

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00255

染色质重塑因子 ARID1A 的肿瘤抑制作用

郭晓强^{1,2,3}, 张巧霞¹, 黄卫人¹, 段相林², 蔡志明¹

1. 深圳市第二人民医院, 深圳大学第一附属医院, 深圳市泌尿生殖系统肿瘤研究重点实验室, 深圳 518035;
2. 河北师范大学生命科学学院, 铁代谢分子生物学研究室, 石家庄 050024;
3. 解放军白求恩医学院生化教研室, 石家庄 050081

摘要: 哺乳动物 SWI/SNF 复合物是一种 ATP 依赖的染色质重塑复合物, 在细胞增殖、分化、发育和肿瘤抑制过程中发挥着重要作用。ARID1A 是一种 SWI/SNF 复合物亚基, 此外还是一种 ARID 家族成员, 具有非序列特异性 DNA 结合活性。ARID1A 发挥着肿瘤抑制作用, 在多种肿瘤如卵巢癌、膀胱癌和胃癌等存在频繁基因突变。ARID1A 可通过上调 p21 和下调 E2F-反应基因表达而抑制细胞增殖。ARID1A 与肿瘤抑制作用的发现对癌症发生的理解和癌症新治疗有重要裨益。文章介绍了 ARID1A 的基本特征、肿瘤发生的关联及生物学作用, 以期对 ARID1A 有一个全面理解。

关键词: 染色质重塑复合物; ARID1A; 肿瘤抑制因子; 细胞增殖

Tumor suppressor role of chromatin-remodeling factor ARID1A

GUO Xiao-Qiang^{1,2,3}, ZHANG Qiao-Xia¹, HUANG Wei-Ren¹, DUAN Xiang-Lin², CAI Zhi-Ming¹

1. Shenzhen Key Laboratory of Genitourinary Tumor, Shenzhen Second People's Hospital, First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China;
2. Laboratory of Iron Metabolism and Molecular Biology, College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China;
3. Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China

Abstract: The mammalian SWI/SNF complex is one of ATP-dependent chromatin-remodeling complexes, which plays important roles in cell proliferation, differentiation, development and tumor suppression. ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) is a large subunit of SWI/SNF complex, and also an ARID family member with non-sequence-specific DNA binding activity. ARID1A is a tumor suppressor gene which is frequently mutated in many cancers, such as ovarian, bladder and gastric cancers. ARID1A can suppress cell proliferation through the up-regulation of p21 and the down-regulation of E2F-responsive genes. These findings on ARID1A and its role of tumor suppression contribute to understanding the mechanism of cancer development and developing new therapy for cancer. It is introduced in the review that ARID1A basic characteristic, related to cancer development, and biological role for full understanding of ARID1A

Keywords: chromatin-remodeling complex; ARID1A; tumor suppressor; cell proliferation

收稿日期: 2012-08-01; 修回日期: 2012-08-31

基金项目: 深圳市第二人民医院育苗计划(编号: 2012001)和教育部博士点基金项目(编号: 20100001110100)资助

作者简介: 郭晓强, 博士, 研究方向: 表观遗传学与肿瘤发生。E-mail: xiaoqiangguo123@163.com

通讯作者: 蔡志明, 教授, 博士生导师, 研究方向: 泌尿系统肿瘤遗传学。E-mail: caizhiming2000@yahoo.com.cn

段相林, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肾癌发生遗传学。E-mail: xlduan0311@163.com

网络出版时间: 2013-1-4 17:34:29

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130104.1734.001.html>

真核细胞中,遗传信息储存于染色质,这是一种由DNA、组蛋白及非组蛋白通过高度浓缩机制而形成的复杂结构,但在DNA复制、修复、重组及转录等过程中需动态变化以促使相关因子与DNA结合,这种作用称为染色质重塑(Chromatin remodel)^[1]。染色质重塑过程主要需两类复合物参与,一类是ATP依赖染色质重塑复合物(ATP-dependent chromatin-remodeling complexes),另一类是蛋白质共价修饰复合物,如组蛋白乙酰化和甲基化修饰酶等^[2]。ATP依赖染色质重塑复合物由多亚基构成,通过影响局部染色质结构而激活或抑制基因转录^[3],其亚基功能失调可造成染色质重塑异常而引发基因表达调节紊乱进而引起多种疾病如肿瘤等的发生,许多亚基都具有肿瘤抑制作用^[4]。最近,多家实验室发现亚基ARID1A(AT-rich interactive domain-containing protein 1A)在卵巢癌、膀胱癌和胃癌等肿瘤中频繁发生基因突变^[5-8],从而对染色质重塑在肿瘤发生中的作用有了新的认识。

