

·综述·

ARL4C 的生物功能及其与肿瘤的相关性

张培志¹, 崔子连^{1,2}, 康维亭^{1,2}, 韩荣雨², 夏庆华^{1,2*}

(1. 山东大学, 山东省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021;

2. 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 山东 济南 250021)

摘要: 癌症是目前威胁人类健康的最常见的疾病之一。越来越多的证据表明, 癌症是一种人类基因组疾病。因此, 探究导致癌症的相关基因及其发病机制成为目前癌症治疗研究的热点。ADP-核糖基化因子4c (ADP-ribosylation factor-like 4c, ARL4C) 属于三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白家族, 在1999年由 Jacobs等首次从人膀胱上皮细胞中检测到该分子cDNA的全长编码序列。本文概述了ARL4C分子结构及生物学功能, 同时总结了其在肺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、原发性人胶质母细胞瘤、卵巢癌、肾癌等肿瘤中的研究进展。希望通过本文的概述, 能够为研究ARL4C与癌症的发生、发展的相关性及相关信号通路提供思路, 进而为肿瘤的治疗提供新的靶点以及预后标记物。

关键词: ARL4C; 分子生物学; 肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)01-0082-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.01.15

Biological function of ARL4C and its correlation with tumor

Zhang Peizhi¹, Cui Zilian^{1,2}, Kang Weiting^{1,2}, Han Rongyu², Xia Qinghua^{1,2}

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China;

2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Xia Qinghua, E-mail: xiaqh2016@163.com

Abstract: Cancer is one of the most common diseases threatening human health today. There is increasing evidence that cancer is a human genomic disease. Therefore, the investigation of relevant cancer-causing genes and their pathogenesis has become a hot topic in current cancer treatment research. ADP-ribosylation factor (ARF) -like protein 4c (ARL4C) belongs to the family of guanosine triphosphate (GTP) -binding proteins, and the full-length coding sequence of the cDNA of this molecule was first detected from human bladder epithelial cells by Jacobs et al. in 1999. This paper outlines the molecular structure and biological functions of ARL4C and also summarizes its research progress in lung, colorectal, gastric, pancreatic, primary human glioblastoma, ovarian and renal cancer. Through this review, we hope to provide ideas for investigating the relevance of ARL4C in the onset and development of cancer and related signaling pathways, thus providing new targets and prognostic markers for the treatment of tumors.

Keywords: ADP-ribosylation factor-like protein 4c; Molecular biology; Tumors; Targeted therapy

癌症是目前威胁人类健康的最常见的疾病之一, 也是全球范围内导致人类死亡的第二大原因, 据统计, 癌症每年造成超过800万人死亡, 并且在未

来几十年中, 癌症的发病率预计将增加50%以上^[1]。越来越多的证据表明, 癌症是一种人类基因组疾病^[2], 因此, 探究导致癌症的相关基因及其发病机制, 并以此为靶点进行基因治疗成为目前癌症治疗研究的热点。ADP-核糖基化因子 (Arf) 样蛋白4c (ADP-ribosylation factor-like protein 4c,

基金项目: 国家自然科学基金 (82072816, 82272713); 山东省自然科学基金 (ZR2021LZY003)

※通信作者: 夏庆华, E-mail: xiaqh2016@163.com

ARL4C) 作为三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白家族的成员, 在1999年由 Jacobs 等人首次从人膀胱上皮细胞中检测出其 cDNA 的全长编码序列^[3]。其在细胞物质代谢及分子生物学功能方面的作用已经被部分证实, 并且, 作为一种肿瘤相关基因, ARL4C 与肺癌、结直肠癌、胃癌、睾丸癌、黑色素瘤、原发性人胶质母细胞瘤、卵巢癌和肾癌等肿瘤的相关性已经被证实。然而, ARL4C 对于其他肿瘤的发生、发展的作用还不甚了解。因此现就 ARL4C 本身分子特点及与肿瘤的相关性予以综述, 以期为研究 ARL4C 与肿瘤的相关性及其潜在的作用机制提供思路, 进而为肿瘤的基因治疗提供新的靶点以及预后标记物。

