

·综述·

高尔基磷酸化蛋白3在肿瘤中的研究进展

韦自卫, 王忠, 李文智*

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 泌尿外科, 上海 200011)

摘要: 高尔基磷酸化蛋白3 (golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 具有典型的高尔基体结构, 发挥着维持高尔基体正常形态结构和生理功能的重要作用。在多种肿瘤的研究中, GOLPH3均被证明呈高表达状态, 与肿瘤的发生和转移密切相关。近年来随着研究的不断深入, 成为肿瘤诊治的重要靶点, 因此文章对高尔基磷酸化蛋白3在肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词: 高尔基磷酸化蛋白3; 肿瘤; 标志物

中图分类号: R737.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)02-0069-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.02.12

Research advances of Golgi phosphoprotein 3 in tumors

Wei Ziwei^{1,2}, Wang Zhong¹, Li Wenzhi^{1*}

(1. Department of Urology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Department of Urology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Corresponding author: Li Wenzhi, E-mail: wenjhylee@hotmail.com

Abstract: Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) has a typical Golgi structure and plays an important role in maintaining normal morphological structure and physiological function of Golgi. GOLPH3 has been shown to be highly expressed in a variety of tumors. It is also closely related to tumor occurrence and metastasis. Based on recent research advances, GOLPH3 has become an important target for tumor diagnosis and treatment. This report reviews the research progress of GOLPH3 in tumors.

Keywords: Golgi phosphoprotein 3; Tumor; Biomarkers

高尔基体在细胞生长和促进癌基因转化方面发挥重要作用^[1]。高尔基磷酸化蛋白3 (golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 定位于高尔基体, 参与高尔基体带状结构的维持、囊泡转运和糖基化等。作为人类癌症的新型蛋白, GOLPH3是第一个在高尔基体发现的癌基因^[2]。GOLPH3可能通过多种细胞活动参与肿瘤的发生发展, 包括调节高尔基体的质膜转运、影响DNA损伤反应和维持遗传物质稳定性、介导癌相关蛋白的糖基化或控制关键信号分子的内吞再循环等。随着细胞器在肿瘤研究中的日益深入, GOLPH3作为肿瘤标志物的价值越来越被研究者重视。在泌尿系统肿瘤中, GOLPH3也发挥重要作用。本文综述了GOLPH3的结构和功能特点、在肿瘤中的表达以及在肿瘤中的可能作用机制。

1 GOLPH3的结构特点和生物学功能

GOLPH3亦被称为GMx33、GPP34或MI-DAS, 与酵母Vps74同源, 由于可以调节高尔基基质蛋白磷酸化, 故而命名^[2]。GOLPH3基因在小鼠和人类分别定位于15号和5号染色体, 在人类染色体上位于5p13, 长约2676 bp, 这些基因 (NCBI编号66629和64083) 由4个外显子和3个内含子组成, 存在 α 、 β 两种异构体。GOLPH3蛋白相对分子质量约34 kDa, 是一个非典型的基质蛋白, 它的分子量比较小, 以及缺乏长的卷曲螺旋结构。GOLPH3定位于高尔基体的反式网络结构 (trans-Golgi network, TGN), 和其他GOLPH3家族蛋白在细胞生理中起重要作用, 包括囊泡转运、高尔基体结构维持、蛋白糖基化、信号通路的调控和线粒体相关功能的调节等。

基金项目: 上海市自然科学基金面上项目 (20ZR1431400)

*通信作者: 李文智, E-mail: wenjhylee@hotmail.com

GOLPH3是磷脂酰肌醇-4-磷酸激酶(phosphatidylinositol-4-kinases, PI4K)的效应蛋白,磷脂酰肌-4-磷酸(phosphatidylinositol-4-phosphate, PI4P)发挥对高尔基体结构和功能的关键调节作用,控制着细胞内囊泡的分泌和运输^[3],因此,PI4Ks通过PI4P结合效应蛋白可以调节囊泡转运。GOLPH3通过结合一种富含PI4P的非传统肌球蛋白XVIII A (MYO18A),把高尔基体连接到F-actin上,通过GTP调节模式保持一定的张力,从而维持高尔基体扁平结构^[3-4]。ARRIAGADA等^[5]研究发现,通过RNAi敲除GOLPH3可很大程度上改变T98G细胞株的细胞形态。作为一种蛋白质和脂类的常见修饰,大多数糖基化反应发生在高尔基体,而且不同类型细胞之间的特异性糖基转移酶的定位调控不同^[6]。细胞生长增殖和存活是由一个复杂的细胞内和细胞外信号转导级联网络调节的,而GOLPH3最近几年也成为研究热点,在多条经典通路中扮演重要角色。线粒体长期以来被认为是能量代谢特有的细胞器,在医学和细胞生物学的许多方面都是必不可少的。研究发现,GOLPH3介导的高尔基应激反应对氧糖剥夺和再氧合损伤有调控作用^[7]。