1 ARID1A 基本特征

1.1 ARID1A 的结构

ARID1A 又名脑蛋白 120(brain protein 120, B120)、BRG1 相关因子 250A(BRG1-associated factor 250A, BAF250A)、SMARCF1(SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily f, member 1)和p270等,这是由于不同实验命名差异的缘故^[9-11]。人ARID1A基因定位于第1号染色体1p35.3^[12],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240 kDa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^[11]。

人ARID1A在进化上高度保守,酵母中同源蛋白为Swi1,而果蝇中同源蛋白为Osa1。ARID1A拥

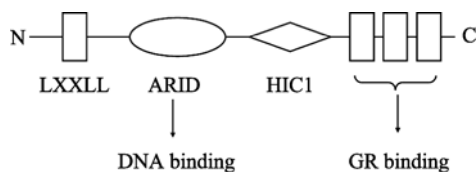


图1 ARID1A结构示意图^[5]

LXXLL: 亮氨酸-X-亮氨酸-亮氨酸基序; ARID: 富含AT相互作用结构域; HIC1: 癌症超甲基化结构域1; GR binding: 糖皮质激素受体结合结构域。

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(图1)^[11]。ARID又名BRIGHT结构域, 体外实验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^[13-15]。3个LXXLL基序构成了糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)结合结构域, 可通过与GR等核转录因子结合而强化转录激活效应。此外, ARID1A的N端还拥有一个LXXLL基序, 而ARID和C端LXXLL基序间还拥有一个HIC1(Hypermethylated in cancer 1)结合结构域^[5]。

1.2 ARID1A 是一种 ATP 依赖的染色质重塑因子

ARID1A属于SWI/SNF重塑复合物成员, SWI/SNF复合物是在研究酵母交换型转换(Mating-type switching, SWI)和蔗糖不发酵(Sucrose non fermenting, SNF)时发现, 故得名^[16]。SWI/SNF复合物一般由十几种亚基构成, 其中两种BRM (Human Brahma)和BRG1(Brahma-related gene 1)为催化亚基^[17], 其他亚基一般称为BRM/BRG1 相关因子(BRM/BRG1-associated factors, BAFs)^[3]。BRM和BRG1均为ATP酶, 利用水解ATP释放的能量为复合物发挥重塑作用提供动力^[18], 但二者在形成复合物时具有互斥性, 即存在两种SWI/SNF复合物, BRM型或BRG1型。

人类还有另一种ARID1亚型, 即ARID1B。两种ARID1基因定位不同, 人ARID1B定位于6q25.3, 但编码蛋白却与ARID1A有60%以上同源, 二者拥有相同的保守结构域。ARID1A和ARID1B在形成SWI/SNF复合物时具有互斥性^[19], 因此可能发挥相反的生物学作用。ARID1A或ARID1B一般通过C-端结构域与BRG1/BRM相互作用而形成染色质重塑复合物(图2)^[20]。

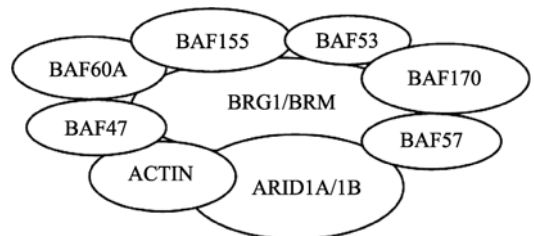


图2 包含ARID1A的SWI/SNF复合物^[3]

2 ARID1A 基因突变与肿瘤发生

借助基因组测序手段先后在多种肿瘤中发现存

在高频 *ARID1A* 失活性突变, 说明其在肿瘤发生过程中具有重要作用。

2.1 卵巢癌

Wiegand 等^[5]首先对 18 个卵巢透明细胞癌组织和 1 个卵巢癌细胞系的转录组进行测序, 共鉴定出 6 个 *ARID1A* 基因突变。随后对另外 210 个卵巢癌组织和 1 个卵巢癌细胞系进行外显子重测序和基因组 DNA Sanger 测序, 发现在卵巢透明细胞癌中 *ARID1A* 突变率为 46%(55/119)、卵巢子宫内膜样癌中为 30%(10/33), 而 76 例浆液性卵巢癌中未见突变。Wiegand 等还对 455 例卵巢癌患者标本进行免疫组化分析发现 *ARID1A* 基因突变往往造成蛋白表达缺失, 结合这种现象推测 *ARID1A* 是一种肿瘤抑制因子。进一步研究还发现 *ARID1A* 基因突变和蛋白表达缺失在邻近癌前损伤组织中也广泛存在, 因此认为 *ARID1A* 在子宫内膜异位向癌症转化的早期事件中发挥关键性作用。

