя активации АКТ и дальнейшей передаче сигнала. В результате происходит ингибирование апоптоза, что является важным этапом опухолевой прогрессии [34]. Другая функция IQGAP1 – взаимодействие с  $\beta$ -катенином и стимуляция его экспрессии. Повышение экспрессии IQGAP1 и  $\beta$ -катенина способствует пролиферации и миграции клеток, а также коррелирует со стадией развития опухоли [36].

При карциноме желудка транслокация IQGAP1 из цитоплазмы на внутреннюю сторону мембраны клетки коррелирует с дисфункцией E-кадгерина и низкой степенью дифференцировки опухоли [39]. Низкий уровень экспрессии IQGAP1 в ткани карциномы желудка – благоприятный прогностический фактор [38].

Увеличение экспрессии IQGAP1 характерно для опухолей щитовидной железы. IQGAP1 может непосредственно связываться с ER- $\alpha$ , стимулируя его транскрипционную активность, клеточную пролиферацию и способность к инвазии [37]. Связь гиперэкспрессии IQGAP1 с высокой способностью опухолевых клеток к инвазии также продемонстрирована для опухолей молочной железы, кишечника и яичников [40, 42, 43].

Опухоль-специфические нарушения функций IQGAP2 исследованы хуже, чем IQGAP1. В отличие от IQGAP1, для IQGAP2 описано снижение экспрессии при ГК [14, 35, 47], карциноме желудка [48] и опухолях предстательной железы [49]. Среди генетических нарушений гена *IQGAP2* в клетках аденокарциномы предстательной железы преобладают делеции, в то время как в опухолях желудка чаще наблюдаются точечные миссенс-мутации [45, 46].

Для гепатоцитов нормальной печени характерна высокая экспрессия IQGAP2, приблизительно в 1000 раз превышающая экспрессию IQGAP1. Экспрессия IQGAP2 сохраняется при циррозе, а также в клетках аденомы печени, однако значительно снижается в ГК. Такое снижение не связано с эпигенетической регуляцией промотора гена *IQGAP2*, так как его гиперметилирование не наблюдается ни в нормальной, ни в опухолевой ткани [35]. Вероятно, в патогенезе ГК IQGAP1 и IQGAP2 могут обладать противоположными функциями. Повышение экспрессии IQGAP1 и снижение экспрессии IQGAP2 коррелируют с такими неблагоприятными клинико-патологическими параметрами, как поздняя стадия опухолевого процесса, большой размер опухоли, неполная инкапсуляция опухоли и низкий уровень дифференцировки опухолевой ткани. Комплексное изменение экспрессии IQGAP (повышение IQGAP1 и понижение IQGAP2) является независимым неблагоприятным фактором прогноза выживаемости пациентов и ассоциировано с ранним развитием рецидива опухоли [50].

Исследование возможной роли IQGAP2 в гепатокарциногенезе проводилось на мышах, дефицитных по гену *Iqgap2*. Инактивация *Iqgap2* не влияла на фертильность и эмбриональное развитие, однако с возрастом в ткани печени *Iqgap2*-дефицитных мышей наблюдалось увеличение доли апоптотических клеток по сравнению с контрольными животными. Активная апоптотическая гибель гепатоцитов вызывает ряд последовательных событий: воспаление, некроз клеток печени, стресс-индуцированную регенерацию и фиброз, что приводит к развитию ГК у мышей, дефицитных по гену *Iqgap2*. Других нарушений функций печени у *Iqgap2*<sup>-/-</sup> мышей не выявлено; возникновения опухолей в других органах и тканях также не наблюдалось [28].

