

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.05.021

医学生物信息

ARHGAP10基因在肺腺癌中的表达及其机制

刘立威^{1,2}, 林俊豪¹, 陈逢生¹

1. 南方医科大学中西医结合医院肿瘤中心, 广东 广州 510315; 2. 南方医科大学附属何贤纪念医院(广州市番禺区何贤纪念医院), 广东 广州 511400

【摘要】目的:基于生物信息学技术探讨 Rho GTPase 活化蛋白 10 (ARHGAP10) 在肺腺癌发生发展中的潜在分子机制, 为后续深入研究提供生物信息学证据。**方法:**通过利用 TCGA 数据库, 获取肺腺癌患者 RNA 高通量序列及相关患者的临床资料, 其中包括 514 例肺腺癌患者的癌组织以及 59 例相关的癌旁组织; GSE115002 肺腺癌基因芯片数据从 GEO 下载, 芯片包含 52 例肺腺癌患者的癌组织和匹配的癌旁正常组织。通过 R 语言技术比较 ARHGAP10 在 TCGA 和 GSE115002 中肺腺癌组织和癌旁正常组织之间表达差异, 并进一步分析 ARHGAP10 表达与肺癌患者临床预后的相关性; 挖掘两个数据库中 ARHGAP10 重叠基因, 对重叠基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, 采用 STRING 数据库获取 ARHGAP10 的相关基因互作蛋白网络, TIMER 数据库分析 ARHGAP10 与免疫浸润的相关性。**结果:**与癌旁正常组织相比较, 肺腺癌组织中 ARHGAP10 呈现低表达状态 ($P < 0.01$)。与 ARHGAP10 低表达组相比较, ARHGAP10 高表达患者拥有更长的总生存期和无进展生存期 ($P < 0.05$)。TCGA 和 GSE115002 肺腺癌数据库中 ARHGAP10 的共同相关基因共 133 个, 与 MAPK、PI3K-AKT 等信号通路以及细胞外基质受体结合、肌动蛋白细胞骨架、肿瘤信号通路等生物学进程相关。本研究发现 PRELP、LIMS2、PPAP2B、MRPL42、SRP9、TSNAX 等蛋白在 ARHGAP10 相互作用网络中发挥重要作用, ARHGAP10 与 DC 细胞、中性粒细胞浸润正相关, 与 PD-L1 表达呈正相关。**结论:**ARHGAP10 在肺腺癌中起抑癌作用, 与肺腺癌的生存预后正相关, 可作为肺腺癌患者潜在的临床预后标志物。

【关键词】Rho GTPase 活化蛋白 10; 肺腺癌; 免疫治疗; 生物信息学分析

【中图分类号】R318; R734.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)05-0653-08

Expression of ARHGAP10 in lung adenocarcinoma and relevant mechanisms

LIU Liwei^{1,2}, LIN Junhao¹, CHEN Fengsheng¹

1. Cancer Center, Hospital of Integrated TCM and Western Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510315, China; 2. Affiliated Hexian Memorial Hospital, Southern Medical University (Hexian Memorial Hospital of Panyu District), Guangzhou 511400, China

Abstract: Objective To investigate the role and potential molecular mechanisms of Rho GTPase activating protein 10 (ARHGAP10) in the occurrence and development of lung adenocarcinoma using bioinformatics analysis, thereby providing a bioinformatics basis for further study. **Methods** The high-throughput RNA sequences of lung adenocarcinoma patients and relative clinical data were obtained from TCGA database which included cancer tissue from 514 lung adenocarcinoma patients and adjacent normal tissues from 59 patients. GSE115002 lung adenocarcinoma gene chip data was downloaded from GEO, and the chip contained the cancer tissue and adjacent normal tissues from 52 lung adenocarcinoma patients and the matched normal adjacent tissues. The differences in the expression of ARHGAP10 between lung adenocarcinoma tissues and adjacent normal tissues in TCGA and GSE115002 were analyzed using R language, and the correlation between ARHGAP10 expression and clinical prognosis of lung cancer patients was further explored. GO and KEGG pathway enrichment analyses were carried out on the overlapping genes in the two databases. The STRING database was used to construct the interaction protein network of ARHGAP10-related genes (ARGs), and the correlation between ARHGAP10 and immune infiltration was analyzed using TIMER database. **Results** ARHGAP10 had lower expression in lung adenocarcinoma tissues than in adjacent normal tissues ($P < 0.01$), and lung adenocarcinoma patients with high ARHGAP10 expression had longer overall survival and progression-free survival ($P < 0.05$). There were 133 ARGs in the TCGA and GSE115002 databases, involving MAPK, PI3K-AKT signaling pathway, extracellular matrix receptor binding, actin

【收稿日期】2023-01-11

【基金项目】国家自然科学基金(81872251); 广东省自然科学基金(2020A1515010093, 2021A1515012104); 南方医科大学中西医结合医院院长基金(1202102002)

【作者简介】刘立威, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肺肿瘤发生发展机制, E-mail: gzpyllw@163.com

【通信作者】陈逢生, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肝、肺恶性肿瘤发生机制, E-mail: fsc0126@163.com

cytoskeleton, tumor signaling pathway and other biological processes. PRELP, LIMS2, PPAP2B, MRPL42, SRP9 and TSNAX were found to play key roles in the protein interaction network of ARGs. ARHGAP10 was positively correlated with DC cells and neutrophil infiltration, as well as PD-L1 expression. **Conclusion** ARHGAP10 which has an inhibitory effect on lung adenocarcinoma and is positively correlated with the survival and clinical prognosis of lung adenocarcinoma can serve as a potential prognostic marker for lung adenocarcinoma.