2 GOLPH3在肿瘤中的表达

GOLPH3与肿瘤的相关性正获得越来越多的临床研究或基础实验的证据,目前已在十余种肿瘤中被发现过量表达,包括中枢神经系统(胶质瘤等)、呼吸系统(非小细胞性肺癌等)、消化系统(结直肠癌等)、泌尿生殖系统(前列腺癌、肾癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌等)和黑色素瘤等。GOLPH3与肿瘤增殖、临床分期、病理分级和患者预后等有明显关联性,在此简述近年来各系统中相关研究较热的胶质瘤、肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌中GOLPH3表达的相关进展。

GOLPH3表达水平在胶质瘤患者队列中显著升高,与肿瘤病理分级呈正相关,与患者总生存率呈负相关^[8]。虽然目前还未被纳入到分子生物标志物的标准集合中,但越来越多的证据表明GOLPH3作为中枢神经系统肿瘤标志物的潜在价值^[9]。非小细胞肺癌组织中GOLPH3在mRNA和蛋白水平表达上调,而肺癌组织来源的异种移植瘤的基因型和表型与原发肿瘤有显著相似性,高表达GOLPH3可促进异种移植模型的成功建立^[10]。相似的,在肝组织和肝细胞株中GOLPH3的mRNA和蛋白表达较对照组上调,且相关分析显示GOLPH3表达与血清甲胎蛋白水平

呈正相关,GOLPH3基因敲除抑制肝癌细胞增殖,促进细胞凋亡^[11]。GOLPH3在舌鳞状细胞癌中也显著上调表达,并与生存率低下有关^[12]。有文献将GOLPH3的过度表达与结直肠癌相关联^[13-14]。尤其是GOLPH3水平与疾病的临床分期、淋巴结转移、浸润级别和预后不良有关^[15]。在乳腺癌组织和细胞系中,与正常乳腺组织相比,GOLPH3表达显著上调,并促进致癌表型的形成^[16]。GOLPH3可通过ATF-3/miRNA-590等通路影响细胞的凋亡和增殖^[17],而激活转录因子3(ATF-3)与恶性转化和癌转移有关。临床数据显示,GOLPH3过量表达与乳腺癌的晚期临床分期、分化差和不良预后密切相关。TENORIO等^[18]发现GOLPH3蛋白在不同乳腺细胞系的胞浆和膜结合池中分布不同,在翻译后修饰和对PI4P的亲合力也有差异,这可能是肿瘤发生表型不同的主要原因。

GOLPH3在多种泌尿生殖系统肿瘤中被证明呈高表达状态,促进肿瘤的发生发展。在前列腺癌中,GOLPH3在细胞和组织的表达水平均显著高于良性前列腺增生^[19],提示其作为潜在的基因治疗靶点的可能性。与健康对照组相比,膀胱癌患者血清GOLPH3水平明显升高。此外,与非恶性组织相比,GOLPH3在膀胱癌组织中呈阳性表达。GOLPH3异常水平与分级、肿瘤分期、淋巴结转移和肌肉浸润密切相关^[20]。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析表明,血清GOLPH3对区分膀胱癌患者和健康人具有很高的诊断价值^[20]。GOLPH3在膀胱癌患者中过表达,有作为诊断工具的潜在价值。在肾癌中,GOLPH3在蛋白和mRNA水平上也呈上调状态,多变量分析显示GOLPH3是患者生存的独立预后指标。敲低GOLPH3减少了细胞的增殖、锚定非依赖性生长、迁移和侵袭,以及异种移植模型小鼠中的肿瘤生长^[21]。这些结果表明GOLPH3表达可能在肾癌的发展和进展中发挥重要作用,并且可能作为良好的预后生物标志物和潜在的治疗靶点。