Jones 等^[6]利用亲和纯化方法获得 8 个卵巢透明细胞癌患者癌细胞, 然后对这些癌细胞进行外显子测序, 并将所得结果与同一病人正常细胞进行对照性分析, 结果发现存在高频 *ARID1A* 突变。随后应用 PCR 扩增和 Sanger 法测序对另外 34 个患者进行 *ARID1A* 突变分析, 结果发现 *ARID1A* 总突变率达到 57%(24/42)。24 例患者所有 32 个突变位点均位于编码区, 9 个无义突变造成翻译提前终止, 23 个插入/缺失造成蛋白质移码突变, 最终破坏蛋白质正常功能。此外, 在 7 个卵巢癌细胞系中也有 5 个存在 *ARID1A* 突变。*ARID1A* 突变有时还造成杂合性丢失, 进一步证实 *ARID1A* 是一种肿瘤抑制因子。

多项研究进一步证实 *ARID1A* 在卵巢癌中的肿瘤抑制作用。借助免疫组化技术在卵巢癌中检测到 *ARID1A* 的表达缺失现象^[21-28], 这些缺失比例在 20% 到 50% 之间不等, 高的达到 61%^[21], 而低的只有 15% 左右^[25]。此外研究还表明 *ARID1A* 在低级别卵巢癌中发生频率更高, 且与预后成正相关^[25]。

2.2 其他肿瘤

除在卵巢癌中对 *ARID1A* 突变和表达缺失进行广泛研究外, 在其他肿瘤中也进行了初步探索。

我们课题组首先对 9 例膀胱移行细胞癌患者癌组织及癌旁组织进行外显子测序, 并对筛选的突变

基因在另外 88 例患者中进一步验证, 结果发现大约 13%(13/97) 患者存在 *ARID1A* 突变^[7]。膀胱癌中大部分 *ARID1A* 突变为截短突变(Truncating mutation), 造成 ARID 或 LXXLL 基序缺失而破坏 *ARID1A* 生物学功能。

Wang 等^[8]对 22 例胃癌样本进行外显子测序, 发现 *ARID1A* 存在频繁失活性突变和蛋白缺失现象, 并在更大样本中得到验证。结果发现存在微卫星不稳定性胃癌患者中 83% 存在 *ARID1A* 基因突变, 不存在微卫星不稳定性但有 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染的胃癌患者 *ARID1A* 突变率为 73%, 而在既没有 EB 感染也缺乏微卫星不稳定性胃癌则只有 11% 突变率。临床资料显示 *ARID1A* 表达减少与预后良好呈正相关, 但这种相关性与肿瘤阶段无关。另一项研究也发现胃癌中存在 8%(9/110) 的 *ARID1A* 基因突变^[29]。此外全外显子测序发现肝癌和科-斯二氏综合征(Coffin-Siris syndrome, CSS) 等也存在频繁 *ARID1A* 突变^[30,31], 从而进一步说明 *ARID1A* 的重要性。

早期研究发现两个人类细胞系-宫颈癌细胞系(C33A)和乳腺上皮细胞癌细胞系(T47D)中 *ARID1A* 表达缺失; 乳腺癌和肾癌中 *ARID1A* 表达缺失较为常见, 尤其是肾癌达到 30%^[32]。随后发现原发性乳腺癌患者和一个肺腺癌细胞系中存在 *ARID1A* 基因所定位区域 DNA 片段缺失现象^[33]。对 39 例胰腺癌病人和 8 个胰腺癌细胞系进行高分辨率的比较基因组杂交研究, 结果发现 56.4% 肿瘤和 5 个细胞系存在 1p35 染色体区(*ARID1A* 定位区)杂合丢失^[34]。对多种类型肿瘤如胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、肺癌、前列腺癌和白血病等检测表明, 平均存在 6% 的 *ARID1A* 基因突变, 其中胃肠道肿瘤较为普遍, 结肠癌和胃癌都接近 10%, 大部分 *ARID1A* 突变(超过一半)都同时伴发微卫星不稳定性, 这说明 *ARID1A* 失活在多种不同类型肿瘤中发挥重要作用^[35]; 另一项研究也得到类似结论^[36]。