1 ARL4C 及其家族基因的研究进展

1.1 ARL4C 所属家族及其分布 GTP 结合蛋白 (G 蛋白) 的超家族包含了多种蛋白, 根据其蛋白序列, 分子结构和生物学功能, G 蛋白超家族又被分为五个不同的家族, 包括 Rho、Ras、Rab、Ran 和 Arf^[4]。其中, Arf 家族又可以进一步细分为多个亚组, 包括 ARFs、SARs 和 ARLs^[5]。Arf 家族的不同蛋白的序列之间具有高度相似性。这种蛋白结构的高度相似性也往往决定了该家族蛋白之间相似的生物学功能, 包括具有相同的核定位信号以及异常高的鸟嘌呤核苷酸交换率^[3]。对于 Arf 家族蛋白在细胞内分布的研究发现多数蛋白主要位于细胞膜上^[6]。其中, ARL4s 则为 ARLs 家族中的一类蛋白, 而 ARL4C 则为 ARL4s 蛋白中的一员。相关研究发现, 缺少 C 端的 ARL4C 主要分布在细胞膜上, 而当 ARL4C 分子具有富含氨基酸残基的 C 端时则往往分布于细胞核中^[3,7]。这也许在一定程度上反映出 ARL4C 分子中 C 端具有诱导该分子定位到细胞核的作用。此外, 在不同组织中, ARL4C 的表达水平也不尽相同。研究发现, 在 mRNA 表达水平上, ARL4C 在大脑中表达量较高, 然而在脾脏、胸腺、食道、胃、肠和子宫中检测的 ARL4C 的 mRNA 水平则较低^[3]。这证明 ARL4C 具有明显的组织分布差异性。

1.2 ARL4C 的分子结构及作用模式 GTP 结合蛋白 (G 蛋白) 的超家族蛋白具有与 GDP 和 GTP 结合的位点, G 蛋白的激活/失活取决于 G 蛋白与 GDP 或 GTP 结合, 从而实现其活性的改变^[8-9]。在对 Arf 家族的研究中提示, 在生命体内存在大量的调节因子, 这些调节因子往往调控着蛋白与 GTP 或 GDP 的结合转化。其中, 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 可

以促进 GTP 与蛋白结合并取代 GDP, 从而导致 Arf 家族蛋白的活化, 相反, GTPase 活化蛋白 (GAPs) 则可以促进 GTP 水解, 从而导致 ARFs 功能的抑制^[10-11]。前期对于 ARFs 的研究发现, 磷酸肌醇可能作为潜在的分子调节某些 GEF 和 GAPs 的活性, 这些磷酸肌醇包括磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (PIP3) 和磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PIP2) 和磷脂酸 (PA), 这可能为 ARFs 生物学功能的调控机制研究提供了潜在的思路^[12]。然而, 是否存在调控 ARLs 与 GDP 或 GTP 结合的特定调控分子仍需进一步研究证实。Arf 家族蛋白中不同蛋白之间存在分子结构共性。研究发现, Arf 家族蛋白在 N 端包含双亲性螺旋结构和特异性的脂质修饰。在分子的中间段, Arf 家族蛋白均具有两个开关区域, 开关区域之间还存在长度不等的开关间区。几乎所有 Arf 家族蛋白都具有这种独特的氨基酸结构^[13]。当 Arf 家族蛋白与 GDP 结合时, 开关间区保持收缩的状态, 而 N 末端双亲性螺旋堆积到开关间区, 从而保持蛋白的沉默。GTP 的结合导致蛋白发生构象改变, 开关间区的 N 末端双亲性螺旋被释放, 进而促进了 N 末端与细胞膜之间发生相互作用^[10]。然而, 不同 Arf 家族蛋白之间存在分子结构差异性, 这种分子结构的差异性也决定了各分子在细胞中的生物学作用的差别。其中, Arf 家族蛋白的膜定位和生物活性均需要其 N 端脂质修饰和双亲性螺旋基序的参与^[8,10]。对于 ARL4C 蛋白而言, 其具有区别于其他 Arf 家族蛋白分子独特的特征, 因为它们显示 C 末端多聚簇, 包含几个赖氨酸和精氨酸残基^[7]。此类 C 末端决定着这类蛋白的核定位功能^[3,14-15]。同时, C 末端包含多个氨基酸残基的多聚簇对于蛋白的膜定位也很重要, 其中磷脂酰肌醇 4,5-双磷酸和磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸可能在蛋白的膜定位功能的调节中具有较大的作用^[16]。位于 ARL4C 分子开关间区域比其他 Arf 家族蛋白的更长^[13]。这意味着 ARL4C 的较长的开关间区域可能无法在 GDP 结合状态下形成可回缩构象, 因此, 不同于其他 Arf 家族蛋白, ARL4C 只有在开关区域移动的情况下才会产生分子结构的改变, 并且这种结构改变取决于 ARL4C 与 GDP 和 GTP 以及其他小 G 蛋白 (如 Ras) 的结合^[8]。

