

AT 丰富结合域 1A 基因 ARID1A 在恶性肿瘤中的研究进展

姚晓宇, 刘凤玲

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: ARID1A 是染色质重塑复合物 SWI/SNF 中的一种非催化亚基, 具有非序列特异性 DNA 结合活性, 参与 DNA 的复制、转录、修复、重组等, 在消化道肿瘤、妇科肿瘤、肺腺癌等多种肿瘤中存在频繁的基因突变。全文介绍了 ARID1A 基因的基本结构特征、生物学功能、基因突变与恶性肿瘤发生发展的关系以及潜在治疗靶点等, 以期肿瘤诊断、治疗提供新思路。

关键词: 染色质重塑复合物; ARID1A; 抑癌基因; 肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)08-0738-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B012

Research Progress of AT-rich Interactive Domain 1A Gene ARID1A

YAO Xiao-yu, LIU Feng-ling

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: ARID1A (the AT-rich interactive Domain 1A) is a non-catalytic subunit of chromatin-remodeling complexes SWI/SNF, which has non-sequence-specific DNA binding activity and plays important roles in replication, transcription, repair and recombination of DNA. ARID1A has frequent gene mutations in gastrointestinal cancer, gynecological cancer, lungs adenocarcinoma and other cancers. This article describes the basic structure and biological function of ARID1A gene, the relationship between ARID1A gene mutation and the occurrence and development of malignant tumors, and the potential therapeutic targets for the diagnosis and treatment of tumors.

Subject words: chromatin-remodeling complexes; ARID1A; tumor suppressor; carcinoma

真核细胞中, 遗传信息储存于染色质中, DNA 复制、转录、修复、重组均发生在染色质水平上, 在这些过程中, 染色质重塑可导致核小体位置和结构的变化, 引起染色质变化。染色质重塑过程主要需两类复合物参与, SWI/SNF 就是其中一种常见的 ATP 依赖的染色质重塑复合物。ARID1A 作为 SWI/SNF 中的一种非催化亚基, 具有非序列特异性 DNA 结合活性, 参与 DNA 的复制、转录、修复、重组等, 在消化道肿瘤、妇科肿瘤、肺腺癌等多种肿瘤中存在频繁的基因突变, 可能通过上调 p21、p53 及下调 c-Myc、E2F 反应基因等发挥抑癌作用。本文针对 ARID1A

基因的基本结构特征、生物学功能及 ARID1A 基因突变与恶性肿瘤发生发展的关系以及潜在治疗靶点等方面做一综述, 以期肿瘤诊断、治疗提供新思路。

1 ARID1A 基本结构特征

ARID1A 基因定位于第 1 号染色体 1p35.3, 包含 20 个外显子, 编码一个由 2285 个氨基酸残基构成、分子量约 240k 的蛋白质。ARID1A 蛋白定位于细胞核, 在全身多种组织如脾脏、胸腺、前列腺、小肠和直肠等均有大量表达。

ARID1A 拥有两个典型结构域, N 端 ARID (AT-rich interactive domain) 和 C 端 3 个富含亮氨酸的 LXXLL 基序。ARID 又名 BRIGHT 结构域, 体外实验

通信作者: 刘凤玲, 主任医师, 硕士生导师, 学士; 河北医科大学第四医院肿瘤内科, 河北省石家庄市长安区健康路 12 号 (050011); E-mail: 185718331@qq.com

收稿日期: 2018-03-20; **修回日期:** 2018-07-11

及结构分析均表明其可与富含 AT 的 DNA 序列结合,但这种结合无序列特异性。此外,ARID1A 的 N 端还拥有一个 LXXLL 基序,与 C 端的 3 个 LXXLL 基序共同构成了糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor,GR)结合的结构域,可通过与 GR 等细胞核转录因子结合而促进转录。而 ARID 和 C 端 LXXLL 基序间还拥有一个 HIC1 (hypermethylated in cancer 1) 结合结构域^[1]。