这一系列结果清晰说明, *ARID1A* 是一种肿瘤抑制因子, 其失活性突变是许多肿瘤发生的重要原因^[37]。

3 *ARID1A* 的生物学作用

3.1 干细胞全能性保持

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^[38]。研究表明 ARID1A 在早期胚胎和胚胎干细胞中表达较高,而 ARID1A 缺失小鼠胚胎可正常发育到 3.5 d,形成滋养层和内细胞团,但在 6.5 d 时停滞,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^[39]。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^[39]。另一项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^[40]。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。

3.2 细胞周期调控

研究已经表明 ARID 蛋白在细胞增殖、分化和发育过程中均发挥了重要作用^[41],而 ARID1A 也有效调控了细胞周期过程。ARID1A 在细胞周期的 G₀ 期表达较高,在其他期则表达下调,细胞分裂旺盛细胞中则几乎完全缺失^[42]。ARID1A 基因缺失造成细胞在诱导条件(如维生素 C 等)下无法出现正常细胞周期停滞,与此对应的是 ARID1B 缺失细胞则展示出细胞周期停滞特征^[43],这意味着在调节细胞周期方面 ARID1A 和 ARID1B 作用相反。ARID1A 参与细胞周期停滞的机制一方面在于诱导 p21/WAF1 因子的表达,另一方面在于抑制 E2F 反应基因如 CDC2 和周期蛋白 B2 等的表达。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 可直接抑制靶基因 *c-Myc* 表达,由于 *c-Myc* 可下调 p21/WAF1 基因表达,因此 *c-Myc* 含量降低是引起 p21/WAF1 表达增多的一个重要因素^[44]。ARID1A 主要和抑制性 E2F 因子 E2F4 和 E2F5 结合形成复合物,从而抑制周期蛋白相关基因的表达^[45]。ARID1A 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,酵母双杂交实验显示 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具有重要作用^[46]。进一步研究还发现 ARID1A 突变的卵巢癌细胞系中恢复野生型 ARID1A 表达可有效抑制细胞增殖和小鼠体内的肿瘤生长;相反,未发生转化的上皮细胞用 RNA 干扰使 ARID1A 下调则增强细胞增殖和成瘤性^[47]。基因表达分析表明,ARID1A 调节的下游靶基因包括 p21/WAF1 和 SMAD3(SMA- and MAD-related protein 3)等,而它们又是 p53 调节的靶基因。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。研究还表明 ARID1A 基因突变与 p53 基因突变成负相关^[8,47],这部分说明两者其中之一突变足以实现肿瘤发生,突出了 ARID1A 作用的重要性。

3.3 其他作用

ARID1A 基因突变的肿瘤细胞还往往伴发微卫星不稳定性^[8,35],这意味着 ARID1A 可能与基因组稳定性保持相关。ATP 依赖的染色质重塑因子主要涉及 3 个 DNA 修复通路,即核苷酸切除修复、同源重组和非同源末端连接(Non-homologous end-joining, NHEJ)等^[48]。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^[49],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。ARID1A 的作用见图 3。

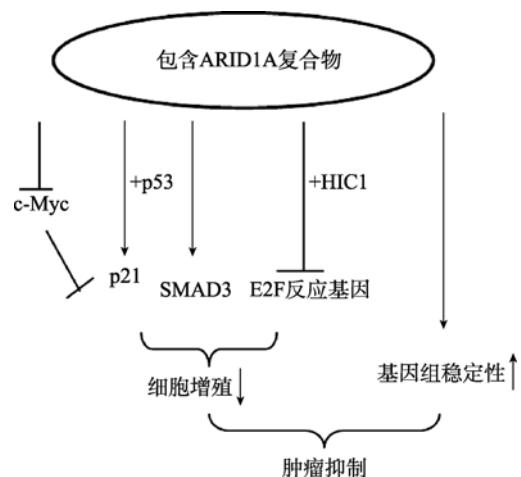


图 3 ARID1A 的生物学作用

4 结语与展望

染色质重塑SWI/SNF复合物在胚胎发育、组织再生、细胞衰老、细胞凋亡和癌症抑制等多方面发挥了重要作用^[50]。除ARID1A外, 其他因子突变也可造成癌症发生, 如多种肿瘤细胞*BRG1*失活性突变可造成细胞周期停滞减少和细胞分裂增加^[51,52]。现在普遍认为染色质重塑复合物相关因子基因突变可使细胞获得选择性生长优势而最终出现恶性增殖^[53], 但详细分子机制尚待进一步研究。

