

Rab 蛋白在肿瘤发生发展中的作用

夏晓洁, 季斌

(南通大学医学院, 江苏 南通 226000)

【摘要】 Rab 蛋白属于小 G 蛋白, 是 Ras 超家族中的成员, 目前已发现 70 余种。它们特异性地定位于亚细胞器中并且对胞内蛋白质的囊泡转运起着重要作用。快速的单克隆性增殖与血管淋巴结转移是恶性肿瘤难以控制的生物学因素, 与肿瘤患者的预后息息相关。目前的研究已发现许多 Rab 蛋白在癌细胞中表达失调并且影响了癌细胞的增殖, 转移能力, 降低了患者的生存预后。因此本文就 Rab 蛋白在肿瘤发生发展中的研究进展做一综述。

【关键词】 Rab 蛋白; 肿瘤; 增殖; 转移; 预后

【中图分类号】 R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3368-04

Research progress of rab protein in the development of tumorigenesis. XIA Xiao-jie, JI Bin. School of Medicine Sciences, Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Rab protein belongs to the small G protein, is a member of the Ras super family, now has found more than seventy species. They are specifically localized in subcellular organelles and play an important role in vesicle transport of intracellular proteins. Rapid monoclonal proliferation and blood vessels, lymph node metastasis are the biological factors of malignant tumors that is difficult to control and closely related to the prognosis of cancer patients. The current study has found that many Rab proteins have disorder expression in tumor cell and affect the proliferation and metastasis ability of cancer cells, reducing the survival prognosis of patients. In this paper, the research progress of Rab protein in cancer were reviewed.

【Key words】 Rab GTPases; Tumor; Proliferation; Migration; Prognosis

细胞生命活动包括能量转换、信号识别、物质运输等基本生命过程, 这些都离不开蛋白质的参与。目前研究表明, Rab 蛋白是介导细胞内物质运输的核心成员, 维持细胞内膜的动态稳定, 已经发现 70 余种。Rab 蛋白主要以无活性 GDP 结合形式或活性膜相关的 GTP 结合形式存在。当处于 GTP 结合形式时, Rab 蛋白招募囊泡运输相关的效应蛋白, 沿着微丝或肌动蛋白丝运输, 与亚细胞器受体结合后完成蛋白转运过程^[1]。肿瘤是在遗传及环境因素作用下, 由于细胞内原癌基因及抑癌基因的失衡, 导致一些基因组蛋白异常表达所致的疾病。RAS 基因是于 1982 年在人类膀胱癌细胞中分裂出的第 1 个原癌基因。RAS 基因在正常情况下广泛参与细胞的生长、分化, 被激活后就具有致癌性^[2]。Rab 蛋白作为 RAS 蛋白家族的成员之一, 是细胞内囊泡运输的关键调控者。修饰突变后的 Rab 蛋白导致了细胞内物质运输网络的失调, 此过程与肿瘤发生息息相关。同时, 越来越多的研究已发现, Rab 蛋白在许多癌细胞中异常表达并且在促进肿瘤的发生发展中具有越来越重要的作用^[3]。

1 Rab 蛋白

1.1 Rab 蛋白的分子结构 Rab 蛋白是小 GTP 酶, 几乎存在于所有真核细胞内与膜相关的细胞器中。Rab 基因的 CDS 长度一般小于 600 个碱基对, 其在进化上较为保守, 于不同物种之间保持了 55%~75% 的同源性。Rab 蛋白约由 200 个氨基酸组成, 其相对

分子量为 20 000~30 000, 由高度保守的 G 结构域和多变的 N 端和 C 端组成。G 结构域有与 Mg^{2+} 相连的 5 个螺旋和 6 个折叠及 5 个多肽环。其中, 6 个折叠共同形成了疏水的核, 5 个多肽环中有与分子开关 GTP/ GDP 相互作用的区域, 即分子开关区域, 包括分子开关 I 和分子开关 II。Rab 蛋白的 C 端由 C、CC、CXC 或 CXXX 模体构成, 该模体中的半胱氨酸被异戊二烯化修饰后变为一种膜定位信号。Rab 蛋白分子中的 N 端可能与 C 端半胱氨酸的异戊二烯化修饰相关。研究表明, G 结构域和 N 端及 C 端尤其是 C 端区域是 Rab 蛋白功能的主要决定者^[4]。Rab 蛋白的 C 末端大约是由 30 个氨基酸残基组成的在分子序列及长度上都不一的区域。它的首端通常以蛋白 α -螺旋结构作为起始, 以 C 区域的末端蛋白结尾。Rab 蛋白此高度可变 C 端区域含有许多脯氨酸及甘氨酸残基, 具有高度延展性, 为与之结合的膜蛋白提供连接纽带。C 端区域能与 GDP 解离抑制剂(GDI)和 Rab 运输蛋白(REP)非特异性的结合, 其他蛋白则是通过非高度可变区识别 Rab 蛋白^[5]。