3 GOLPH3在肿瘤中作用

3.1 GOLPH3与质膜转运

PI4P-GOLPH3/MYO18A/F-actin结构可以维持高尔基体膜的表面张力和帮助高尔基体囊泡的出芽。因此,GOLPH3或MYO18A的缺失会损害高尔基体的质膜转运能力^[22]。另一方面,HALBERG等^[23]认为GOLPH3功能与PITPNC1癌蛋白的恶性分泌有关,而PITPNC1

的过度表达会促进乳腺癌、黑色素瘤和结肠癌的转移进展。PITPNC1蛋白通过结合PI4P,将Rab1B定位于高尔基,并通过高尔基3的募集促进高尔基的伸展和囊泡的释放。PITPNC-Rab1B-GOLPH3介导生长因子和基质金属蛋白酶的恶性分泌,进而导致细胞运动增强、细胞外基质重塑、转移和血管生成。

3.2 GOLPH3与DNA损伤 DNA损伤激活非编码RNA(NORAD),最新的研究表明,敲除NORAD可减轻小鼠肾损伤,并通过miR-577/GOLPH3轴减少脂多糖刺激的HK-2细胞的炎症反应和凋亡^[24]。在肿瘤中,DNA损伤反应中的错误导致基因组的不稳定性,产生肿瘤内异质性并促进肿瘤进展^[25]。DNA损伤干扰发生后,DNA损伤蛋白激酶(DNA-PK)定位于细胞核,在TQ基序中磷酸化Thr143和Thr148上的GOLPH3,细胞核进行DNA双链修复^[26]。通过这种方式,GOLPH3借助DNA-PK感知DNA损伤,以协调高尔基结构与从高尔基到质膜的囊泡运输,从而以某种方式使细胞避免由DNA损伤引起的死亡。反过来,GOLPH3的磷酸化增加了它与MYO18A的相互作用和它对高尔基体的张力,导致高尔基体碎裂并散布在细胞质中。可见,DNA-PK/GOLPH3/MYO18A途径是DNA损伤后肿瘤细胞存活的必要途径。OGNIBENE等^[27]分析了姜黄素对两种人神经母细胞瘤细胞系DNA损伤的影响,高尔基体断裂和TPX2癌蛋白表达增加的同时,GOLPH3表达增加。这些数据提供了一种新的癌症治疗策略的可行性,即将能够干扰GOLPH3和TPX2途径的分子与标准的DNA损伤治疗联合应用。

3.3 GOLPH3与蛋白糖基化 GOLPH3的致癌性分泌特性并不局限于高尔基体到质膜转运中的作用,还可以通过蛋白质糖基转移酶在高尔基体内的逆行转移影响细胞转化。研究显示,GOLPH3促进衣被蛋白COPI介导的几种高尔基糖基转移酶(包括人 α -2,6-唾液酸转移酶I等)的高尔基内转移^[6]。高尔基体是对内质网分泌的蛋白进行翻译后修饰的重要场所,作为最常见的翻译后修饰,蛋白糖基化是影响恶性肿瘤发生发展的重要机制之一,该过程能导致细胞生长和侵袭性的改变以及胞内信号传导的异常,GOLPH3被证明参与这一过程的调节,其异常表达会改变高尔基体中糖基酰转移酶的锚定^[28]。蛋白质糖基化的改变不仅代表了恶性转化和进展的特征,而且提供了新的诊断和治疗靶点。

3.4 GOLPH3与受体内吞 GOLPH3可以通过介导受体内吞的延迟从而增加受体再循环,使表皮生

长因子受体(epidermal growth factor receptors,EGFR)避免被溶酶体所吞噬,通过激活下游底物和相关信号通路,重回质膜的EGFR能够再次发挥作用,而下调GOLPH3可促进EGFR和磷酸化EGFR降解^[29]。研究证实,GOLPH3与EGFR-Src通路相关,抑制GOLPH3的表达可以导致EGFR和Src磷酸化水平的显著下降,从而抑制肿瘤细胞增殖、增强凋亡、改变黏性、抑制基质金属蛋白酶分泌,GOLPH3过表达可以改变肿瘤细胞骨架,提高运动能力,加强侵袭和迁移。因此,GOLPH3可能通过增强EGFR和Src磷酸化促进肿瘤进展^[30]。WU等^[31]的研究结果显示,GOLPH3和EGFR的下游效应器JAK2与STAT3存在于相同的蛋白复合物中,GOLPH3影响JAK2和STAT3的相互作用,且下调STAT3会部分抑制GOLPH3过度表达诱导的细胞增殖。因此,GOLPH3可能作为一种支架蛋白调节JAK2-STAT3相互作用及其活化,从而介导GOLPH3对细胞增殖的影响。