大量研究表明, 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。初步研究也确定了ARID1A在抑制细胞增殖中的作用, 但尚有多个关键性的问题待阐明。如ARID1A在不同肿瘤中突变频率及重要性; ARID1A表达异常对肿瘤发生的影响; ARID1A调节的靶基因及在肿瘤抑制中的作用; ARID1A在基因组稳定性保持中的作用及机制等。

深入全面研究染色质重塑因子尤其是ARID1A在细胞增殖、凋亡、转化和转移等过程中的生物学作用, 一方面将拓展对染色质重塑生物学功能的理解; 另一方面也将深化对肿瘤发生机制的认识, 从而改善肿瘤的诊断和治疗。

参考文献(References):

- [1] Maier VK, Chioda M, Becker PB. ATP-dependent chromatin remodeling. *Biol Chem*, 2008, 389(4): 345–352. DOI
- [2] Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78(1): 273–304. DOI
- [3] Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene*, 2009, 28(14): 1653–1668. DOI
- [4] Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part II: ATP-dependent chromatin remodeling. *Trends Mol Med*, 2007, 13(9): 373–380. DOI
- [5] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao YJ, Tse K, Zeng T, Senz J, McConehy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2010, 363(16): 1532–1543. DOI
- [6] Jones S, Wang TL, Shih IM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, Glas R, Slamon D, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*, 2010, 330(6001): 228–231. DOI
- [7] Gui YT, Guo GW, Huang Y, Hu XD, Tang AF, Gao SJ, Wu RH, Chen C, Li XX, Zhou L, He MH, Li ZS, Sun XJ, Jia WL, Chen JN, Yang SM, Zhou FJ, Zhao XK, Wan SQ, Ye R, Liang CZ, Liu ZS, Huang PD, Liu CX, Jiang H, Wang Y, Zheng HC, Sun L, Liu XW, Jiang ZM, Feng DF, Chen J, Wu S, Zou J, Zhang ZF, Yang RL, Zhao J, Xu CJ, Yin WH, Guan ZC, Ye JX, Zhang H, Li JX, Kristiansen K, Nickerson ML, Theodorescu D, Li YR, Zhang XQ, Li SG, Wang J, Yang HM, Wang J, Cai ZM. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 875–878. DOI
- [8] Wang K, Kan JS, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, Chan TL, Kan ZY, Chan ASY, Tsui WY, Lee SP, Ho SL, Chan AKW, Cheng GHW, Roberts PC, Rejto PA, Gibson NW, Pocalyko DJ, Mao M, Xu JC, Leung SY. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1219–1223. DOI
- [9] Takeuchi T, Chen BK, Qiu Y, Sonobe H, Ohtsuki Y. Molecular cloning and expression of a novel human cDNA containing CAG repeats. *Gene*, 1997, 204(1–2): 71–77. DOI
- [10] Nie ZQ, Xue YT, Yang DF, Zhou S, Deroo BJ, Archer TK, Wang WD. A specificity and targeting subunit of a human SWI/SNF family-related chromatin-remodeling complex. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(23): 8879–8888. DOI
- [11] Dallas PB, Pacchione S, Wilsker D, Bowrin V, Kobayashi R, Moran E. The human SWI-SNF complex protein p270 is an ARID family member with non-sequence-specific DNA binding activity. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(9): 3137–3146. DOI
- [12] Kozmik Z, Machon O, Králová J, Kreslová J, Pačes J, Vlček C. Characterization of mammalian orthologues of the *Drosophila osa* gene: cDNA cloning, expression, chromosomal localization, and direct physical interaction with Brahma chromatin-remodeling complex. *Genomics*, 2001, 73(2): 140–148. DOI
- [13] Wilsker D, Patsialou A, Zumbun SD, Kim S, Chen Y, Dallas PB, Moran E. The DNA-binding properties of the ARID-containing subunits of yeast and mammalian SWI/SNF complexes. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(4): 1345–1353. DOI
- [14] Patsialou A, Wilsker D, Moran E. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(1): 66–80. DOI
- [15] Kim S, Zhang ZM, Upchurch S, Isern N, Chen Y. Structure and DNA-binding sites of the SWI1 AT-rich interac-