Развитие ГК у *Iqgap2*<sup>-/-</sup> мышей сопровождается индукцией экспрессии гена *Iqgap1* и активацией Wnt-/ $\beta$ -катенин-сигнального пути. Одновременный нокаут *Iqgap2* и *Iqgap1* у мышей приводит к уменьшению

частоты развития ГК и размеров опухолей, увеличению показателей общей выживаемости при развитии заболевания по сравнению с *Iqgap2*<sup>-/-</sup> мышами. Для нормальных гепатоцитов мыши характерны мембранная локализация белков E-кадгерина,  $\beta$ -катенина и *Iqgap1*, примембранная и цитоплазматическая локализация *Iqgap2*. У *Iqgap2*-дефицитных мышей *Iqgap1* и  $\beta$ -катенин локализируются преимущественно в цитоплазме, а экспрессия E-кадгерина подавлена. При этом в клетках ГК, развивающихся у *Iqgap2*<sup>-/-</sup> мышей, активируется экспрессия мутантной формы  $\beta$ -катенина, для которой характерна цитоплазматическая и ядерная локализация, что приводит к гиперактивации Wnt-/ $\beta$ -катенин-сигнального пути и гиперэкспрессии циклина D1, что способствует пролиферации клеток [28].

Описанные закономерности указывают на то, что функции IQGAP2 в ГК фактически противоположны функциям IQGAP1, что позволяет рассматривать IQGAP2 как возможный опухолевый супрессор, подавление активности которого связано с развитием ГК.

Значительное снижение уровня экспрессии IQGAP2, связанное с метилированием промотора гена, описано в клетках карциномы желудка и связано с усилением миграционного потенциала клеток [48]. Подавление IQGAP2 также наблюдается на поздних стадиях развития опухолей предстательной железы; эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что IQGAP2 подавляет пролиферацию и инвазию клеток, а также стимулирует экспрессию E-кадгерина посредством ингибирования активности сигнального пути АКТ [49]. Таким образом, IQGAP1 и IQGAP2 могут играть функционально противоположные роли в развитии не только ГК, но и карциномы желудка и других опухолей.

IQGAP3 является наименее исследованным представителем семейства IQGAP. На сегодняшний день изменения его функции, связанные с развитием злокачественных новообразований, изучены в опухолях легкого [9], при плоскоклеточном раке кожи [41] и в ГК [51, 52]. Для гена *IQGAP3* характерна высокая (до 20 %) частота амплификации в опухолях легкого, молочной железы и печени [45, 46], что позволяет предположить наличие у него проопухолевых функций. В случае злокачественных новообразований легкого это предположение подтверждено экспериментально.

В опухолях легкого повышение экспрессии IQGAP3 способствует подавлению экспрессии E-кадгерина, что стимулирует клеточную миграцию и инвазию. Подавление экспрессии IQGAP3 в клеточной линии аденокарциномы легкого вызывает снижение миграционного и пролиферативного потенциала, а также снижение туморогенности клеток при внутривенной инъекции мышам [9]. Повышение экспрессии IQGAP3 по сравнению с нормальной тканью легкого наблюдается как в ткани первичной аденокарциномы легкого, так и в отдаленных метастазах. Высокий уровень экспрессии IQGAP3 рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при аденокарциноме легкого

и отрицательно коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов [53].

IQGAP1 и IQGAP3 экспрессируются как в нормальном эпидермисе, так и в ткани плоскоклеточного рака кожи. При этом IQGAP1 выявляется во всех слоях эпидермиса, а IQGAP3 – в основном в пролиферирующих базальных клетках. Для прогрессии эпидермальных опухолей необходимы повышенные уровни экспрессии IQGAP1 и IQGAP3 по сравнению с нормальной тканью; подавление экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 приводит к значительному ослаблению злокачественного потенциала развивающихся опухолей [41].

В культуре первичных кератиноцитов при подавлении экспрессии IQGAP1 на 90 % происходит снижение количества белка IQGAP3. При этом обратного влияния подавления экспрессии IQGAP3 на 96 % на синтез IQGAP1 не наблюдается. В обоих случаях сильное подавление экспрессии белков приводит к остановке пролиферации, в то время как частичное подавление экспрессии не оказывает подобных эффектов. Остановка пролиферации не является следствием дифференцировки, клеточного старения или апоптоза. Кроме этого, подавление экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 снижает активность EGFR- и MAPK-зависимых сигнальных каскадов, контролирующей активность клеточного цикла [41]. Таким образом, информация, полученная при исследовании опухолей легкого и кожи, указывает на то, что IQGAP3 может обладать проопухолевыми функциями, как и IQGAP1.