Keywords: Rho GTPase activating protein 10; lung adenocarcinoma; immunotherapy; bioinformatics analysis

前言

根据全球癌症研究数据,肺癌的发病率在所有肿瘤中排名第二,占男性肿瘤的发病率第一^[1]。腺癌、鳞状细胞癌以及大细胞癌是非小细胞肺癌的3大主要类型,占有肺癌病例的80%~85%^[2-3]。手术治疗是早期肺癌患者的主要治疗方式。但由于非小细胞肺癌的发病机制较为隐蔽,大多数患者在诊断时往往已经发生转移,失去了手术根治的机会,所以靶向、免疫、放化疗对于中晚期肺腺癌患者而言,具有更高的价值。近年来,免疫治疗和靶向治疗的应用使许多患者受益,但非小细胞肺癌患者的总体生存率仍然较低^[4-5]。因此,探索新的肿瘤靶点将有助于明确非小细胞肺癌发生发展的相关机制,为早期诊断和治疗提供新方向。

Rho GTPases 是 Ras 超家族的一个亚家族,在细胞骨架相关过程中起着至关重要的作用^[6]。它的成员,包括 Rho、Rac 和细胞分裂控制蛋白 42 同源体 (Cdc42) 在多个生物学过程中的作用证明了这一点。它们作为分子开关参与调节 GDP 和 GTP 结合形式之间的循环^[7]。当 GTP 结合时, Rho GTPases 与效应子结合,触发细胞进程并调节细胞骨架^[8-9]。细胞骨架是参与多种细胞过程的重要元素之一,包括迁移、增殖、粘附、胞吞和胞吐。Rho GTPase 活化蛋白 10 (ARHGAP10) 是 Rho GTPases 家族中的一个成员,目前涉及 ARHGAP10 的研究甚少,但从仅有的研究中,其仍被认为参与多种生物学功能,并且发挥着重要作用。现有研究认为 ARHGAP10 参与从肺组织细胞迁移、增殖和生长等多种生物过程,与这些组织功能的发挥具有一定相关性^[10]。且 ARHGAP10 与多种癌症相关,通过调节肿瘤细胞迁移和粘附能力,上皮间质转化 (EMT) 从而起到调控肿瘤的效果^[10]。Liu 等^[11]研究表明 ARHGAP10 是一个抑癌基因。孙春山等^[12]研究表明 ARHGAP10 能够通过对 AKT/ β -catenin 通路的抑制,从而抑制前列腺癌细胞株的侵袭与迁移能力, ARHGAP10 是细胞-细胞连接的一个成分,它控制 α -连环蛋白的募集,从而调控肌动蛋白的形成。Luo 等^[13]研究发现 ARHGAP10 能够抑制卵

巢癌细胞增殖。ARHGAP10 在肺腺癌中的表达和临床意义尚未见报道,其在肺腺癌中的作用及其机制仍不明确。因此,通过对 TCGA 和 GEO 数据库的挖掘,可为 ARHGAP10 基因在肺腺癌发生、发展中作用机制提供充分的理论依据。本研究通过利用 TCGA 肺腺癌数据库和肺腺癌基因芯片 GSE115002,通过生物信息学技术探讨 ARHGAP10 在肺腺癌发生发展中的作用及其下游潜在作用靶点,为后续肺腺癌的防治提供生物信息学依据。

1 材料和方法

1.1 肺腺癌数据库来源

本研究从 TCGA^[14]下载肺腺癌 RNA 高通量测序序列及患者临床信息,数据库中共包括 514 例肺腺癌患者的癌组织以及 59 例患者的癌旁正常组织。GSE115002 肺腺癌基因芯片数据从 GEO 下载^[15],芯片共包含 52 例肺腺癌患者的癌组织和 52 例肺腺癌患者的癌旁组织。

1.2 ARHGAP10 在肺腺癌数据库的表达差异分析

通过 R 语言技术比较 TCGA 数据库中 ARHGAP10 在癌组织和癌旁组织的表达差异,进一步挖掘 GSE115002 数据库中 ARHGAP10 在不同组织中的表达差异情况,最后采用 Graphpad 进行统计学分析和绘图。

1.3 ARHGAP10 表达与肺腺癌患者的生存分析

采用 Kaplan Meier Plotter 和 GEPIA 数据库分析^[16],其中收录了肺腺癌患者总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 和目的基因的表达信息,在数据库中设置条件: Gene: ARHGAP10; Split patients by: Auto select best cut-off, 分析数据库内 ARHGAP10 表达与肺腺癌患者 OS 和 PFS 的关系。

1.4 ARHGAP10 关联基因的通路富集分析

获得 ARHGAP10 相关数据库后,通过 R 语言技术,挖掘 TCGA 中 ARHGAP10 表达相关的基因 ($|R| > 0.4$), 结果发现表达与 ARHGAP10 显著相关的基因共有 3 189 个。运用 R 语言技术,进一步分析 GSE115002 中 ARHGAP10 表达相关基因 ($|R| > 0.35$), 结果发现与 ARHGAP10 显著相关的基因共有 953 个。通过构建

VENN图,发现133个基因重叠在两个数据库中,将此定义为ARHGAP10相关基因(ARHGAP10-related genes, ARGs)。获得基因序列后,采用DAVID数据库^[17]在线分析ARGs,并进行KEGG通路^[18]和GO富集^[19]分析。