2 ARL4C 分子生物学的研究

2.1 ARL4C 表达受到胆固醇的诱导并调节细胞内胆固醇的运输 ARL4C mRNA 的表达往往受到肝脏 X 受体/类维生素 A X 受体 (liver X receptor, LXR/retinoid X receptors, RXR) 激动剂或人类巨噬细

胞中的胆固醇含量的调控^[17]。一项研究确定 ARL4C 是巨噬细胞中 LXR 的直接靶基因, 这表明 ARL4C 在脂质代谢和炎症基因表达程序中具有重要功能^[18]。作为核转录因子受体, 肝 X 受体 (LXR) 是调节脂肪酸合成和胆固醇转运的关键分子。在肾透明细胞癌中, LXR 激动剂 LXR623 下调了低密度脂蛋白受体的表达, 并上调了腺苷三磷酸结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达, 这导致细胞内胆固醇降低, 并且 LXR623 促进了肾透明细胞癌的凋亡, 而对正常肾小管上皮 HK2 细胞无杀伤作用^[19]。在 HeLa 细胞中, ARL4C 可以提高 HeLa 细胞中胆固醇的外排率。此外, 先前的研究表明 RXR 激动剂, 胆固醇或高浓度蔗糖均可诱导 ARL4C 的表达^[20]。

2.2 ARL7 与 α -微管蛋白相互作用并调节细胞内囊泡运输 α -微管蛋白对于细胞内囊泡的运输是必不可少的。ARL4C 可以独立于 GTP 或 GDP 结合状态而结合 α -微管蛋白, 并与 α -微管蛋白相互作用。并且 ARL4C 发挥其功能必须依赖于完整的微管系统且微管必须处于聚合状态。转铁蛋白从早期内体到再循环内体的细胞内囊泡运输依赖于微管蛋白, ARL4C 能与 α -微管蛋白结合并相互作用, 进而显著促进了转铁蛋白从早期内体向再循环内体的转运, 而对转铁蛋白进一步的内存作用并没有影响^[21-22]。

2.3 ARL4C 基因的表达促进上皮管状结构的形成 Wnt3a 和 EGF 的同时刺激导致肠上皮细胞在周围基质中形成胞质延伸。然后细胞向外迁移并增殖, 在体外形成多层管结构。Wnt3a 和 EGF 信号转导诱导的 ARL4C 激活 Rac, 进而抑制 Rho, 导致肌动球蛋白重排, 从而诱导细胞形态变化并促进细胞迁移。并且, 表明 ARL4C 只有与 GTP 结合才能诱导上皮小管形成^[23]。

除细胞形态变化外, 细胞增殖同样也是上皮管状结构形成的必备因素。在 Wnt3a 和 EGF 的刺激下, ARL4C 在肠上皮细胞管状结构中表达增加, 并可以诱导 Yes 关联蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 和带有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 向细胞核聚集。YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路中两个相关的转录共激活因子, 可促进细胞增殖。细胞微环境的机械性质影响了 YAP 和 TAZ 的核定位^[24-26]。此外, ARL4C 表达诱导培养基中细胞形态的改变。这种细胞形态变化同时也进一步促进了 YAP 和 TAZ 向细胞核的聚集^[23]。这些研究结果均提示了 ARL4C

从形态改变和细胞增殖两个方面均诱导了上皮管状结构的形成。

机制方面, β -catenin/Tcf4 和 Ras/MAPK 信号分别参与 Wnt3a 和 EGF 的下游。Wnt3a 和 EGF 通过诱导 β -catenin, Tcf4 和 Ets1 形成复合物, 该复合物导致组蛋白乙酰基转移酶和环状 AMP 响应元件结合蛋白结合蛋白 (CBP) 的募集, 以增强组蛋白 H3 乙酰化并激活 ARL4C 转录^[23]。