В отличие от IQGAP1 и IQGAP2, данные о роли IQGAP3 в регуляции свойств нормальных и трансформированных клеток печени неоднозначны. С одной стороны, повышение экспрессии IQGAP3 описано

в гепатоцитах при регенерации печени мыши после частичной гепатэктомии, поэтому IQGAP3 может рассматриваться как стимулятор пролиферации [24]. С другой стороны, при индукции ГК у мышей действием канцерогена диэтилнитрозамина происходят снижение экспрессии *Iqgap2* и *Iqgap3* в опухолевой ткани и повышение экспрессии *Iqgap1*, *Hras*, *Kras*, *Nras*, *Mras*, каспазы 3 и *Bax* [51]. В культуре клеток гепатомы человека HepG2 экспрессия IQGAP2 и IQGAP3 повышается при инактивации IQGAP1; это изменение сопровождается снижением экспрессии генов семейства *RAS*, индукцией апоптоза и ослаблением инвазивной способности клеток [52]. Для уточнения роли IQGAP3 в гепатоканцерогенезе необходимы дальнейшие исследования, включающие эксперименты по гиперэкспрессии и подавлению синтеза IQGAP3 в клетках ГК *in vitro* и *in vivo*.

Итак, скаффолд-белки семейства IQGAP оказывают выраженное влияние на процесс опухолевой прогрессии. IQGAP1 проявляет проопухолевые свойства, повышение его экспрессии характерно для многих видов новообразований. IQGAP2 менее исследован, чем IQGAP1, для него описано понижение экспрессии в некоторых типах опухолей, что позволяет предположить, что он может выполнять функции опухолевого супрессора. Роль IQGAP3 в канцерогенезе пока четко не определена, а изменения его экспрессии отличаются в разных типах опухолей. По совокупности описанных к настоящему времени биологических свойств можно предположить, что IQGAP3, как и IQGAP1, будет демонстрировать протоонкогенные свойства. Основная информация об изменениях экспрессии белков семейства IQGAP в опухолях и вызываемых этими изменениями эффектах представлена в таблице.

Изменение уровня экспрессии представителей семейства IQGAP в различных типах опухолей

Белок	Тип опухоли	Наблюдаемое в опухолях изменение экспрессии	Влияние на свойства опухолевых клеток	Источник
IQGAP1	Гепатоцеллюлярная карцинома	Повышение	Стимуляция пролиферации и миграции, подавление апоптоза	[34–36, 52]
	Карцинома желудка	Повышение	Нет данных	[38]
	Опухоли щитовидной железы	Повышение	Стимуляция пролиферации и миграции, активация эстроген-зависимых генов	[37]
	Плоскоклеточный рак кожи	Повышение	Стимуляция пролиферации	[41]
IQGAP2	Гепатоцеллюлярная карцинома	Понижение	Стимуляция пролиферации, индукция апоптоза	[14, 28, 35, 47, 50]
	Карцинома желудка	Понижение	Стимуляция миграции	[48]
	Опухоли предстательной железы	Понижение	Подавление пролиферации и инвазии	[49]
IQGAP3	Аденокарцинома легкого	Повышение	Стимуляция миграции и пролиферации	[9, 53]
	Плоскоклеточный рак кожи	Повышение	Стимуляция пролиферации	[41]
	Гепатоцеллюлярная карцинома	Понижение	Нет данных	[51]

**Заключение**

Представители семейства IQGAP – важные регуляторы многих процессов как происходящих в нормальных клетках, так и связанных с развитием опухолей. Являясь скаффолд-белками, IQGAP участвуют в сборке белковых комплексов и передаче регуляторных сигналов посредством регуляции активности MAPK-, PI3K- и Wnt-каскадов. Благодаря этому IQGAP оказывают влияние на пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток, экспрессию генов и активность везикулярного транспорта.