1.2 Rab 蛋白的分子作用机制 囊泡运输包括包吞和包吐两个过程, 此过程是由 Rab 蛋白介导的主动转运过程。首先, Rab 伴侣蛋白 (REP) 捕获新合成的 Rab 蛋白, geranyl 转换酶异戊二烯化新合成的 Rab 蛋白, 使 Rab 蛋白具有疏水性, 能可逆的与胞膜连接。在与 GTP 结合后, Rab 蛋白处于激活状态。激活的 Rab-GTP

能够募集一些特定的效应分子,其中与微管及肌动蛋白相关的马达分子能够调节囊泡的转运^[6]。Rab 结合的 GTP 在 GTP 酶及 GTP 酶激活蛋白的催化下转变成与 GDP 结合的失活状态。此时,Rab GDP 解离抑制剂(GDI)与失活的 Rab 蛋白紧密结合,抑制 GDP 从 Rab 上释放从而稳定失活状态的 Rab 蛋白。随后 Rab GDI 调控与 GDP 连接的 Rab 蛋白,使其与靶膜上的受体结合完成物质的靶向运输。与 GDP 连接的 Rab 蛋白也能够膜上 GDI 置换因子(GDF)的作用下使 Rab 蛋白与 GDI 解离,然后催化 Rab 蛋白与毗邻的膜融合。一旦 Rab 蛋白定位于质膜上,则立即被特殊的鸟嘌呤核苷酸置换因子 GEF 激活,待与特定的效应因子结合后进行新一轮的物质运输^[7]。Rab 蛋白的表达突变改变了其与效应分子之间相互作用的效率,使物质运输网络失调,从而引起肿瘤的发生。

2 Rab 蛋白在肿瘤中的作用

2.1 对肿瘤细胞迁移与侵袭的影响 上皮细胞-间充质转化(EMT)是指上皮细胞转化为具有间质表型的细胞生物学过程,细胞发生 EMT 后与周围细胞的连接能力降低。细胞外基质金属蛋白酶(MMP)的分泌有助于细胞裂解基底膜迁移到远处组织器官。研究发现,乳腺癌细胞中 Rab8 和 Rab7 有助于 MT1-MMP(膜 1 型 MMP)的分泌,Rab7 的显性失活损害了乳腺癌细胞迁移和侵袭能力^[8]。在雌激素受体表达阳性乳腺癌细胞中,Rab27b 通过促进 Hsp90 α 的分泌活化胞外 MMP2 促进癌细胞淋巴结的转移^[9]。Rab27a 高表达于发生淋巴结转移的原发性肝癌及乳腺癌细胞中,在裸鼠实验中发现乳腺癌细胞转移的同时伴随着 MMP9 的分泌^[10]。Rab27b 在高级别的胶质瘤细胞中表达明显增加,高表达 Rab27b 的胶质瘤细胞通过促进 MMP9 的表达促进了胶质瘤细胞的侵袭^[11]。Rab5 与胞膜上的整合素相互作用促进膜内骨架蛋白形成细胞伪足,同时肿瘤细胞提高 MMP9、MMP2 等分子的分泌,加快细胞外基质的溶解,肿瘤细胞的扩散加快^[12]。肿瘤微环境中的基质细胞能够创造有利于癌症发展的细胞外基质,这个过程不可或缺的是与癌症相关的成纤维细胞(CAF)。Rab21 通过 CAF 形成的基质胶原纤维收缩促进侵袭性鳞状细胞转移^[13]。细胞之间、细胞与基质间通过各种粘附分子及半桥粒等微小结构紧密连接。乳腺癌组织中高表达的 Rab31 降低了细胞之间连接蛋白如钙黏素、整合素等的表达,使细胞之间、细胞与胞外基质之间连接的紧密度降低,癌细胞易从原组织转移^[14]。Rab25 在卵巢癌细胞中与胞内氯化物通道蛋白 3 (CLIC3)结合,通过整合素 $\alpha 5\beta 1$ 与 Rab 偶联蛋白相互作用激活下游生长因子信号 Akt,从而驱动细胞在三维环境中迁移^[15]。干扰黑素瘤细胞中 Rab27a 表达抑制了肿瘤生长和肺转移;Rab25 在食管鳞癌中过表达,癌细胞的迁移能力增加^[16]。与其他 Rab 蛋白不同,干扰了前列腺癌细胞中 Rab7 的表达,癌细胞的迁