3.5 GOLPH3与异常信号通路 mTOR信号传导通路与肿瘤的发生发展密切相关。在胶质瘤中,GOLPH3通过抑制Rab5介导的EGFR的内吞和降解从而激活PI3K/AKT/mTOR通路,促进细胞增殖^[32]。在肝癌中,相对于正常肝组织,磷酸化mTOR表达明显升高,而肝癌细胞GOLPH3表达降低时磷酸化mTOR明显降低,该研究同样表明GOLPH3和AKT/mTOR在肿瘤中的重要作用^[11]。在前列腺癌的研究中,沉默GOLPH3能够激活P21的表达,但抑制CDK1/2和cyclinB1蛋白的表达,同时抑制AKT和mTOR的磷酸化,验证了GOLPH3介导的AKT/mTOR信号通路在增殖和细胞周期调控中的重要作用^[19]。

在mTOR的靶标中,Y-box结合蛋白-1(Y-box binding protein-1,YB1)主要负责细胞的迁移和侵袭,胶质瘤组织中GOLPH3和YB1蛋白水平均上调,二者之间存在直接相关性。GOLPH3下调导致胶质瘤细胞迁移和侵袭所需的YB1水平和mTOR活性显著降低。相反,GOLPH3过度表达后YB1水平和mTOR活性升高。YB1下调或mTOR-ATP位点抑制剂INK128处理抑制细胞迁移和侵袭,作用类似GOLPH3下调。此外,INK128和YB1下调可阻断GOLPH3诱导胶质瘤细胞迁移和侵袭的过度表达。这些结果表明,GOLPH3通过Mtor/YB1通路促进胶质母细胞瘤的迁移和侵袭。在一项非小细胞肺癌的研究中,GOLPH3被证明也可以通过介导

mTOR/70S6K通路促进肿瘤的浸润和转移^[33]。

经典通路 JAK2/STAT3 也与 GOLPH3 相关, 在最近的报道中, GOLPH3 可以调节 JAK2/STAT3 通路介导对胶质瘤细胞增殖的影响^[31]。在大肠癌中, MiR-3150b-3p 可能通过 GOLPH3/JAK2/STAT3 途径发挥抑制因子的作用^[13]。另外, GOLPH3 在 MiR-299-5p 的调控下介导 MAPK/ERK 轴, 可抑制胶质母细胞瘤的细胞增殖和侵袭, 促进细胞凋亡, 以及加强其对替莫唑胺的药物敏感性^[34]。在乳腺癌的相关研究中, ATF-3/miR-590/GOLPH3 信号通路在乳腺癌细胞增殖中起重要作用, 为乳腺癌的诊断和临床治疗提供了新的治疗靶点和表观遗传学调控的新思路^[16]。

GOLPH3 还可以调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性。GOLPH3-Wnt/ β -catenin 信号通路在促进食管鳞状细胞癌的致瘤性中起作用^[35], 在胶质瘤中可促进细胞增殖^[8], 在结肠癌细胞的增殖和抑制凋亡中也扮演重要角色^[36], 在卵巢上皮癌中可以上调上皮间质转化标志物从而促进迁移和侵袭^[37], 有研究显示, 它还可以调节肺腺癌的血管生成^[38]。在肾癌中, 研究发现 GOLPH3 的异位过表达显著促进了肾透明细胞癌细胞的增殖和侵袭能力, 而 GOLPH3 的消耗显著抑制了细胞的增殖和侵袭。在注射了过表达 GOLPH3 的 769-P 细胞的小鼠中, 平均肿瘤体积明显增加, 而 GOLPH3 敲低则降低了肿瘤生长速率。GOLPH3 可能通过激活 GOLPH3-FAK/Raf1/MEK 轴或 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤的增殖和侵袭能力^[39]。