2 ARID1A 生物学功能

2.1 调控细胞周期

在细胞周期中,ARID1A 在 G₀ 期表达较高,在其他期则表达下调,在细胞分裂旺盛的细胞中则几乎完全缺失^[2]。对于子宫内膜异位症相关的妇科肿瘤,ARID1A 表达的恢复可以抑制卵巢透明细胞癌细胞系的体外细胞增殖和肿瘤异种移植生长;而在正常卵巢表皮上皮细胞系中沉默 ARID1A 表达可以增加细胞增殖的速度。在乳腺癌中,ARID1A 表达恢复会抑制软琼脂中培养和生长的 ARID1A 突变的 T47D 细胞的增殖,而 ARID1A 野生型 MCF-7 细胞中的沉默 ARID1A 导致细胞系增殖增加。在其他肿瘤中如胃癌、胆管癌、肝细胞癌等也发现了类似的改变^[3]。这些研究表明,ARID1A 可能通过调控细胞周期来发挥其抑癌作用。

2.1.1 ARID1A 调节 p21/WAF1 及 E2F 基因表达

p21/WAF1,又名 CIP1 (cyclin-dependent kinase interacting protein 1),可与细胞周期蛋白-CDK2/CDK4 复合物结合并抑制其活性,从而促使细胞停滞于 G₁ 期。ARID1A 可通过直接或间接作用调节 p21/WAF1 基因表达。基因表达分析表明,p21/WAF1 和 SMAD3 (SMA-and MAD-related protein 3) 等是 ARID1A 调节的下游靶基因,同时也是 p53 调节的靶基因。BRG1 是人 SWI/SNF 染色质重塑复合物的核心 ATP 酶,是核受体复合物功能激活的重要因素。ARID1A 通过 HSA 区与 BRG1 结合形成 ARID1A/BRG1 复合物,介导体内糖皮质激素受体依赖的转录激活。实验显示 ARID1A/BRG1 复合物可直接与 p53 相互作用,并且形成的 ARID1A/BRG1/p53 复合物可与 p21/WAF1 和 SMAD3 启动子区结合,通过增加靶基因表达而实现细胞增殖抑制效应。

其次,ARID1A 可抑制靶基因 *c-Myc* 表达,由于 *c-Myc* 可下调 p21/WAF1 基因表达,因此,ARID1A 间接导致 p21/WAF1 表达增多。

已有研究证实,ARID1A 可与细胞周期相关的 E2F 转录因子家族中抑制细胞周期的因子 E2F4 和 E2F5 等结合形成蛋白复合物,从而抑制周期蛋白相关基因的表达。在 ARID1A 蛋白调节 E2F 反应基因表达时尚需转录抑制因子 HIC1 的辅助。HIC1 是一种肿瘤抑制因子,酵母双杂交试验及染色质序列免疫沉淀试验证明 HIC1 可与 ARID1A 形成复合物,这种复合物在抑制 E2F 靶基因表达及进一步抗细胞增殖方面具有重要作用。

2.1.2 ARID1A 调控 PI3K-p AKT 信号通路

Zeng 等^[4]发现,在胶质瘤细胞中 ARID1A 过表达会下调 p-Akt 及 pS6K,提示 ARID1A 可能通过 PI3K-AKT 通路调节细胞增殖。在卵巢透明细胞癌中,ARID1A 蛋白缺失与 PIK3CA 突变呈正相关:ARID1A 蛋白缺失的肿瘤中有 46% 存在 PIK3CA 突变,但 ARID1A 蛋白表达的肿瘤中 PIK3CA 突变则较少,为 17%^[5]。以上结果提示,在卵巢癌透明细胞中 ARID1A 蛋白缺失是肿瘤发生的早期事件,在子宫内膜癌中 ARID1A 蛋白低表达和 PI3K 途径的突变和激活有关^[6]。同时,在子宫内膜癌^[7]和胃癌^[6]细胞中,敲低野生型 ARID1A 的表达可增强 Akt 磷酸化。这些结果表明,ARID1A 可以与 PI3K 途径相互作用,影响 Akt 的磷酸化水平从而控制肿瘤细胞的增殖,但 ARID1A 是通过何种方式来影响 Akt 的磷酸化水平,其下游是通过什么分子介导这种抑制作用还有待深入研究。