1.5 ARHGAP10相关基因的蛋白网络构建

利用STRING数据库,进一步分析基因或蛋白相互作用,首先将ARGs导入STRING数据库,并进一步构建ARHGAP10相关基因的蛋白网络,提供ARHGAP10相关蛋白的相互作用分析。

1.6 ARHGAP10免疫相关分析

Tumor Immune Estimation Resource (TIMER) 数据库是利用RNA-Seq表达谱数据检测肿瘤组织中免疫细胞的浸润情况的公用数据库^[20],通过利用TIMER数据库,进一步分析ARHGAP10与免疫浸润

相关性,并分析其与免疫抑制靶点的相关关系,为后续肺腺癌患者免疫治疗效果评价提供新思路。

2 结果

2.1 ARHGAP10在肺腺癌和正常组织中的表达差异

TCGA数据库显示,ARHGAP10在不同肿瘤中表达情况并不一致。如图1所示,在肺腺癌组织中,癌组织表达要显著低于癌旁正常组织($P<0.001$,图1a);为了进一步在不同肺腺癌数据库中验证ARHGAP10的表达情况,本研究对肺腺癌基因芯片GSE115002进行进一步数据分析,结果与TCGA数据库类似,与癌旁正常组织相比,在肺腺癌组织中ARHGAP10表达亦显著降低($P<0.001$,图1b),提示ARHGAP10在肺腺癌中发挥抑癌基因作用。

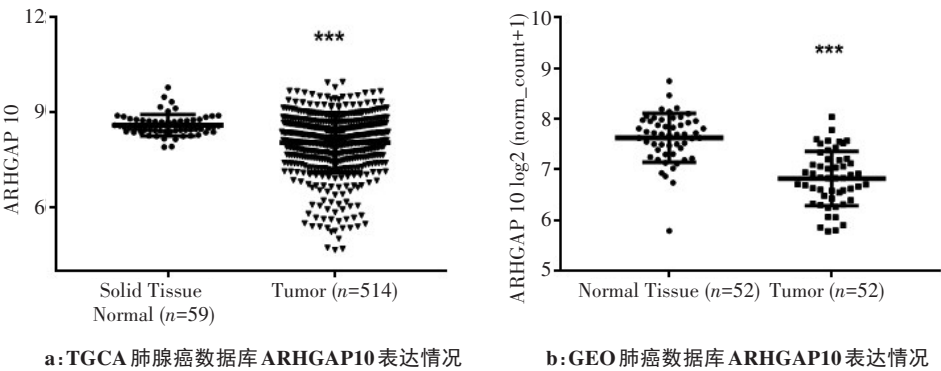


图1 ARHGAP10在不同肺腺癌数据库中表达

Figure 1 Expression of ARHGAP10 in different lung adenocarcinoma databases

***:与癌旁正常组织比较, $P<0.001$

2.2 ARHGAP10基因与肺腺癌患者临床预后的相关性分析

为明确ARHGAP10基因在作为肺腺癌患者预后的预测指标中的作用,本研究通过选用Kaplan Meier Plotter和GEPIA数据库,挖掘ARHGAP10基因在不同表达水平下肺腺癌患者生存周期的差异。结果如图2所示,与低表达ARHGAP10基因患者相比较,ARHGAP10基因高表达患者的OS显著延长($P<0.05$,图2a);此外,ARHGAP10基因高表达的患者的PFS也得到显著延长($P<0.05$,图2b)。以上结果提示,ARHGAP10的表达差异可以作为评估肺腺癌患者的生存预后的指标之一。此外,对不同ARHGAP10表达的患者的TNM分期进行再次分组,结果提示,ARHGAP10基因高表达组患者中,其肿瘤T分期要早于ARHGAP10基因低表达组,即肿瘤大小要小于低表达ARHGAP10的肺腺癌患者($P<0.001$,图3a),且

N、M分期中,高表达ARHGAP10患者其发生淋巴结及远处转移风险也低于ARHGAP10基因低表达组($P<0.01$,图3b和3c)。

综上所述,ARHGAP10基因高表达与患者临床预后相关,高表达ARHGAP10基因患者临床预后要优于低表达ARHGAP10基因患者,且相对于高表达ARHGAP10患者,低表达ARHGAP10患者发生肿瘤转移风险要显著升高,提示ARHGAP10基因可以作为肺腺癌患者临床预后的标志物。

2.3 ARHGAP10在肺腺癌中发挥抑癌基因作用的分子机制研究

上述研究结果提示ARHGAP10在肺腺癌中发挥抑癌作用,但其具体作用的分子机制仍未清晰。为进一步探索ARHGAP10在肺腺癌中所涉及的作用机制,本研究进一步分析TCGA和GSE115002中133个ARGs重叠富集(图4a)。进一步KEGG分析表明,