3 ARL4C 与不同肿瘤发生发展相关性研究

3.1 ARL4C 与肺癌及结肠癌的相关性 ARL4C 在大多数的结直肠癌和肺癌病例中过表达^[27]。但对于 ARL4C 表达通过何种机制对癌症起到促癌作用尚未完全清楚。相关研究发现, ARL4C 表达是由 Wnt3a/ β -catenin 和 EGF/Ras-MAPK 的协同信号传导诱导的^[6]。ARL4C 活性可能受其表达水平调节, 而不是由调节剂诱导的 GDP 和 GTP 结合状态之间的转换。实验证明, ARL4C 表达与大肠癌或肺癌的 T 级和 N 级无关, 表明其参与了大肠癌和肺癌的起始而不是进展^[27]。此外, 在结直肠和肺部肿瘤病变部位可以检测到 ARL4C, 而在非肿瘤区域则表达相对较少, 这也提示了 ARL4C 可能作为某些癌症的特异性标记物来区分肿瘤组织与非肿瘤组织生物学功能实验表明, ARL4C 在结直肠癌细胞和肺癌细胞中均能促进肿瘤的增殖和浸润性生长, 从而有助于肿瘤的形成。机制方面, ARL4C 的表达与 Rac 的激活, Rho 的抑制以及 YAP/TAZ 的核定位有关。另一项研究发现, AKT 通路是肺癌细胞中 ARL4C 表达的重要调控途径, 并确定化疗药物羟基喜树碱 (hydroxycamptothecin, HCPT) 是一种很有前途的肺腺癌治疗药物, 通过靶向 ARL4C 的表达发挥作用^[28]。这些结果表明, ARL4C 可能是 ARL4C 高表达型结直肠癌和肺癌的新型治疗靶标。

3.2 ARL4C 与卵巢癌的相关性 在西方社会, 卵巢癌是导致女性癌症死亡的第四大诱因^[29]。由于在疾病发作的初期缺乏特定的症状和体征, 大多数卵巢癌患者被诊断为晚期。诊断时, 约 75% 的患者在腹腔内有广泛的转移。卵巢癌患者的 5 年生存率不到 50%。即使肿瘤对初始治疗敏感并且患者已从原发恶性肿瘤中清除, 大多数患者会死于疾病复发或转移^[30-31]。通过 CGH 分析及荧光原位杂交实验发现 ARL4C 的染色体定位为 chr2q37 .1, 通过克隆形成实验及 MTT 实验发现, 无论敲低或者过表达卵巢癌细胞中的 ARL4C, 细胞的增殖能力与对照组相比均

未有明显变化,然而通过 Transwell 迁移实验发现 ARL4C 在体外具有抑制卵巢癌细胞迁移的作用。应用临床标本数据分析 ARL4C 与临床结局的相关性发现,ARL4C 表达与疾病分期、肿瘤等级、组织学类型或残余肿瘤大小以及疾病无进展生存期之间未发现显著关联,然而具有残留肿瘤或治疗反应较差的患者的 ARL4C 表达低于无残留肿瘤或具有良好治疗反应的患者,并且 ARL4C mRNA 表达也与总生存时间呈正相关。高或中等表达水平的患者的总生存期比低表达水平的患者更长。这些发现表明,ARL4C 可能在卵巢癌进展中起作用,并且可能是卵巢癌预后的候选标记^[32]。子宫内膜异位症卵巢癌和透明细胞卵巢癌都被归类为子宫内膜异位症相关卵巢癌(endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC)。研究发现,ARL4C 的高表达不利于 EAOC 的预后,证明 ARL4C 是 EAOC 预后不良的生物标志物和新的治疗靶点^[33]。

3.3 ARL4C 与原发人类胶质母细胞瘤的相关性 原发人类胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是最常见和恶性的星形胶质细胞性神经胶质瘤,约占所有预后不良的脑肿瘤的90%^[34]。第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)是原发人类 GBM 的肿瘤抑制因子,相关统计发现 PTEN 突变/缺陷的脑肿瘤约占人类原发 GBM 中的60%^[35]。携带 PTEN 突变/缺失的 GBM 与侵袭性和耐药性增加相关。ARL4C 在缺乏 PTEN 的人 GBM 细胞和组织中高表达。研究发现,PTEN 可通过 AKT 的磷酸化来调节 ARL4C, AKT/mTOR 途径介导的 ARL4C 泛素化抑制, PTEN 稳定的 ARL4C 蛋白丢失。RAC1 似乎是 ARL4C 的下游分子,可调节 PTEN 缺陷型 GBM 细胞中丝状伪足的形成及其侵袭性,对患者标本的分析证实了 PTEN 和 ARL4C 表达之间呈负相关。肿瘤中 ARL4C 表达升高但 PTEN 缺乏与 GBM 患者的无病生存期和总体生存期较差有关。综上所述,ARL4C 对于 PTEN 缺陷型 GBM 的进展至关重要,并且可作为一种新的预后生物标志物和潜在的治疗候选物。