2.1.3 ARID1A 抑制 MCL-1 表达

有研究表明,MCL-1 作为一种抗凋亡蛋白,通过与 BCL-2 家族中的促凋亡成员形成异聚体发挥中和效应,保护癌细胞免于凋亡启动,从而增加癌细胞的生存和生长能力。进一步研究发现,在结直肠组织中,ARID1A 与 MCL-1 表达呈负相关,推测 ARID1A 可能通过抑制 MCL-1 的表达抑制肿瘤细胞增殖^[8],但这一机制还有待进一步的研究证实。

2.2 保持干细胞全能性

胚胎干细胞具有无限自我更新潜力和分化全能性,但两种状态之间的转化受到表观修饰的严格调节,尤其是染色质结构的微调节。研究发现 ARID1A

缺失的小鼠胚胎可正常发育到 3.5d, 形成滋养层和内细胞团, 但在 6.5d 时出现发育停滞, 检测表明中胚层细胞完全缺乏, 这意味着 ARID1A 在早期胚层发育过程中具有重要作用。ARID1A 缺失的胚胎干细胞全能性和自我更新能力严重损伤, 开始出现分化成原始内胚层样细胞。进一步研究发现早期胚胎发育过程中 ARID1A 调节了多种基因表达, ARID1A 缺乏引起胚胎干细胞基因表达谱改变, 干细胞自我更新基因如 Sox2、Utf1 和 Oct4 等表达降低, 与此同时发育相关基因如 Gata4、Gata6、Tnt2 和 Myl3 等表达上调, 从而进一步说明 ARID1A 是一种胚胎干细胞保持相关因子。研究表明胚胎干细胞分化过程中 ARID1A 表达降低, 进一步证实了 ARID1A 对干细胞保持的重要性。ARID1A 对干细胞的调节作用在肿瘤抑制中的作用尚待进一步研究。

2.3 DNA 损伤修复

有研究显示, DNA 自发或诱发性改变、细胞代谢产生的氧自由基以及外在环境的影响都会导致 DNA 损伤, 从而影响转录和复制正常进行, 损伤如不及时修复最终会导致细胞提前衰老或癌变。ARID1A 主要参与了核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、同源重组和非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)等损伤修复过程^[9], 通过改变染色质结构使修复蛋白更容易结合到损伤位点, 从而协助早期的损伤识别。大规模蛋白质组分析表明, ARID1A 是 DNA 损伤反应蛋白 ATM(ataxia telangiectasia mutated)和 ATR(ATM-and rad3-related)的一种磷酸化底物, 进一步确定了这种可能性, 但 ARID1A 如何通过保持基因组稳定性发挥抑癌作用的详细分子机制尚待深入研究。

3 ARID1A 基因突变与恶性肿瘤的关系

早期对 236 个肿瘤样本表达谱分析发现, ARID1A 蛋白在 6% 的肿瘤中转录水平下降, 其中在肾癌中的缺失比例达 30%。最新研究表明, 在 3 000 多个肿瘤样本中检测到 ARID1A 蛋白完全缺失率为 7%^[10], 在未分化的甲状腺癌中的缺失比例为 14%, 宫颈腺癌中缺失比例为 9%, 胆管癌中为 7%, 子宫内膜癌中为 30%。ARID1A 蛋白的缺失与多种癌症的发生紧密相关, 表明 ARID1A 是一个潜在的抑癌

基因。多项肿瘤外显子测序研究发现, ARID1A 基因在肿瘤中突变频繁, 这些突变大多数以无义突变、插入缺失和错义突变为主, 而这些类型的突变会导致蛋白不能正确翻译, 或导致蛋白功能域破坏, 或导致无义突变介导的 mRNA 降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)^[11], 从而导致 ARID1A 蛋白在各种肿瘤中的低表达。