移能力反而增加^[17]。乳腺癌细胞中 Rab35 被 Wnt 信号通路激活后,细胞中骨架蛋白重组形成细胞伪足促进迁移;干扰乳腺肿瘤细胞中 Rab35 的表达后,细胞的迁移能力明显降低。然而在脑肿瘤中 Rab35 的高表达反而降低了肿瘤细胞的迁移能力^[18]。

2.2 对肿瘤细胞增殖的影响 Rab25 在乳腺癌及卵巢癌组织中的表达相对于正常乳腺组织分别增长了 67% 及 80%。体外实验表明,过表达的 Rab25 不仅提高了癌细胞的增殖能力还提高了对抗癌药物的抵抗力。过表达卵巢癌细胞中 Rab25 后,诱导细胞凋亡的 Bax 及 Bak 蛋白表达明显降低,磷酸化的 Akt 水平增加,细胞的增殖水平增加;相反,干扰 Rab25 的表达,Akt 的磷酸化能力降低,细胞的增殖能力下降^[19]。相似的,在肾癌细胞中,干扰 Rab35 的表达,细胞内 Akt 的磷酸化水平被抑制;过表达 Rab35,细胞内 Akt 磷酸化水平明显增加。研究发现,当肿瘤细胞膜上血小板源性生长因子受体(PDGF $R\alpha$)接受胞外信号后,Rab35 通过与 PI3K α 相互作用激活下游 akt 分子抑制肿瘤细胞的凋亡^[20]。Bax 蛋白可诱导哺乳动物细胞的凋亡,肝癌细胞中 Rab31 的过表达下调了 Bax 蛋白,促进了肿瘤细胞中 Bcl-2 和 PI3K 的表达,提高 Akt 的磷酸化水平,进而使肝癌细胞抗凋亡能力提高;干扰 Rab31 的表达则增加了 Bax 蛋白的表达,肝癌细胞的增殖能力降低^[21]。Wnt 信号通路及细胞周期蛋白与细胞的分裂增殖密切相关。胶质瘤细胞中 Rab3a 的表达使细胞内的细胞周期蛋白 D1 表达增加,胶质瘤细胞在培养基中快速增殖形成肿瘤细胞团,同时胶质瘤对抗癌药物的耐受性增加^[22]。也有研究表明,Rab27a 在胶质瘤细胞中的高表达提高了胶质瘤细胞的抗凋亡及分裂增殖的能力^[23]。胰腺癌中 Rab11a 的表达与细胞的增殖能力呈正相关,Rab11 a 通过磷酸化 GSK3 β 激活 Wnt 信号通路促进细胞周期蛋白 D1、E 的表达,提高胰腺癌细胞的增殖能力^[24]。Rab14 在卵巢癌细胞中通过激活 Wnt 信号通路促进癌细胞增殖^[25]。干扰结直肠癌细胞中 Rab27a 的表达,细胞的分裂周期被抑制^[26]。干扰结直肠癌和胃癌细胞中 Rab22a 的表达,癌细胞的增殖能力和对化疗的敏感性都明显提高^[27]。干扰肾脏肿瘤细胞中 Rab25 的表达和非小细胞肺癌中 Rab18 的表达后,癌细胞的增殖能力明显减弱^[28-29]。

2.3 对肿瘤患者预后的影响 当前恶性肿瘤是威胁人们健康和死亡的主要原因之一。肿瘤治疗的方法主要有传统的放疗及现在的新型生物靶向治疗。目前的靶向治疗主要包括 EGFR 表皮生长因子抑制剂、Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂、血管内皮生长因子受体抑制剂、mTOR 激酶抑制剂、抗 CD20 的单抗等^[30]。研究已发现,Rab 蛋白与肿瘤的发展及预后有着不可分割的联系。通过对口腔鳞癌 10 年的观察研究,我们发现在鳞癌细胞中高表达 Rab5、Rab7、Rab11 伴随着患者临床预后差,提示我们这些分子也许能成为恶性口腔鳞癌