Участие белков IQGAP в регуляции многих клеточных характеристик обуславливает их тесную связь с развитием злокачественных новообразований. Изменение их экспрессии описано для многих типов опухолей. При этом, несмотря на высокий уровень гомологии, IQGAP1 демонстрирует протоонкогенные свойства, в то время как IQGAP2 является опухолевым супрессором; роль IQGAP3 в канцерогенезе пока четко не определена, для ее установления требуются дальнейшие исследования. Большой вклад в понимание функций IQGAP3 могли бы внести работы с использованием мышей, дефицитных по этому гену или

по всем генам семейства IQGAP. Поскольку изменения экспрессии IQGAP3 разнонаправлены в разных типах опухолей, можно предположить, что его функции отличаются большей тканеспецифичностью, чем в случае IQGAP1 и IQGAP2.

Влияние IQGAP на биологические свойства опухолевых клеток, опосредуемые их участием в сборке белковых комплексов, открывает возможность для разработки новых терапевтических противоопухолевых агентов, направленно воздействующих на эти белки. Комплексное влияние на внутриклеточную сигнализацию делает проопухолевый IQGAP1 и, возможно, IQGAP3 потенциальными мишенями для таргетной терапии. В пилотном эксперименте применение пептида, нарушающего связывание ERK1/2 с WW-доменом IQGAP1, ингибировало развитие опухолей у трансгенных мышей с гиперактивацией RAS и RAF [54]. В то же время описанная связь изменений экспрессии IQGAP1 и IQGAP2 с клинико-патологическими характеристиками опухолей и выживаемостью пациентов указывает на возможность их использования в качестве прогностических биомаркеров, однако для этого необходимы более масштабные исследования.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Good M.C., Zalatan J.G., Lim W.A. Scaffold proteins: hubs for controlling the flow of cellular information. *Science* 2011;332(6030):680–6.
- Krausova M., Korinek V. Wnt-signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* 2014;26(3):570–9.
- Singh M., Cowell L., Seo S. et al. Molecular basis for HEF1/NEDD9/Cas-L action as a multifunctional co-ordinator of invasion, apoptosis and cell cycle. *Cell Biochem Biophys* 2007;48(1):54–72.
- Smith J.M., Hedman A.C., Sacks D.B. IQGAPs choreograph cellular signaling from the membrane to the nucleus. *Trends Cell Biol* 2015;25(3):171–84.
- Wang S., Watanabe T., Noritake J. et al. IQGAP3, a novel effector of Rac1 and Cdc42, regulates neurite outgrowth. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 4):567–77.
- Интернет-сервис NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. [Internet service NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. (In Russ.)].
- White C.D., Brown M.D., Sacks D.B. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis. *FEBS Lett* 2009;583(12):1817–24.
- Umemoto R., Nishida N., Ogino S., Shimada I. NMR structure of the calponin homology domain of human IQGAP1 and its implications for the actin recognition mode. *J Biomol NMR* 2010;48(1):59–64.
- Yang Y., Zhao W., Xu Q.W. et al. IQGAP3 promotes EGFR-ERK signaling and the growth and metastasis of lung cancer cells. *PLoS One* 2014;9(5):e97578.
- Vetterkind S., Poythress R.H., Lin Q.Q., Morgan K.G. Hierarchical scaffolding of an ERK1/2 activation pathway. *Cell Commun Signal* 2013;11:65.
- Pathmanathan S., Hamilton E., Atcheson E., Timson D.J. The interaction of IQGAPs with calmodulin-like proteins. *Biochem Soc Trans* 2011;39(2):694–9.
- Atcheson E., Hamilton E., Pathmanathan S. et al. IQ-motif selectivity in human IQGAP2 and IQGAP3: binding of calmodulin and myosin essential light chain. *Biosci Rep* 2011;31(5):371–9.
- Kurella V.B., Richard J.M., Parke C.L. et al. Crystal structure of the GTPase-activating protein-related domain from IQGAP1. *J Biol Chem* 2009;284(22):14857–65.
- Schmidt V.A. Watch the GAP: emerging roles for IQ motif-containing GTPase-activating proteins IQGAPs in hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol* 2012;2012:958673.
- Dixon M.J., Gray A., Schenning M. et al. IQGAP proteins reveal an atypical phosphoinositide (aPI) binding domain with a pseudo C2 domain fold. *J Biol Chem* 2012;287(27):22483–96.
- Li Z., Kim S.H., Higgins J.M. et al. IQGAP1 and calmodulin modulate E-cadherin function. *J Biol Chem* 1999;274(53):37885–92.
- Watanabe T., Wang S., Kaibuchi K. IQGAPs as key regulators of actin-cytoskeleton dynamics. *Cell Struct Funct* 2015;40(2):69–77.
- Noritake J., Watanabe T., Sato K. et al. IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 10):2085–92.
- Rittmeyer E.N., Daniel S., Hsu S.C., Osman M.A. A dual role for IQGAP1 in regulating exocytosis. *J Cell Sci* 2008;121(Pt 3):391–403.
- Sakurai-Yageta M., Recchi C., Le Dez G. et al. The interaction of IQGAP1 with the exocyst complex is required for tumor cell invasion downstream of CDC42 and RHOA. *J Cell Biol* 2008;181(6):985–98.
- Schmidt V.A., Scudder L., Devoe C.E. et al. IQGAP2 functions as a GTP-dependent effector protein in thrombin-induced platelet cytoskeletal reorganization. *Blood* 2003;101(8):3021–8.
- Vaitheesvaran B., Hartil K., Navare A. et al. Role of the tumor suppressor