3.4 ARL4C 与胃肿瘤的相关性 胃癌是全球第五大最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因^[36]。缺乏具有更高敏感性和特异性的新型有前途的生物标志物是导致胃癌预后较差的重要原因之一。Hu 等^[37]研究证实 ARL4C 作为腹膜播散相关基因与胃癌的预后不良相关,其在胃癌细胞中可能是通

过激活 EMT 和运动性来促进侵袭能力。Xie 等^[38]研究证实了 TGF- β 1 可增加了胃癌细胞中 ARL4C 的表达,而 ARL4C 的下调抑制了 TGF- β 1 的下游因子 Smads 的磷酸化。同时,ARL4C 和 TGF- β 1 的共同表达加重了胃癌患者的预后。此外,miR-302c 和 miR-302d 可能是 ARL4C 的上游调控因子。ARL4C 进一步通过调节 p53 信号通路关键基因 MDM2 的蛋白影响 GC 细胞的细胞周期和凋亡^[39]。

3.5 ARL4C 与胰腺癌的相关性 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)被认为是世界上最具侵袭性和致命性的癌症类型之一^[40]。局部侵袭和耐药性仍然是导致癌症预后不良的两个障碍。ARL4C 对胰腺癌细胞的增殖和耐药作用。此外 ARL4C 的高表达在胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)激活中的作用。笔者发现,ARL4C 的高表达与细胞增殖、耐药性和 PSC 激活相关。其中,ARL4C 调节 YAP 影响结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)旁分泌,进一步诱导 PSC 的激活。激活的 PSC 分泌的 TGF β 1 通过 smad2 信号通路增强癌细胞干细胞的特性,进一步增加细胞的耐药性。此外 ARL4C 通过将 IQGAP1 及其下游效应物 MMP14 招募并定位到侵入性伪足,从而导致细胞外基质的降解,上述过程在促进胰腺癌细胞转移过程中起到重要作用。皮下注射抗 ARL4C 的反义寡核苷酸可抑制胰腺癌的转移,这似乎为对抗胰腺癌的发展提供了新的思路^[41]。circUHRF1 通过调节 miR-1306-5p 影响 ARL4C 的表达,促进 PDAC 的进展^[42]。此外, circUHRF1 在 PDAC 细胞中的表达可被 IRF3 转录调控。

3.6 ARL4C 与肾癌的相关性 在所有癌症的发病率当中,肾癌是十种最常见的癌症之一^[43]。肾透明细胞癌对化学疗法和放射疗法不敏感。研究发现, Kubota 等^[44]基于 ARL4C、ECT2、SOD2 和 STEAP3 四种分子标记物建立预后模型,以用于预测肾癌患者的预后。此外,该研究基于免疫组化证实了 ARL4C 在肾癌组织中是表达升高的,并与预后不良有关。Isono 等^[45]研究证实 ARL4C 的表达升高提示肾细胞癌患者更容易产生化疗耐药。近期,笔者团队发现,ARL4C 在 ccRCC 组织中水平升高,并且 ARL4C 高表达预示着 ccRCC 的预后不良。敲除 ARL4C 可以抑制肾癌细胞的增殖、菌落形成、迁移和侵袭。此外,ARL4C 的表达与 ccRCC 上皮间质转化相关^[46]。机制上, Wnt/ β -catenin 途径的激活促进了 ARL4C 的表达。这可能为 ARL4C 调节 ccRCC 细胞的生物