分子标志物^[31]。干扰蛋白 miR-200b 能同时干扰 Rab21、Rab23、Rab18、Rab3b 的表达,降低它们在乳腺癌中的表达。低表达的 Rab21、Rab23、Rab18、Rab3b 能够抑制乳腺癌细胞的增殖,降低乳腺癌的恶性程度,促进乳腺癌患者的生存与康复^[32]。鼻咽癌是通过放疗能达到良好预后的肿瘤。干扰了鼻咽癌细胞中 Rab14 的表达提高了癌细胞对放疗的敏感性,提高了鼻咽癌的治愈率^[33]。在胶质瘤细胞中,RAB38 和 RAB34 的表达与患者的生存预后呈负相关,表达越高,患者的生存预后越差^[34]。在肝癌组织中,Rab27 促进肿瘤细胞表达膜表面胰岛素样生长因子受体,同时促进基质金属蛋白酶 MMP2 的分泌,肝癌的恶性水平增加,较早进行淋巴结转移,使患者的生存预后明显变差^[35]。在结直肠癌细胞中 Rab27 的表达较正常组织增加,增加的 Rab27 伴随着癌细胞较多的淋巴结转移,患者的复发率增加,生存率明显降低^[36]。Rab3D 也是 Rab 蛋白家族中的一员,它在肝癌、肺癌中的表达高于正常组织。最新研究表明,在 32 例临床结直肠癌组织中,Rab3D 通过激活肿瘤细胞 Akt/GSK3 β /Snail 信号转导途径,诱导细胞上皮间质转化,使结直肠癌患者的整体预后水平下降,这也提示了它可能成为反映肠癌组织预后的一个标记分子^[37]。不健康的生活方式譬如高糖高脂饮食必然促进了癌症的发病率,已有研究表明,少数 Rab 蛋白(Rab1, Rab5, Rab7, Rab8a, Rab18)参与了脂滴的囊泡转运,通过调节脂肪的生成及脂解影响人类的健康水平^[38]。

3 展 望

越来越多的研究数据证明,Rab 蛋白作为 Ras 家族中的一员与肿瘤的发生发展密切相关。Rab 蛋白在肝癌、肺癌、食管癌、乳腺癌、胶质瘤等癌症中的表达较正常组织明显增高,且多数促进了肿瘤的发生发展。但是也有个别 Rab 蛋白如上述 Rab35 对乳腺癌的发展起促进作用却在脑部肿瘤起抑制作用。因此,不是所有 Rab 蛋白对肿瘤的影响都是促进的,一些 Rab 蛋白在不同癌症中有相反作用,这需要我们进一步的研究探索。虽然 Rab 蛋白的功能研究取得了一定的进展,但 Rab 蛋白在肿瘤细胞中的具体信号通路有待更深入的研究。总之,癌细胞中失调的囊泡运输系统与癌症的发生息息相关,我们相信,Rab 蛋白有可能成为肿瘤的生物靶点,为治疗肿瘤提供新的有效方案。