随着外显子测序技术在肿瘤研究中的广泛应用, ARID1A 被发现在各种肿瘤中均存在不同程度的突变。ARID1A 基因在妇科肿瘤中突变率最高, 特别是在卵巢透明细胞癌中, 其所占比例达到 46%~57%。Guan 等^[12]在妇科癌症中发现 5% 的符合阅读框的插入和缺失(insertion and deletion, INDELS)突变破坏 ARID1A 的抑癌功能, 导致 ARID1A 不能抑制细胞增生, 同时也破坏了 ARID1A 出核(nuclear export signal, NES)信号。这些突变体更容易滞留在核内被泛素—蛋白酶体降解, 从而导致 ARID1A 蛋白表达缺失。其次, 在 Burkitt 淋巴瘤中, 有 17% 是截断突变^[13]。在 11% 的童年成神经细胞瘤中, ARID1A 和 ARID1B 发生了染色体缺失及其他序列突变^[14]。肺癌中 ARID1A 突变率是 8%, 主要是无义突变和导致移码的插入和缺失突变, RNA 测序表明其在抽烟者中的突变率是 6.4%^[15]。ARID1A 突变还发现于子宫内膜浆液性癌^[16]、肾癌、膀胱癌、结直肠癌^[17]、胰腺癌^[18]、膀胱移行细胞癌^[19]及大 B 细胞淋巴瘤^[20]等。

ARID1A 基因突变的肿瘤细胞还往往伴发微卫星不稳定性, 这意味着 ARID1A 可能与基因组稳定性的保持相关。Jones 等^[21]报道, 在胃癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌中, ARID1A 中最常观察到的突变发生在编码微卫星中, 特别是编码区的 7 碱基 G 区; 而具有 ARID1A 突变的 12 例高度微卫星不稳定(high microsatellite instability, MSI-H)的癌症(6 例结肠癌, 5 例胃癌和 1 例前列腺癌)中有 12 例在基因中的单核苷酸区存在突变。Tatiana 等研究发现, ARID1A 在 39% 的微卫星不稳定性(MSI)结直肠癌中发生突变。在子宫内膜癌中确实报道了异常 ARID1A 与散发性 MSI 与 MLH1 启动子甲基化的重要关联^[22]。据推测, ARID1A 损失可能导致 SWI/SNF 复合物与随后的 MLH1 启动子甲基化的表观遗传改变, 或者 ARID1A 和 MLH1 的缺失可能是基因组超甲基化的反映, 也就是 CpG 岛甲基化表型。这是一

个成功的假设,因为 ARID1A 已被证明在其启动子中携带 CpG 岛,而 ARID1A 启动子甲基化确实在乳腺癌中已被描述,这些假设可能也适用于 CRC,但是还有待验证。特别值得注意的是,Wei 等^[23]在 MSH6 缺陷/MLH1 甲基化阴性肿瘤中也同样发现异常 ARID1A 的存在,表明 ARID1A 在肿瘤中的改变可能是由异种机制介导的。

4 ARID1A 潜在治疗靶点

尽管目前有针对性的肿瘤治疗方法具有良好的选择性和限毒性,但是临床试验已经广泛地证明,靶向治疗,包括基于合成杀伤力的治疗,通常导致耐药性的发生,不足以杀灭肿瘤细胞。Bitler 等^[24]提出的基于合成致死疗法的组合治疗策略,可以利用肿瘤细胞和正常细胞间的遗传差异来发挥对癌细胞的最大化杀灭作用,同时也会最小化降低对正常细胞的副作用,对 ARID1A 突变型肿瘤的靶向治疗提供了有效的解决方案。