4 小结

由于高尔基复合体特殊的生物学功能, 已发现高尔基体失调在多种肿瘤(包括胶质瘤、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤等)中发挥重要作用。尽管目前机制仍不确切, 但定位于高尔基体的新型蛋白 GOLPH3 作为潜在肿瘤标记物的事实已经得到多方验证。GOLPH3 在包括前列腺癌、膀胱癌和肾癌等多种临床癌症中过度表达, 并和不良预后相关。虽然有多种途径可以解释不良预后的产生, 但对患者而言, 这一结果无疑意味着尽管接受了标准治疗, 但疾病仍有进展。接下来需要进一步研究 GOLPH3 能否作为特定治疗反应性的有用标记, 以及抑制相关通路能否加强标准治疗的效果, 从而对预后有益。

参考文献:

- [1] MAKOWSKI S L, TRAN T T, FIELD S J. Emerging themes of regulation at the Golgi [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 17-23.
- [2] XING M, PETERMAN M C, DAVIS R L, et al. GOLPH3 drives cell migration by promoting Golgi reorientation and directional trafficking to the leading edge [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(24): 3828-3840.
- [3] XIE Z, HUR S K, ZHAO L, et al. A Golgi lipid signaling pathway controls apical golgi distribution and cell polarity during neurogenesis [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(6): 725-740.e4.
- [4] BUSCHMAN M D, FIELD S J. MYO18A: An unusual myosin [J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 67: 84-92.
- [5] ARRIAGADA C, LUCHSINGER C, GONZÁLEZ A E, et al. The knocking down of the oncoprotein Golgi phosphoprotein 3 in T98G cells of glioblastoma multiforme disrupts cell migration by affecting focal adhesion dynamics in a focal adhesion kinase-dependent manner [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212321.
- [6] LIU L, BALRAJ D, STUART K. Recycling of Golgi glycosyltransferases requires direct binding to coatamer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): 8984-8989.
- [7] LI T, YOU H, MO X, et al. GOLPH3 mediated Golgi stress response in modulating N2A cell death upon oxygen-glucose deprivation and reoxygenation injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1377-1385.
- [8] DONG L, HAO Z, JIALE F, et al. Golgi Phosphoprotein 3 promotes Wls recycling and Wnt secretion in glioma progression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6): 2445-2457.
- [9] SCHEIE D, KUFAISHI H H A, BROHOLM H, et al. Biomarkers in tumors of the central nervous system—a review [J]. *Apmis*, 2019, 127(5): 265-287.
- [10] TANG S C, YANG R R, ZHOU X, et al. Expression of GOLPH3 in patients with non-small cell lung cancer and xenografts models [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7555-7562.
- [11] LIU H, WANG X Q, FENG B, et al. Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) promotes hepatocellular carcinoma progression by activating mTOR signaling pathway [J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):661.
- [12] CHEN S, LI H, LI X, et al. High SOX8 expression promotes tumor growth and predicts poor prognosis through GOLPH3 signaling in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(10): 1-16.
- [13] ZHANG W Q, CHEN X Y, JIA J. MiR-3150b-3p inhibits the progression of colorectal cancer cells via targeting GOLPH3 [J]. *J Investig Med*, 2019, 68(2): 425-429.
- [14] ZHOU Z P, WANG L P, HONG Z S, et al. Silencing