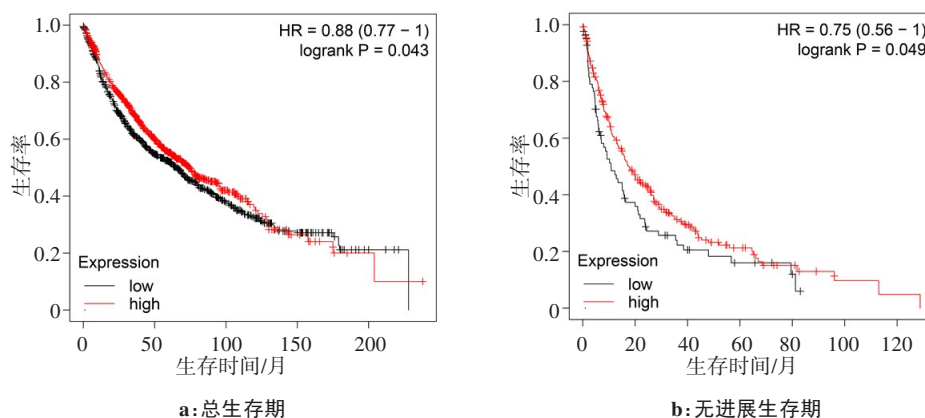


图2 ARHGAP10高表达和低表达肺腺癌患者的总生存期和无进展生存期比较

Figure 2 Comparison of overall survival and progression-free survival in lung adenocarcinoma patients with high and low ARHGAP10 expressions

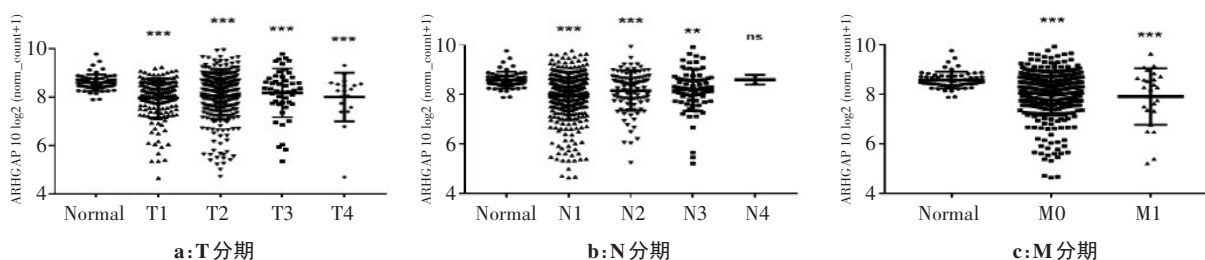


图3 ARHGAP10与肺腺癌患者的临床预后分析

Figure 3 Analysis between ARHGAP10 and the clinical prognosis of lung adenocarcinoma patients

与癌旁正常组织比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

ARGs主要参与MAPK、PI3K/AKT等信号通路以及细胞外基质受体结合、肌动蛋白细胞骨架等进程(图4b);GO富集分析发现,ARGs主要涉及凋亡、信号传导、肌动蛋白细胞骨架等生物过程,细胞学组成提示以上富集基因参与细胞粘附、肌动蛋白细胞骨架等的细胞学进程。分子功能的变化主要参与调控蛋白质结合等(图4c)。

2.4 构建肺腺癌中 ARHGAP10 相关基因的蛋白相互作用网络

采用STRING构建 ARHGAP10 相关基因的蛋白相互作用网络(图5),发现PRELP、LIMS2、PPAP2B、MRPL42、SRP9、TSNAX等相关基因参与组成 ARHGAP10 蛋白相互作用网络,且为作用关键交汇点(图6)。通过 STRING 数据库获取并构建 ARHGAP10 相关基因相互作用结构网,将为进一步探索 ARHGAP10 在肺腺癌中的作用机制提供足够的理论支持。

2.5 ARHGAP10 与免疫相关性

ARHGAP 家族蛋白被认为参与调节细胞-细胞间相关连接作用,通过TIMER数据库分析,本研究发现 ARHGAP10 表达与中性粒细胞及 DC 细胞免疫浸润水平呈正相关性($P < 0.001$, 图7a),高表达

ARHGAP10 促进机体中性粒($R = 0.314$)及 DC 细胞($R = 0.392$)浸润,提高机体细胞免疫反应,及时清除异常细胞,从而起到肿瘤抑制效果;而与 PD-L1 及 PD-1 基因表达相关性分析中, ARHGAP10 表达与 PD-L1 表达相关性较高($R = 0.408$, $P < 0.001$, 图7b),但与 PD-1 表达相关性不高($R = 0.197$, 图7c)。目前研究认为, PD-L1 的表达与肝组织炎症损伤和炎症细胞浸润程度均密切相关,这可能起到控制免疫反应强度作用,而研究结果表明, ARHGAP10 表达与 PD-L1 表达水平存在正相关性,提示 ARHGAP10 对免疫调控作用可能通过影响 PD-L1 表达而起效。对于肺腺癌患者而言,免疫治疗目前已进入 CSCO、NCCN 等一线治疗方案中,因此明确 ARHGAP10 表达与 PD-L1 表达水平关系,将有助于发掘 ARHGAP10 在免疫检查点中的作用,但这仍有待进一步实验明确。

3 讨论

近年来,随着两类药物,即分子靶向药物和免疫治疗药物的出现、发展及逐步成熟,肺癌患者治疗手段的选择已逐步得到补充与完善。根据 NCCN 指南推荐,肺癌患者推荐完善相关检测靶点,包括 EGFR (19del、L858R)、EGFR (20ins)、KRAS G12C、ALK、