4.1 EZH2 抑制剂

SNF5 作为 SWI/SNF 复合物的核心亚单位,在儿童横纹肌肉瘤中经常被删除,其与 EZH2 之间存在表观遗传拮抗作用。一致认为,抑制 EZH2 可以导致 SNF5 缺失的横纹肌样瘤中 SNF5 的复原。由于 ARID1A 和 EZH2 在调节 ARID1A/EZH2 靶基因表达方面发挥类似的表观遗传拮抗作用,最近的一项研究发现了 EZH2 抑制剂作为一种组蛋白甲基转移酶,可以选择性促进 ARID1A 突变型 OCCC 中癌细胞凋亡。此外,编码 SWI/SNF 亚单位 BRG1 的 SMARCA4 基因突变可以增加非小细胞肺癌对 EZH2 和拓扑异构酶联合抑制剂的敏感性^[25]。EZH2 抑制剂在造血系统恶性肿瘤如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗中起重要作用。EZH2 抑制剂适用于 SWI/SNF 复合物亚基突变型肿瘤。有必要进行进一步研究来确定 EZH2 抑制是否在其他 SWI/SNF 亚基基因失活的肿瘤中显示出相似的选择性,以及 ARID1A 突变的癌细胞中 EZH2 抑制的选择性是否存在组织和/或遗传背景依赖性^[24]。

4.2 ATR 抑制剂和 PARP 抑制剂

ATR[共济失调-血管增生突变(ATM)和 Rad3 相关蛋白激酶],作为磷脂酰肌醇 3-激酶样激酶家

族的成员,是控制细胞对 DNA 损伤反应(DDR)的中枢调节剂^[26]。ATR 对细胞存活至关重要,例如,在 S 期,ATR 调节复制起始,复制体的稳定性和复制叉的重新启动;在 G₂ 期 ATR 防止过早进入有丝分裂受损的 DNA 通过 G₂ 关卡过早进入有丝分裂。Shen 等^[27]研究发现,ARID1A 通过与 ATR 相互作用被招募到双链 DNA 断裂(DSB)中。为了应对 DNA 损伤,ARID1A 促使 DNA DSB 末端加工产生 RPA 包膜形成单链 DNA(ssDNA),并维持 ATR 对 DSBs 的活化反应。ARID1A 突变导致受损的检查点的激活和 DNA DSBs 的修复,使细胞对 DSB 诱导治疗[例如聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)抑制剂]敏感。临床上,患者对于 PARP 抑制剂单药治疗耐受性良好,但在没有特异性遗传缺陷如 BRCA1/BRCA2 突变的情况下其治疗效果并不理想。因此,Shen 等^[27]的研究提供了一种机械论,用于测试 PARP 抑制剂对于治疗 ARID1A 突变型肿瘤的疗效。然而,并不是所有的 ARID1A 突变都被证明会破坏 DDR。因此,必须根据 ARID1A 突变型肿瘤其特异性突变的生物学意义来选择性进行 PARP 抑制剂的治疗。此外,Williamson 等^[28]发现 VX-970 作为一种 ATR 抑制剂(ATRi),比 PARP 抑制剂显示出对 ARID1A 缺陷型肿瘤治疗更高的选择性。研究者对具有源自已知异种移植肿瘤的 HCT116 ARID1A 野生型或 ARID1A 突变型细胞的小鼠分别用 VX-970 或药物载体进行处理,40d 后发现 VX-970 对 ARID1A 野生型肿瘤无影响($P=0.45$),但可以显著抑制 ARID1A 突变型肿瘤的生长($P=0.024$),显示了 ATRi 对于 ARID1A 突变型肿瘤的治疗具有较高的敏感性,值得进一步的研究。

4.3 PI3K/AKT 抑制剂

ARID1A 突变通常与导致 PI3K/AKT 通路激活后的遗传改变共存。这些遗传改变包括在卵巢透明细胞癌中的 PIK3CA 致癌基因突变所致功能增强或卵巢子宫内膜样癌(OEC)中肿瘤抑制基因 PTEN 的失活^[29]。在卵巢透明细胞癌的免疫组织化学分析中,ARID1A 表达的缺失与 AKT 磷酸化的增加相关。ARID1A 条件灭活与 PIK3CA 激活或 PTEN 失活的组合分别驱动了卵巢透明细胞癌和 OEC 的发展。PI3K/AKT 抑制剂 PIK3IP1 在已观察到的 ARID1A 突变与 EZH2 抑制之间的合成致死作用中起主要作