参 考 文 献

- [1] Li G. Rab GTPases, membrane trafficking and diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(8): 1188-1193.
- [2] Masliah-Planchon J, Garinet S, Pasmant E. RAS-MAPK pathway epigenetic activation in cancer: miRNAs in action [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38892-38907.
- [3] Recchi C, Seabra MC. Novel functions for Rab GTPases in multiple aspects of tumour progression [J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(6): 1398-1403.
- [4] Hutagalung AH, Novick PJ. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 119-149.
- [5] Müller MP, Goody RS. Molecular control of Rab activity by GEFs, GAPs and GDI [J]. *Small GTPases*, 2017, 5: 1-17.
- [6] Bhui T, Roy JK. Rab proteins: the key regulators of intracellular vesicle transport [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 328(1): 1-19.
- [7] Farinha CM, Matos P. Rab GTPases regulate the trafficking of channels and transporters—a focus on cystic fibrosis [J]. *Small GTPases*, 2017, 2: 1-9.
- [8] Williams KC, Coppolino MG. Phosphorylation of membrane type 1-matrix metallo proteinase (MT1-MMP) and its vesicle-associated membrane protein 7 (VAMP7)-dependent trafficking facilitate cell invasion and migration [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 43405-43416.
- [9] Hendrix A, Maynard D, Pauwels P, et al. The secretory small GTPase Rab27B regulates invasive tumor growth and metastasis through extracellular HSP90 α [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(12): 866-880.
- [10] Brobrie A, Krumeich S, Reyal F, et al. Rab27a supports exosome-dependent and -independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(19): 4920-4930.
- [11] Wang H, Wang Y, Bao Z, et al. Hypomethylated Rab27b is a progression-associated prognostic biomarker of glioma regulating MMP-9 to promote invasion [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(3): 1503-1509.
- [12] Torres VA. Rab'ing tumor cell migration and invasion: focal adhesion disassembly driven by Rab5 [J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8(2): 84-87.
- [13] Hooper S, Gaggioli C, Sahai E. A chemical biology screen reveals a role for Rab21-mediated control of actomyosin contractility in fibroblast-driven cancer invasion [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(2): 392-402.
- [14] Grismayer B, Sölch S, Seubert B, et al. Rab31 expression levels modulate tumor-relevant characteristics of breast cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 62.
- [15] Zhang J, Liu X, Datta A, et al. RCP is a human breast cancer-promoting gene with Ras-activating function [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(8): 2171-2183.
- [16] Steffan JJ, Dykes SS, Coleman DT, et al. Supporting a role for the GTPase Rab7 in prostate cancer progression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87882.
- [17] Chua CE, Lim YS, Tang BL, et al. Rab35—a vesicular traffic-regulating small GTPase with actin modulating roles [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(1): 1-6.
- [18] Zhu Y, Shen T, Liu J, et al. Rab35 is required for Wnt5a/Dvl2-induced Rac1 activation and cell migration in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1075-1085.
- [19] Wheeler DB, Zoncu R, Root DE, et al. Identification of an Oncogenic RAB protein [J]. *Science*, 2015, 350(6257): 211-217.
- [20] Sui Y, Zheng X, Zhao D. Rab31 promoted hepatocellular carcinoma (HCC) progression via inhibition of cell apoptosis induced by PI3K/AKT/Bcl-2/BAX pathway [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36: 8661-8670.
- [21] Driehuis E, Clevers H. WNT signaling events near the cell membrane and their pharmacological targeting for the treatment of cancer [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 10: 1111-1127.
- [22] Kim JK, Lee SY, Park CW, et al. Rab3a promotes brain tumor initiation and progression [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(9): 5903-5911.
- [23] Wu X, Hu A, Zhang M. Effects of Rab27a on proliferation, invasion, and anti-apoptosis in human glioma cell [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2195-2203.
- [24] Yu L, Li X, Li H, et al. Rab11a sustains GSK3 β /Wnt/ β -catenin signaling to enhance cancer progression in pancreatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13821-13829.
- [25] Hou R, Jiang L, Yang Z, et al. Rab14 is overexpressed in ovarian cancers and promotes ovarian cancer proliferation through Wnt pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, doi: 10.1007/s13277.

放射性核素治疗骨转移瘤的研究进展

赵静婷, 陈志豪, 李欣, 盛梦超, 陈永佳, 沈磊, 李柳炳, 董启榕
(苏州大学附属第二医院骨科, 江苏 苏州 215004)

【摘要】 骨转移瘤性骨痛是晚期癌症患者疼痛中最常见的一种, 表现为典型的神经病理性疼痛, 它显著降低了患者的生存质量, 导致严重的躯体障碍, 包括高钙血症、病理性骨折、脊髓压迫症等。以减轻骨痛症状为目的的内放射治疗成功的保护了患者骨骼功能及完整性。常用于临床的放射性核素包括 ^{89}Sr 、 $^{89}\text{SrCl}_2$ 、 ^{153}Sm 、 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 、 ^{223}Ra 、 $^{223}\text{RaCl}_2$ 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 $^{186}\text{Re-HEDP}$ 及 $^{188}\text{Re-HEDP}$, 不同核素疗效差异有统计学意义。影响骨转移瘤射线相关性治疗疗效及生存预后的因素包括治疗模式及剂量、联合二膦酸盐或 RANKL 抑制物、胶合剂塑形、结合抗阻力训练以及 PEEK 运用于治疗等。评价疗效及生存预后的标准主要有 EORTC QLQ-BM22 与 QOL, 以及包括肿瘤原发位点、起始的疼痛强度、治疗总剂量、骨骼转移瘤的局限化等在内的临床预测因子。