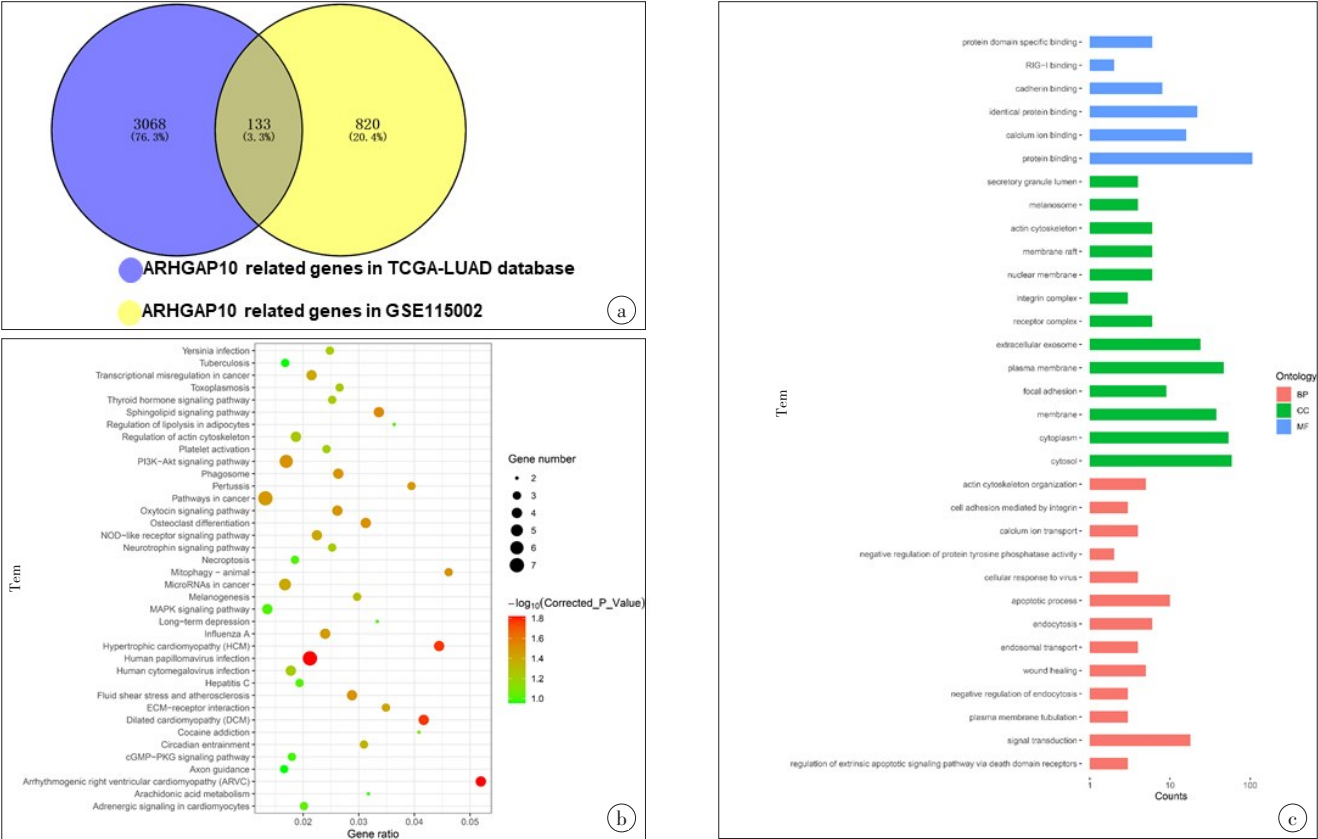


图 4 在肺腺癌中与 ARHGAP10 表达相关的基因富集分析

Figure 4 Gene enrichment analysis related to ARHGAP10 expression in lung adenocarcinoma

a: ARHGAP10 相关基因重叠的 Venn 图; b: ARHGAP10 相关基因的 KEGG 富集分析; c: ARHGAP10 相关基因的 GO 富集分析

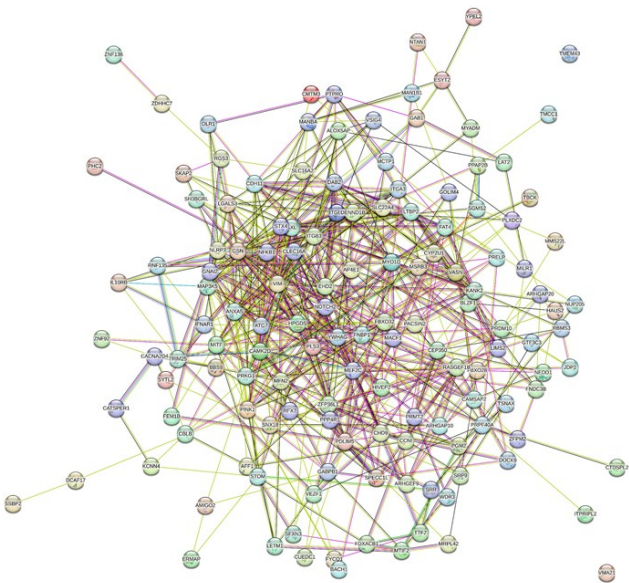


图 5 ARHGAP10 相关基因的蛋白相互作用网络

Figure 5 Protein interaction network of ARHGAP10-related genes

ROS1、BRAF、NTRK1/2/3、MET、RET 及 PD-L1。但在使用 EGFR-TKIs 药物、化疗或免疫治疗一段时间后,往往患者会出现获得性耐药,肿瘤因此出现持续进展,而需要更换药物。因此,肿瘤基因突变和耐药

性是肺癌患者不可避免且需要迫切解决的问题之一。为此,探究新的肿瘤研究靶点将不仅仅有助于更好地了解非小细胞肺癌发生发展的相关机制,还为临床诊疗、肿瘤防治提示新的方向。