- GOLPH3 gene expression reverses resistance to cisplatin in HT29 colon cancer cells via multiple signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1183–1192.
- [15] ZHOU B, WANG G, GAO S, et al. Expression of GOLPH3 protein in colon cancer tissues and its association with the prognosis of patients [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3936–3940.
- [16] SONG Q, CHEN Q, WANG Q, et al. ATF-3/miR-590/GOLPH3 signaling pathway regulates proliferation of breast cancer [J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): 255.
- [17] TANG S, PAN H, WEI W, et al. GOLPH3: a novel biomarker that correlates with poor survival and resistance to chemotherapy in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105155–105169.
- [18] TENORIO M J, ROSS B H, LUCHSINGER C, et al. Distinct biochemical pools of Golgi phosphoprotein 3 in the human breast cancer cell lines MCF7 and MDA-MB-231 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154719.
- [19] LI W, GUO F, GU M, et al. Increased expression of GOLPH3 is associated with the proliferation of prostate cancer [J]. *J Cancer*, 2015, 6(5): 420–429.
- [20] LU J, ZHONG F, SUN B, et al. Diagnostic utility of serum Golgi phosphoprotein 3 in bladder cancer patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6736–6741.
- [21] XUE Y, WU G, LIAO Y, et al. GOLPH3 is a novel marker of poor prognosis and a potential therapeutic target in human renal cell carcinoma [J]. *British J Cancer*, 2014, 110(9): 2250–2260.
- [22] RAHAJENG J, KUNA R, MAKOWSKI S, et al. Efficient Golgi forward trafficking requires GOLPH3-driven, P14P-dependent membrane curvature [J]. *Dev Cell*, 2019, 50: 1–13.
- [23] HALBERG N, SENGELAUB C A, NAVRAZHINA K, et al. PITPNC1 recruits RAB1B to the Golgi network to drive malignant secretion [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(3): 339–353.
- [24] XIE Z, WEI L, CHEN J, et al. LncRNA NORAD deficiency alleviates kidney injury in mice and decreases the inflammatory response and apoptosis of lipopolysaccharide-stimulated HK-2 cells via the miR-577/GOLPH3 axis [J]. *Cytokine*, 2022, 153: 155844.
- [25] TUBBS A, NUSSENZWEIG A. Endogenous DNA damage as a source of genomic instability in cancer [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 644–656.
- [26] BERGERON J J M, AU C E, THOMAS D Y, et al. Proteomics identifies Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) with a link between golgi structure, cancer, DNA damage and protection from cell death [J]. *Biochem Mole Biol*, 2017, 16(12): 2048.
- [27] OGNIBENE M, PODESTÀ M, GARAVENTA A, et al. Role of GOLPH3 and TPX2 in neuroblastoma dna damage response and cell resistance to chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): E4764.
- [28] RIZZO R, PARASHURAMAN S, D'ANGELO G, et al. GOLPH3 and oncogenesis: What is the molecular link? [J]. *Tissue Cell*, 2016, 49(2): 170–174.
- [29] YE C, PAN B, XU H, et al. Co-delivery of GOLPH3 siRNA and gefitinib by cationic lipid-PLGA nanoparticles improves EGFR-targeted therapy for glioma [J]. *J Mole Med*, 2019, 97(11): 1575–1588.
- [30] LI W, QI K, WANG Z, et al. Golgi phosphoprotein 3 regulates metastasis of prostate cancer via matrix metalloproteinase 9 [J]. *Int J Clin Exp Path*, 2015, 8(4): 3691–3700.
- [31] WU SS, FU J, DONG Y, et al. GOLPH3 promotes glioma progression via facilitating JAK2-STAT3 pathway activation [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139(5): 269–279.
- [32] ZHOU X, XIE S, WU S, et al. Golgi phosphoprotein 3 promotes glioma progression via inhibiting Rab5-mediated endocytosis and degradation of epidermal growth factor receptor [J]. *Neurooncology*, 2017, 19(12): 1628–1639.
- [33] WANG R, KE Z F, WANG F, et al. GOLPH3 overexpression is closely correlated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and mediates its metastasis through upregulating MMP-2 and MMP-9 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 969–982.
- [34] PENG Y, HE X, CHEN H, et al. Inhibition of microRNA-299-5p sensitizes glioblastoma cells to temozolomide via the MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20181051.
- [35] WANG J H, YUAN L J, LIANG R X, et al. GOLPH3 promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma via mTOR and Wnt/ β -catenin signal activation [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7138–7144.
- [36] QIU C Z, WANG M Z, YU W S, et al. Correlation of GOLPH3 gene with Wnt signaling pathway in human colon cancer cells [J]. *J Cancer*, 2016, 7(8): 928–934.
- [37] SUN J, YANG X, ZHANG R, et al. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4): 834–844.
- [38] ZHAO C, ZHANG J, MA L, et al. GOLPH3 promotes angiogenesis of lung adenocarcinoma by regulating the Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 6265–6277.
- [39] HE M, WANG Z, HU W, et al. Golgi Phosphoprotein 3 promotes malignant phenotypes via FAK/Raf/MEK and Wnt/ β -Catenin signaling pathways in human renal cell carcinoma [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(8): 1812–1823.