用。与 ARID1A 野生型细胞相比, ARID1A 突变型细胞对 PI3K/AKT 抑制剂更敏感。试验结果显示, 在卵巢透明细胞癌的 ARID1A/PIK3CA 小鼠模型中, PI3K/AKT 抑制剂可延长生存期 25d^[30]。值得注意的是, mTOR 的抑制剂, 即 PI3K/AKT 信号传导的下游效应物, 如替西罗莫司和依维莫司, 目前正在用于卵巢透明细胞癌治疗的临床试验。

4.4 抗 IL6 治疗和 p53 稳定剂

Supek 等^[31]还提出, 慢性炎症与肿瘤的发生之间存在密切的联系, 慢性炎症和促炎细胞因子(如 IL-6) 的表达对于逃避抗肿瘤免疫应答是十分重要的。最近的证据表明, ARID1A 可防止炎症驱动的肿瘤的发生^[30]。在小鼠模型中, ARID1A 缺失和 PIK3CA 突变联合通过 IL-6 的不断产生促进 OCCC 的发展。随后, 敲低 IL-6 的产生导致肿瘤明显缩小, 表明 ARID1A 突变型癌症中抗 IL6 治疗的潜力。另外, ARID1A 突变型卵巢癌的遗传学分析显示野生型 TP53 在这类肿瘤中富集, 其功能特征表明 ARID1A 和 p53 在调控 p53 靶基因表达的相同途径中起作用。因此野生型 p53 的稳定可能足以克服 ARID1A 缺失的影响并重新激活 p53 抑癌基因。值得注意的是, Nutlin 3 作为一种 p53 稳定剂, 可抑制 ARID1A 突变型卵巢癌细胞 A2780 的生长^[32]。目前已经开发出适用于临床的 p53 稳定剂。虽然 p53 稳定剂本身并不具有大量的临床活性, 但其为组合治疗策略提供了方向。

5 小 结

综上所述, ARID1A 作为一种染色质重塑因子其失活性突变在多种肿瘤中频繁发生, 显示出其在肿瘤抑制中的重要性。初步研究证实, ARID1A 可以通过调控细胞周期相关基因 p21、SMAD3、C-myc 和 E2F 反应因子来调控细胞增殖, ARID1A 也可以和 PI3K-p AKT 信号通路相互作用来发挥肿瘤抑制作用。本文也阐释了结直肠癌中的表观遗传改变如 MSI 与 ARID1A 的突变关系, 但其机制尚待进一步研究。此外, 随着肿瘤学中更多的表观遗传治疗的提出, 阐明 ARID1A 在细胞增殖、凋亡、转录等过程中的生物学功能以及 ARID1A 突变后的遗传改变是至关重要的。

参考文献:

- [1] Guo XQ, Zhang QX, Huang WR, et al. Tumor suppressor role of chromatin-remodeling factor ARID1A[J]. Hereditas, 2013, 35(3): 255-261. [郭晓强, 张巧霞, 黄卫人, 等. 染色质重塑因子 ARID1A 的肿瘤抑制作用[J]. 遗传, 2013, 35(3): 255-261.]
- [2] Flores-Alcantar A, Gonzalez-Sandoval A, Escalante-Alcalde D, et al. Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle[J]. Cell Tissue Res, 2011, 345(1): 137-148.
- [3] Wu RC, Wang TL, Shih IM. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression [J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15 (6): 655-664.
- [4] Zeng Y, Liu Z, Yang J, et al. ARID1A is a tumour suppressor and inhibits glioma cell proliferation via the PI3K pathway[J]. Head Neck Oncol, 2013, 5(1): 6.
- [5] Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations[J]. Mod Pathol, 2012, 25(4): 615-624.
- [6] Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes[J]. Nat Genet, 2012, 44(5): 570-574.
- [7] Liang H, Cheung LW, Li J, et al. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer [J]. Genome Res, 2012, 22(11): 2120-2129.
- [8] He SY, Wang L, Yang Y, et al. Changes and significance of ARID1A, PDCD4 and MCL-1 in colorectal cancer[J]. Shandong Medicine, 2016, 56 (10): 33-35. [何胜悦, 王璐, 杨扬, 等. 结直肠癌组织中 ARID1A、PDCD4 及 MCL-1 表达变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(10): 33-35.]
- [9] Lans H, Marteiijn JA, Vermeulen W. ATP-dependent chromatin remodeling in the DNA-damage response[J]. Epigenetics Chromatin, 2012, 5: 4.
- [10] Wu JN, Roberts CW. ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? [J]. Cancer Discov, 2013, 3(1): 35-43.
- [11] Mamo A, Cavallone L, Tuzmen S, et al. An integrated genomic approach identifies ARID1A as a candidate tumor-suppressor gene in breast cancer [J]. Oncogene, 2012, 31 (16): 2090-2100.
- [12] Guan B, Gao M, Wu CH, et al. Functional analysis of in-frame indel ARID1A mutations reveals new regulatory mechanisms of its tumor suppressor functions [J]. Neopla-