Rho GTPase 信号转导的第一个也是最重要的结果就是对细胞骨架的重组,这种重组效应主要通过它们与 mDia 和 Rho 相关激酶 (Rho-Associated Kinase, ROCK) 的相互作用,以及肌动蛋白相关蛋白 2/3 (Arp2/3) 的激活而起效^[6]。进一步而言,细胞骨架是参与包括迁移、增殖、粘附、胞吞和胞吐在内的多种细胞过程中的重要的元件之一。ARHGAP10 被甚少研究,且 ARHGAP10 在肺腺癌中的意义仍不清晰,其在肺腺癌中的作用研究仍不充分。本研究通过深入挖掘 TCGA 和 GEO 数据库,对比肿瘤患者中癌和癌旁 ARHGAP10 表达差异,发现在肿瘤组织中 ARHGAP10 表达要低于癌旁组织,此结果提示 ARHGAP10 在肿瘤中更可能起到抑制性作用,且在进一步的生存预后分析中,发现高表达 ARHGAP10 的患者其 OS 及 PFS 均较低表达 ARHGAP10 的患者获得延长,且高表达 ARHGAP10 患者在临床 TNM 分期中更倾向于早期,发生淋巴结及远处转移的风险

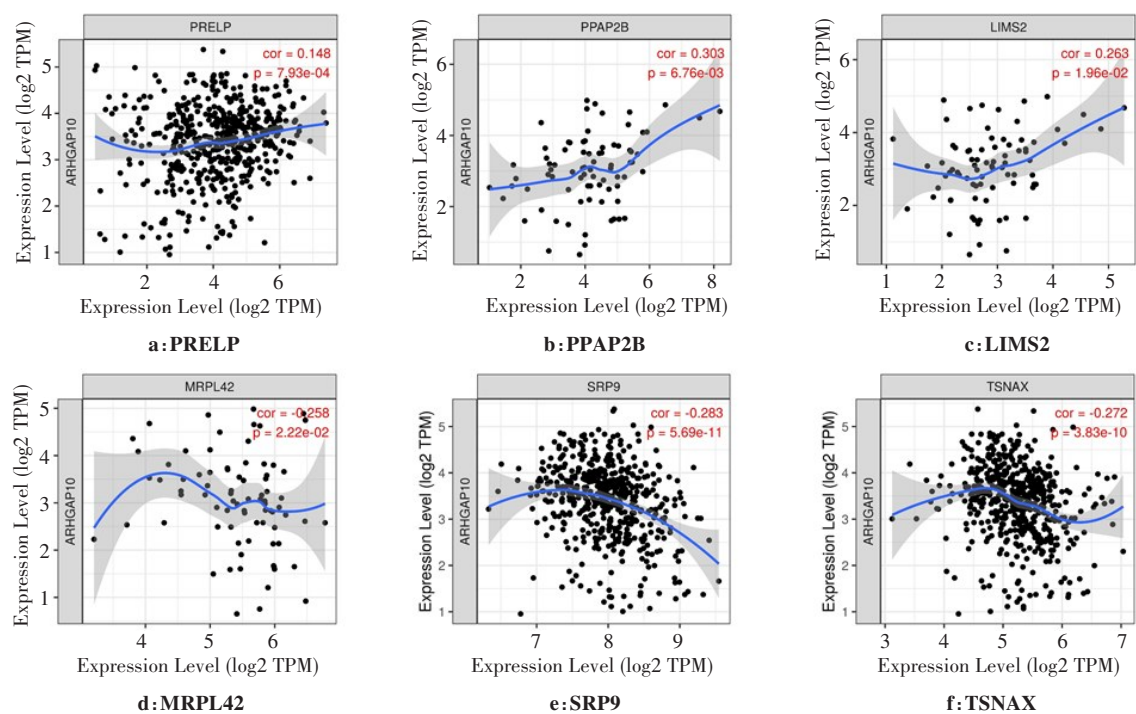


图6 TCGA肺腺癌数据库中各基因与ARHGAP10相关性分析

Figure 6 Correlation between ARHGAP10 and genes in TCGA lung adenocarcinoma database