【关键词】 骨转移瘤; 放射性核素治疗; 生存质量; 神经病理性疼痛

【中图分类号】 R738.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3371-05

Research progress in radionuclide therapy for bone metastasis. ZHAO Jing-ting, CHEN Zhi-hao, LI Xin, SHENG Meng-chao, CHEN Yong-jia, SHEN Lei, LI Liu-bing, DONG Qi-rong. Department of Orthopedics Surgery, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Neuropathological pain is the most common symptom for advanced bone metastasis, including burning, stabbing, shooting or electric shock-like sensations. It significantly decreases the patient's quality of life and is associated with comorbidities, such as hypercalcemia, pathologic fractures and spinal cord compression. There are several particles used in the radiotherapy: ^{89}Sr , $^{89}\text{SrCl}_2$, ^{153}Sm , $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, ^{223}Ra , $^{223}\text{RaCl}_2$, ^{186}Re , ^{188}Re , $^{186}\text{Re-HEDP}$ and $^{188}\text{Re-HEDP}$. The influential factors affecting the therapeutic efficacy and survival prognostic factors of bone metastases include pattern or dose of the radionuclide therapy, bisphosphonates or RANK ligand inhibitors, cementoplasty, resistance training and PEEK. EORTC QLQ-BM22 and QOL, as well as other predicting factors such as tumor primary site, initial pain intensity, total dose of treatment, limitations of bone metastases are used to evaluate the effect and the profound expectation.

【Key words】 Bone metastasis; Radionuclide therapy; Quality of life; Neuropathological pain

基金项目: 江苏省高校自然科学研究面上项目(编号: 16KJB320009); 苏州市科技局医疗卫生应用基础研究(编号: SYS201626); 苏州大学青年教师自然科学基金(编号: SDY2015A19)

通讯作者: 李柳炳。E-mail: andylidan@163.com

- [26] Zhang X, Zhang Y, Yang J, et al. Upregulation of miR-582-5p inhibits cell proliferation, cell cycle progression and invasion by targeting Rab27a in human colorectal carcinoma [J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(10): 475-480.
- [27] Zhang B, Yin Y, Hu Y, et al. MicroRNA-204-5p inhibits gastric cancer cell proliferation by down regulating USP47 and RAB22A [J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 331.
- [28] Li Y, Jia Q, Zhang Q, et al. Rab25 upregulation correlates with the proliferation, migration, and invasion of renal cell carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(4): 745-750.
- [29] Zhong K, Chen K, Han L, et al. MicroRNA-30b/c inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting Rab18 [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 703.
- [30] Varinska L, Kubatka P, Mojzis J, et al. Angiomodulators in cancer therapy: New perspectives [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 578-590.
- [31] Ye F, Tang H, Liu Q, et al. miR-200b as a prognostic factor in breast cancer targets multiple members of RAB family [J]. J Transl Med, 2014, 12: 17.
- [32] Wang H, Jiang C. RAB38 confers a poor prognosis, associated with malignant progression and subtype preference in glioma [J]. Oncol Rep, 2013, 30(5): 2350-2356.
- [33] Zhang T, Sun Q, Liu T, et al. MiR-451 increases radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting ras-related protein 14 (RAB14) [J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12593-12599.
- [34] Mitra S, Federico L, Zhao W, et al. Rab25 acts as an oncogene in luminal B breast cancer and is causally associated with Snail driven EMT [J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 40252-40265.
- [35] Dong WW, Mou Q, Chen J, et al. Differential expression of Rab27A/B correlates with clinical outcome in hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(15): 1806-1813.
- [36] Shi C, Yang X, Ni Y, et al. High Rab27A expression indicates favorable prognosis in CRC [J]. Diagn Pathol, 2015, 10: 68.
- [37] Luo Y, Ye GY, Qin, SL, et al. High expression of Rab3D predicts poor prognosis and associates with tumor progression in colorectal cancer [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 75: 53-62.
- [38] Li C, Yu SS. Rab proteins as regulators of lipid droplet formation and lipolysis [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(10): 1026-1032.

(收稿日期: 2017-03-18)