- IQGAP2 in metabolic homeostasis: Possible link between diabetes and cancer. *Metabolomics* 2014;10(5):920–37.
23. Ghaleb A.M., Bialkowska A.B., Snider A.J. et al. IQ Motif-containing GTPase-activating protein 2 (IQGAP2) is a novel regulator of colonic inflammation in mice. *PLoS One* 2015;10(6):e0129314.
  24. Kunimoto K., Nojima H., Yamazaki Y. et al. Involvement of IQGAP3, a regulator of Ras/ERK-related cascade, in hepatocyte proliferation in mouse liver regeneration and development. *J Cell Physiol* 2009;220(3):621–31.
  25. Nojima H., Adachi M., Matsui T. et al. IQGAP3 regulates cell proliferation through the Ras/ERK signalling cascade. *Nat Cell Biol* 2008;10(8):971–8.
  26. Wu Y., Chen Y.C. Structure and function of IQ-domain GTPase-activating protein 1 and its association with tumor progression. *Biomed Rep* 2014;2(1):3–6.
  27. Goto T., Sato A., Shimizu M. et al. IQGAP1 functions as a modulator of dishevelled nuclear localization in Wnt signaling. *PLoS One* 2013;8(4):e60865.
  28. Schmidt V.A., Chiariello C.S., Capilla E. et al. Development of hepatocellular carcinoma in *Iqgap2*-deficient mice is IQGAP1 dependent. *Mol Cell Biol* 2008;28(5):1489–502.
  29. Carmon K.S., Gong X., Yi J. et al. RSPO-LGR4 functions via IQGAP1 to potentiate Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(13):1221–9.
  30. Jacquemet G., Humphries M.J. IQGAP1 is a key node within the small GTPase network. *Small GTPases* 2013;4(4):199–207.
  31. Adachi M., Kawasaki A., Nojima H. et al. Involvement of IQGAP family proteins in the regulation of mammalian cell cytokinesis. *Genes Cells* 2014;19(11):803–20.
  32. Bañón-Rodríguez I., Gálvez-Santisteban M., Vergarajauregui S. et al. EGFR controls IQGAP basolateral membrane localization and mitotic spindle orientation during epithelial morphogenesis. *EMBO J* 2014;33(2):129–45.
  33. Erdemir H.H., Li Z., Sacks D.B. IQGAP1 binds to estrogen receptor- $\alpha$  and modulates its function. *J Biol Chem* 2014;289(13):9100–12.
  34. Chen F., Zhu H.H., Zhou L.F. et al. IQGAP1 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation by Akt activation. *Exp Mol Med* 2010;42(7):477–83.
  35. White C.D., Khurana H., Gnatenko D.V. et al. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010;10:125.
  36. Jin X., Liu Y., Liu J. et al. The overexpression of IQGAP1 and  $\beta$ -catenin is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2015;10(8):e0133770.
  37. Meng D., Wu W., Li Z., Qin G. IQGAP1 modulates the proliferation and invasion of thyroid cancer cells in response to estrogen. *Int J Mol Med* 2015;36(2):588–94.
  38. Walch A., Seidl S., Hermannstädter C. et al. Combined analysis of Rac1, IQGAP1, Tiam1 and E-cadherin expression in gastric cancer. *Mod Pathol* 2008;21(5):544–52.