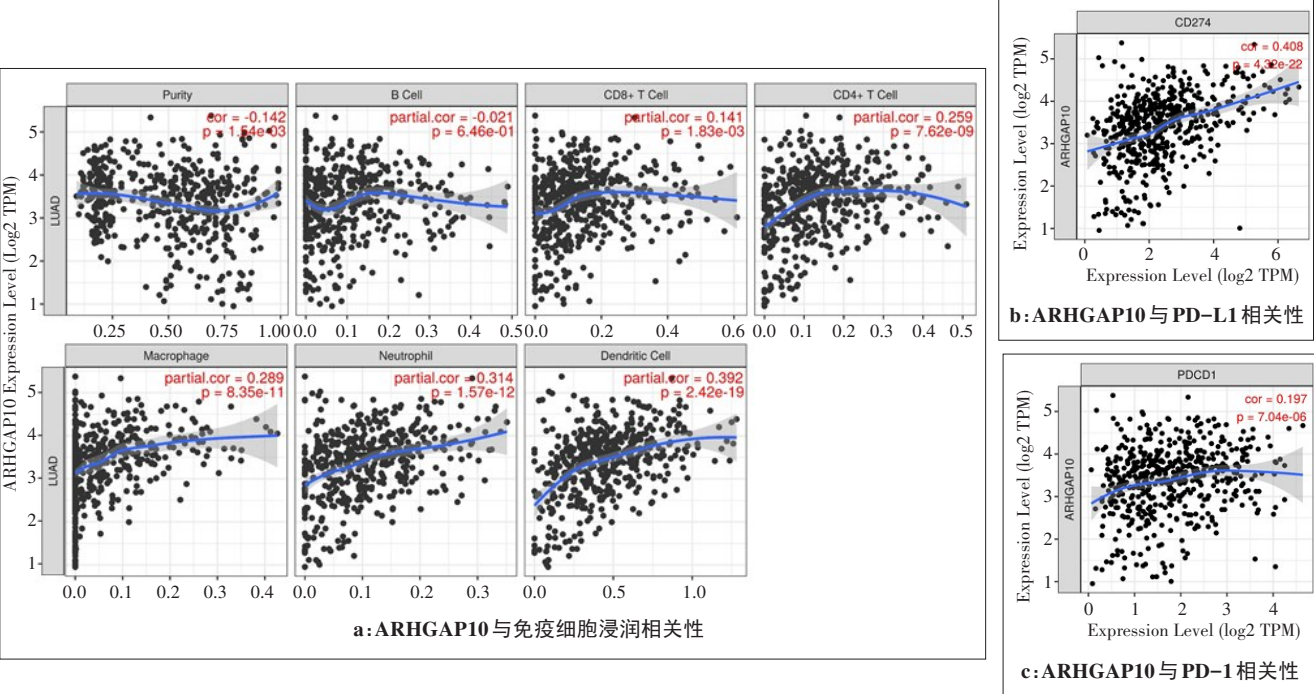


图7 TIMER数据库分析ARHGAP10与免疫细胞浸润相关性

Figure 7 Correlation between ARHGAP10 and immune cell infiltration analyzed using TIMER database

亦要低于低表达 ARHGAP10 患者,提示 ARHGAP10 与肺腺癌患者预后呈正相关关系。这与既往报道 ARHGAP10 在前列腺癌中表达下调相一致。以上研究提示 ARHGAP10 表达与肿瘤预后相关,且本研究通过数据库挖掘提示 ARHGAP10 在肺腺癌中呈现低表达,起抑癌基因作用,但 ARHGAP10 在肺腺癌中的作用仍未清晰,缺乏深入研究。为了进一步挖掘不同肺腺癌数据库中的 ARHGAP10 相关基因,通过构建 Venn 图,筛选出 133 个重叠基因(ARGs)。进一步对 133 个重叠基因进行 KEGG 和 GO 富集分析,发

现 ARGs 主要参与调节 MAPK、PI3K/AKT 等信号通路,参与调控细胞外基质受体结合、肌动蛋白细胞骨架等进程;生物学进程则主要包括有凋亡、信号传导、肌动蛋白细胞骨架调节等,细胞学组成分析显示这些基因参与细胞粘附、肌动蛋白细胞骨架等的组成。此外,还涉及蛋白结合等分子功能变化。MAPK 信号通路被认为参与多种肿瘤的发生发展过程,且与肿瘤耐药密切相关^[21-22]。细胞外基质被认为参与肿瘤侵袭转移等过程^[23-24]。肌动蛋白细胞骨架则与癌细胞免疫逃逸的发生相关,目前研究认为肿瘤细胞的肌动蛋白细胞骨架往往出现不同程度的重塑,这种重塑可以改变免疫突触上的物理和功能相互作用,最终导致免疫逃逸发生^[25-26]。这提示 ARHGAP10 可能通过调节 MAPK、PI3K/AKT 等信号通路或调控肌动蛋白细胞骨架从而在肺腺癌中发挥抑癌基因作用,并为进一步探讨 ARHGAP10 在肺腺癌中的作用机制提供了初步思路。

在进一步的 STRING 相互作用分析中,建立了肺腺癌中 ARHGAP10 相关基因的蛋白相互作用网络,结果提示 PRELP、LIMS2、PPAP2B、MRPL42、SRP9、TSNAX 等基因在 ARHGAP10 相关基因的蛋白相互作用网络中发挥关键作用。PRELP 被认为是一个抑癌基因,目前研究认为,其通过抑制细胞-细胞粘附及 EMT 进程从而调控肿瘤生长^[27]。研究表明在胃癌患者中,LIMS2 表达下调会导致肿瘤细胞转移风险增加^[28]。对于口腔癌患者而言,PPAP2B 高表达与其更优的生存预后相关^[29]。SRP9 是一个共转录因子,Erdoğan 等^[30]研究表明 SRP9 高表达乳腺癌患者,其淋巴结转移等相关风险要高于低表达 SRP9 患者。此外,MRPL42 通过降低 G₁/S 期细胞周期阻滞发生,进而促进肺腺癌细胞增殖转移^[31]。TSNAX 则被认为与肝癌细胞增殖相关^[32]。以上基因的发现为后续探索 ARHGAP10 基因作用靶点提供了一定的参考价值。

免疫抑制剂是目前肺腺癌治疗的选择手段之一,通过 TIMER 数据库,发现 ARHGAP10 和中性粒细胞以及 DC 细胞浸润相关。目前研究认为升高的中性粒细胞与淋巴细胞比率可作为癌症总生存率较差的预后指标^[33]。DC 细胞主要参与抗原递呈作用,最终通过有效激活初始 T 细胞起到免疫调控作用^[34]。本研究中发现 ARHGAP10 与中性粒细胞及 DC 细胞浸润程度正相关, $R=0.314$ 、 0.392 。随后对 ARHGAP10 与 PD-L1(CD274)及 PD-1(PDCD1)表达分析发现,ARHGAP10 与 PD-L1 的相关性更高, $R=0.408$,提示 ARHGAP10 对免疫调控作用可能通过影响 PD-L1 表达而起效。