- sia, 2012, 14(10):986–993.
- [13] Giulino-Roth L, Wang K, MacDonald TY, et al. Targeted genomic sequencing of pediatric Burkitt lymphoma identifies recurrent alterations in antiapoptotic and chromatin-remodeling genes [J]. *Blood*, 2012, 120 (26):5181–5184.
- [14] Sausen M, Leary RJ, Jones S, et al. Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (1):12–17.
- [15] Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing[J]. *Cell*, 2012, 150(6):1107–1120.
- [16] Le Gallo M, O'Hara AJ, Rudd ML, et al. Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12):1310–1315.
- [17] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7407):330–337.
- [18] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes[J]. *Nature*, 2012, 491(7424):399–405.
- [19] Balbas-Martinez C, Rodriguez-Pinilla M, Casanova A, et al. ARID1A alterations are associated with FGFR3-wild type, poor-prognosis, urothelial bladder tumors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62483.
- [20] Zhang J, Grubor V, Love CL, et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(4):1398–1403.
- [21] Jones S, Li M, Parsons DW, et al. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33:100–103.
- [22] Bosse T, ter Haar NT, Seeber LM, et al. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26:1525–1535.
- [23] Wei XL, Wang DS, Xi SY, et al. Clinicopathologic and prognostic relevance of ARID1A protein loss in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (48):18404–18412.
- [24] Bitler BG, Fatkhutdinov N, Zhang R. Potential therapeutic targets in ARID1A-mutated cancers [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 19(11):1419.
- [25] Fillmore CM, Xu C, Desai PT, et al. EZH2 inhibition sensitizes BRG1 and EGFR mutant lung tumours to Topo II inhibitors [J]. *Nature*, 2015, 520(7546):239–242.
- [26] Shiloh Y, Ziv Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(4):197–210.
- [27] Shen J, Peng Y, Wei L, et al. ARID1A deficiency impairs the DNA damage checkpoint and sensitizes cells to PARP inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7):752–767.
- [28] Williamson CT, Miller R, Pemberton HN, et al. ATR inhibitors as a synthetic lethal therapy for tumours deficient in ARID1A[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13837.
- [29] Wiegand KC, Hennessy BT, Leung S, et al. A functional proteogenomic analysis of endometrioid and clear cell carcinomas using reverse phase protein array and mutation analysis: protein expression is histotype-specific and loss of ARID1A/BAF250a is associated with AKT phosphorylation [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:120.
- [30] Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6118.
- [31] Supek F, Miñana B, Valcárcel J, et al. synonymous mutations frequently act as driver mutations in human cancers [J]. 2014, 156 (6):1324–1335.
- [32] Meijer A, Kruyt FA, van der Zee AG, et al. Nutlin-3 preferentially sensitizes wild-type p53-expressing cancer cells to DR5-selective TRAIL over rhTRAIL [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10):2685–2695.