  39. Takemoto H., Doki Y., Shiozaki H. et al. Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by E-cadherin in gastric cancers. *Int J Cancer* 2001;91(6):783–8.
  40. Jadeski L., Mataraza J.M., Jeong H.W. et al. IQGAP1 stimulates proliferation and enhances tumorigenesis of human breast epithelial cells. *J Biol Chem* 2008;283(2):1008–17.
  41. Monteleon C.L., McNeal A., Duperret E.K. et al. IQGAP1 and IQGAP3 serve individually essential roles in normal epidermal homeostasis and tumor progression. *J Invest Dermatol* 2015;135(9):2258–65.
  42. Nabeshima K., Shimao Y., Inoue T., Koono M. Immunohistochemical analysis of IQGAP1 expression in human colorectal carcinomas: its overexpression in carcinomas and association with invasion fronts. *Cancer Lett* 2002;176(1):101–9.
  43. Dong P.X., Jia N., Xu Z.J. et al. Silencing of IQGAP1 by shRNA inhibits the invasion of ovarian carcinoma HO-8910PM cells *in vitro*. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:77.
  44. Patel V., Hood B.L., Molinolo A.A. et al. Proteomic analysis of laser-captured paraffin-embedded tissues: a molecular portrait of head and neck cancer progression. *Clin Cancer Res* 2008;14(4):1002–14.
  45. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013;6(269):pl1.
  46. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012;2(5):401–4.
  47. Gnatenko D.V., Xu X., Zhu W., Schmidt V.A. Transcript profiling identifies *Iqgap2*<sup>-/-</sup> mouse as a model for advanced human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8(8):e71826.
  48. Jin S.H., Akiyama Y., Fukamachi H. et al. IQGAP2 inactivation through aberrant promoter methylation and promotion of invasion in gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008;122(5):1040–6.
  49. Xie Y., Yan J., Cutz J.C. et al. IQGAP2, a candidate tumour suppressor of prostate tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(6):875–84.
  50. Xia F.D., Wang Z.L., Chen H.X. et al. Differential expression of IQGAP1/2 in hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical outcomes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(12):4951–6.
  51. Zoheir K.M., Abd-Rabou A.A., Harisa G.I. et al. Gene expression of IQGAPs and Ras families in an experimental mouse model for hepatocellular carcinoma: a mechanistic study of cancer progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(8):8821–31.
  52. Zoheir K.M., Abd-Rabou A.A., Harisa G.I. et al. *IQGAP1* gene silencing induces apoptosis and decreases the invasive capacity of human hepatocellular carcinoma cells. *Tumor Biol* 2016;37(10):13927–39.
  53. Wu K., Zhang X., Li F. et al. Frequent alterations in cytoskeleton remodelling genes in primary and metastatic lung adenocarcinomas. *Nat Commun* 2015;6:10131.
  54. Jameson K.L., Mazur P.K., Zehnder A.M. et al. IQGAP1 scaffold-kinase interaction blockade selectively targets RAS-MAP kinase-driven tumors. *Nat Med* 2013;19(5):626–30.