综上所述,本研究发现 ARHGAP10 在肺腺癌组

织中明显低表达,且 ARHGAP10 高表达与肺腺癌患者预后呈正相关关系,高表达 ARHGAP10 患者的生存预后要优于低表达 ARHGAP10 患者,提示在肺腺癌中, ARHGAP10 起抑制肿瘤生长作用,因此, ARHGAP10 可以作为肺腺癌诊断和预测患者临床预后的标志物。除此以外,通过进一步 KEGG 及 GO 富集分析和免疫相关性分析,并通过 STRING 网站分析 ARHGAP10 蛋白相互作用,本研究初步探讨了 ARHGAP10 在肺腺癌发生发展中所涉及的潜在机制。为日后深入探讨 ARHGAP10 在肺腺癌发生发展中如何发挥抑癌基因,以及深入探索其具体分子机制起到引导作用,但仍需进一步的实验验证本研究的预期结果。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
- [3] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [4] Boumahdi S, de Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 39-56.
- [5] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.
- [6] Seetharaman S, Etienne-Manneville S. Cytoskeletal crosstalk in cell migration[J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(9): 720-735.
- [7] 赵锐. 胞粘蛋白 siRNA 诱导雄激素非依赖性前列腺癌多耐药细胞凋亡和胰岛素样生长因子受体信号通路减低[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [7] Zhao R. Cytomucin siRNA induced apoptosis and decreased insulin-like growth factor receptor signaling in androgen independent prostate cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2012.
- [8] Hall A. Rho family GTPases[J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(6): 1378-1382.
- [9] Dharmawardhane S. Rho family GTPases in cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1271.
- [10] 林兰岚. ARHGAP10 在非小细胞肺癌上皮间质转化中的作用及机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [10] Lin LL. Role and mechanism of ARHGAP10 in epithelial mesenchymal transformation in non-small cell lung cancer [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021.
- [11] Liu L, Xie D, Xie H, et al. ARHGAP10 inhibits the proliferation and metastasis of CRC cells via blocking the activity of RhoA/AKT signaling pathway[J]. OncoTargets Ther, 2019, 12: 11507-11516.
- [12] 孙春山, 李金辉, 刘磊. 上调 ARHGAP10 对前列腺癌细胞和 AKT/ β -catenin 通路的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(8): 1277-1280.
- [12] Sun CS, Li JH, Liu L. The effects of up-regulated ARHGAP10 on prostate cancer cells and AKT/ β -catenin pathway[J]. the Journal of Medical Theory and Practice, 2021, 34(8): 1277-1280.
- [13] Luo N, Guo J, Chen L, et al. ARHGAP10, downregulated in ovarian cancer, suppresses tumorigenicity of ovarian cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(3): e2157.
- [14] Tu J, Li X, Wang J. Characterization of bidirectional gene pairs in The

- Cancer Genome Atlas (TCGA) dataset[J]. *Peer J*, 2019, 7: e7107.
- [15] Cui Y, Fang W, Li C, et al. Development and validation of a novel signature to predict overall survival in "Driver Gene-negative" lung adenocarcinoma (LUAD): results of a multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1546-1556.
- [16] Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102.
- [17] Huang DW, Sherman BT, Tan Q, et al. DAVID bioinformatics resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Web Server issue): W169-W175.
- [18] Kanehisa M, Goto S, Kawashima S, et al. The KEGG resource for deciphering the genome[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(Database issue): D277-D280.
- [19] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29.
- [20] Li T, Fan J, Wang B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108-e110.
- [21] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 537-549.
- [22] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [23] Li JZ, Li J, Liu BZ. MicroRNA-328-3p inhibits malignant progression of hepatocellular carcinoma by regulating MMP-9 level[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9331-9340.
- [24] Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 558-566.
- [25] Wurzer H, Hoffmann C, Al AA, et al. Actin cytoskeleton straddling the immunological synapse between cytotoxic lymphocytes and cancer cells[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 463.
- [26] Rubtsova SN, Zhitnyak IY, Gloushankova NA. Phenotypic plasticity of cancer cells based on remodeling of the actin cytoskeleton and adhesive structures[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1821.
- [27] Hopkins J, Asada K, Leung A, et al. PRELP regulates cell-cell adhesion and EMT and inhibits retinoblastoma progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4926.
- [28] Kim SK, Jang HR, Kim JH, et al. The epigenetic silencing of LIMS2 in gastric cancer and its inhibitory effect on cell migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(3): 1032-1040.
- [29] Vishwakarma S, Agarwal R, Goel SK, et al. Altered expression of sphingosine-1-phosphate metabolizing enzymes in oral cancer correlate with clinicopathological attributes[J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(2): 139-141.
- [30] Erdoğan G, Trabulus DC, Talu CK, et al. Investigation of SRP9 protein expression in breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(1): 531-537.
- [31] Jiang W, Zhang C, Kang Y, et al. MRPL42 is activated by YY1 to promote lung adenocarcinoma progression[J]. *J Cancer*, 2021, 12(8): 2403-2411.
- [32] Tsai WL, Cheng JS, Liu PF, et al. Sofosbuvir induces gene expression for promoting cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(14): 5710-5726.
- [33] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(3): 228-242.
- [34] Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(12): 855-865.

(编辑:黄开颜)