学功能提供潜在的思路。

4 发展与展望

癌症一直是危及人类健康的最主要疾病之一。虽然当前针对于癌症的治疗方式趋向于多样化,但缺乏相关的早期诊断、肿瘤分级及判断预后的分子生物标志物也导致大多数肿瘤的预后仍然较差。尽管不同肿瘤在病理形态学和分子发生机制之间存在较为广泛的差异,但其在肿瘤发生及发展过程中也必然存在部分共性。小管发生(Tubulogenesis)是许多上皮器官的基本形态发生过程。在这个发育过程中,上皮细胞向周围的间充质组织迁移、增殖、极化和分化,形成管状结构。尽管上皮组织结构在出生后基本上是稳定的,但是上皮细胞在肿瘤发生过程中重新获得了高度增殖和侵袭潜能。因此,必须有一个共同的分子基础来协调参与上皮小管形成和肿瘤发生的细胞行为。属于GTP结合蛋白家族的ARL4C被确定为上皮管状结构发生的重要调节剂。对于ARL4C在细胞代谢及分子生物学功能方面的作用已经被部分证实,并且,作为一种肿瘤相关基因,ARL4C与肺癌、结直肠癌、胃癌、睾丸癌、黑色素瘤、原发性人胶质母细胞瘤、卵巢癌发生发展也具有相关性。笔者研究曾经证实了ARL4C作为一种新型Wnt信号靶分子调控了肾透明细胞癌的上皮间质转化,同时导致了肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力的改变。进一步研究ARL4C与不同肿瘤的发生、发展的关系及其深入的作用机制,可能为肿瘤的诊断和治疗提供新的预后标记物和治疗靶点。

参考文献:

- [1] BRAY F, REN JS, MASUYER E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(5): 1133–1145.
- [2] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [3] JACOBS S, SCHILF C, FLIEGERT F, et al. ADP-ribosylation factor (ARF)-like 4, 6, and 7 represent a subgroup of the ARF family characterization by rapid nucleotide exchange and a nuclear localization signal [J]. *FEBS Lett*, 1999, 456(3):384–388.
- [4] WENNERBERG K, ROSSMAN KL, DER CJ. The Ras superfamily at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 5): 843–846.
- [5] LI Y, KELLY WG, LOGSDON JM JR, et al. Functional genomic analysis of the ADP-ribosylation factor family of GTPases: phylogeny among diverse eukaryotes and function in *Celegans* [J]. *FASEB J*, 2004, 18(15): 1834–1850.
- [6] MATSUMOTO S, FUJII S, KIKUCHI A. Arl4c is a key regulator of tubulogenesis and tumorigenesis as a target gene of Wnt- β -catenin and growth factor-Ras signalling [J]. *J Biochem*, 2017, 161(1): 27–35.
- [7] HOFMANN I, THOMPSON A, SANDERSON CM, et al. The Arl4 family of small G proteins can recruit the cytoskeleton Arf6 exchange factors to the plasma membrane [J]. *Curr Biol*, 2007, 17(8): 711–716.
- [8] BURD CG, STROCHLIC TI, SETTY SR. Arf-like GTPases: not so Arf-like after all [J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(12): 687–694.
- [9] VETTER IR, WITTINGHOFFER A. The guanine nucleotide-binding switch in three dimensions [J]. *Science*, 2001, 294(5545):1299–1304.
- [10] DONALDSON JG, JACKSON CL. ARF family G proteins and their regulators: roles in membrane transport, development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(6): 362–375.
- [11] GILLINGHAM AK, MUNRO S. The small G proteins of the Arf family and their regulators [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 579–611.
- [12] RANDAZZO PA, NIE Z, MIURA K, et al. Molecular aspects of the cellular activities of ADP-ribosylation factors [J]. *Sci STKE*, 2000, 2000(59): re1.
- [13] PASQUALATO S, RENAULT L, CHERFILS J. Arf, Arl, Arp and Sar proteins: a family of GTP-binding proteins with a structural device for 'front-back' communication [J]. *EMBO Rep*, 2002, 3(11): 1035–1041.
- [14] LIN CY, HUANG PH, LIAO WL, et al. ARL4, an ARF-like protein that is developmentally regulated and localized to nuclei and nucleoli [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(48):37815–37823.
- [15] LIN CY, LI CC, HUANG PH, et al. A developmentally regulated ARF-like 5 protein (ARL5), localized to nuclei and nucleoli, interacts with heterochromatin protein 1 [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 23): 4433–4445.
- [16] HEO WD, INOUE T, PARK WS, et al. PI(3,4,5)P3 and PI(4,5)P2 lipids target proteins with polybasic clusters to the plasma membrane [J]. *Science*, 2006, 314(5804): 1458–1461.
- [17] ENGEL T, LUEKEN A, BODE G, et al. ADP-ribosylation factor (ARF)-like 7 (ARL7) is induced by cholesterol loading and participates in apolipoprotein AI-dependent cholesterol export [J]. *FEBS Lett*, 2004, 566(1–3): 241–246.
- [18] HONG C, WALCZAK R, DHAMKO H, et al. Constitutive activation of LXR in macrophages regulates metabolic and inflammatory gene expression: identification of ARL7 as a direct target [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 531–539.
- [19] WU G, WANG Q, XU Y, et al. Targeting the transcription factor receptor LXR to treat clear cell renal cell carcinoma:

- agonist or inverse agonist [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 416.
- [20] WEI SM, XIE CG, ABE Y, et al. ADP-ribosylation factor like 7 (ARL7) interacts with alpha-tubulin and modulates intracellular vesicular transport [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(3): 352-356.
- [21] ITÄRANTA P, LIN Y, PERÄSAARI J, et al. Wnt-6 is expressed in the ureter bud and induces kidney tubule development in vitro [J]. *Genesis*, 2002, 32(4): 259-268.
- [22] CARROLL TJ, PARK JS, HAYASHI S, et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(2): 283-292.
- [23] MATSUMOTO S, FUJII S, SATO A, et al. A combination of Wnt and growth factor signaling induces ARL4c expression to form epithelial tubular structures [J]. *Embo j*, 2014, 33(7):702-718.
- [24] ARAGONA M, PANCIERA T, MANFRIN A, et al. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors [J]. *Cell*, 2013,154(5): 1047-1059.
- [25] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350):179-183.
- [26] WADA K, ITOGA K, OKANO T, et al. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers [J]. *Development*, 2011, 138(18): 3907-3914.
- [27] FUJII S, MATSUMOTO S, NOJIMA S, et al. ARL4c expression in colorectal and lung cancers promotes tumorigenesis and may represent a novel therapeutic target [J]. *Oncogene*, 2015, 34(37): 4834-4844.
- [28] SUN Y, ZHANG Z, XIANG F, et al. Decreasing ARL4c expression by inhibition of AKT signal in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117428.
- [29] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [30] KOBAYASHI E, UEDA Y, MATSUZAKI S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11): 1902-1912.
- [31] ARAVANTINOS G, FOUNTZILAS G, KOSMIDIS P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(7): 1116-1122.
- [32] SU D, KATSAROS D, XU S, et al. ADP-ribosylation factor-like 4C (ARL4C), a novel ovarian cancer metastasis suppressor, identified by integrated genomics [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(2): 242-256.
- [33] WAKINOUES, CHANOT, AMANOT, et al. ADP-ribosylation factor-like 4C predicts worse prognosis in endometriosis-associated ovarian cancers [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(2): 223-229.
- [34] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [35] KOUL D. PTEN signaling pathways in glioblastoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1321-1325.
- [36] SMYTH EC, NILSSON M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [37] HU Q, MASUDA T, SATO K, et al. Identification of ARL4C as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(3): 745-753.
- [38] XIE N, BAI Y, QIAO L, et al. ARL4C might serve as a prognostic factor and a novel therapeutic target for gastric cancer: bioinformatics analyses and biological experiments [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(8): 4014-4027.
- [39] XIE N, PAN Y, WU J, et al. MicroRNA-302s Might Regulate ARL4C-Mediated Gastric Cancer Progression via p53 Signaling: Bioinformatics Analysis and Experiments Validation [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2541-2553.
- [40] VINCENT A, HERMAN J, SCHULICK R, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607-620.
- [41] HARADA A, MATSUMOTO S, YASUMIZU Y, et al. Localization of KRAS downstream target ARL4C to invasive pseudopods accelerates pancreatic cancer cell invasion [J]. *Elife*, 2021,10: e66721.
- [42] LIU W, DENG L, XU A, et al. Identifying a novel IRF3/circUHRF1/miR-1306-5p/ARL4C axis in pancreatic ductal adenocarcinoma progression [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(4): 392-405.
- [43] GRAY RE, HARRIS GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(3): 179-184.
- [44] KUBOTA S, YOSHIDA T, KAGEYAMA S, et al. A risk stratification model based on four novel biomarkers predicts prognosis for patients with renal cell carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 270.
- [45] ISONO T, SUZAKI M. Analysis of the characteristics of chemotherapy-resistant renal cell carcinomas based on global transcriptional analysis of their tissues and cell lines [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225721.
- [46] ZHANG P, XU Y, CHEN S, et al. ARL4C Regulates the Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Affecting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway [J]. *J Oncol*, 2022,2022: 2724515.