- tion domain (ARID) suggest determinants for sequence-specific DNA recognition. *J Biol Chem*, 2004, 279(16): 16670–16676. [DOI](#)
- [16] Tang L, Nogales E, Ciferri C. Structure and function of SWI/SNF chromatin remodeling complexes and mechanistic implications for transcription. *Prog Biophys Mol Biol*, 2010, 102(2–3): 122–128. [DOI](#)
- [17] Shain AH, Giacomini CP, Matsukuma K, Karikari CA, Bashyam MD, Hidalgo M, Maitra A, Pollack JR. Convergent structural alterations define SWItch/Sucose Non-Fermentable (SWI/SNF) chromatin remodeler as a central tumor suppressive complex in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(5): E252–E259. [DOI](#)
- [18] Racki LR, Narlikar GJ. ATP-dependent chromatin remodeling enzymes: two heads are not better, just different. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(2): 137–144. [DOI](#)
- [19] Wang X, Nagl NG, Wilsker D, Van Scoy M, Pacchione S, Yaciuk P, Dallas PB, Moran E. Two related ARID family proteins are alternative subunits of human SWI/SNF complexes. *Biochem J*, 2004, 383(Pt 2): 319–325. [DOI](#)
- [20] Inoue H, Furukawa T, Giannakopoulos S, Zhou S, King DS, Tanese N. Largest subunits of the human SWI/SNF chromatin-remodeling complex promote transcriptional activation by steroid hormone receptors. *J Biol Chem*, 2002, 277(44): 41674–41685. [DOI](#)
- [21] Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol*, 2012, 25(4): 615–624. [DOI](#)
- [22] Lowery WJ, Schildkraut JM, Akushevich L, Bentley R, Marks JR, Huntsman D, Berchuck A. Loss of ARID1A-associated protein expression is a frequent event in clear cell and endometrioid ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(1): 9–14. [DOI](#)
- [23] Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 2012, 460(1): 77–87. [DOI](#)
- [24] Fadare O, Renshaw IL, Liang SX. Does the Loss of ARID1A (BAF-250a) Expression in Endometrial Clear Cell Carcinomas Have Any Clinicopathologic Significance? A Pilot Assessment. *J Cancer*, 2012, 3: 129–136. [DOI](#)
- [25] Katagiri A, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Nakayama N, Ishikawa M, Ishibashi T, Iida K, Kobayashi H, Otsuki Y, Nakayama S, Miyazaki K. Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol*, 2012, 25(2): 282–288. [DOI](#)
- [26] Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, Chen E, Jeng YM, Wang TL, Shih IM. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(5): 625–632. [DOI](#)
- [27] Maeda D, Mao TL, Fukayama M, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Shih IM. Clinicopathological significance of loss of ARID1A Immunoreactivity in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(12): 5120–5128. [DOI](#)
- [28] Katagiri A, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Ishikawa M, Ishibashi T, Iida K, Otsuki Y, Nakayama S, Miyazaki K. Frequent loss of tumor suppressor ARID1A protein expression in adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2): 208–212. [DOI](#)
- [29] Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, Rajasegaran V, Heng HL, Deng N, Gan A, Lim KH, Ong CK, Huang D, Chin SY, Tan IB, Ng CC, Yu W, Wu Y, Lee M, Wu J, Poh D, Wan WK, Rha SY, So J, Salto-Tellez M, Yeoh KG, Wong WK, Zhu YJ, Futreal PA, Pang B, Ruan Y, Hillmer AM, Bertrand D, Nagarajan N, Rozen S, Teh BT, Tan P. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet*, 2012, 44(5): 570–574. [DOI](#)
- [30] Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*, 2012, 44(7): 760–764. [DOI](#)
- [31] Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*, 2012, 44(4): 376–378. [DOI](#)
- [32] Wang XM, Nagl NG Jr, Flowers S, Zweitzig D, Dallas PB, Moran E. Expression of p270 (ARID1A), a component of

- human SWI/SNF complexes, in human tumors. *Int J Cancer*, 2004, 112(4): 636–642. [DOI](#)
- [33] Huang JM, Zhao YL, Li Y, Fletcher JA, Xiao S. Genomic and functional evidence for an ARID1A tumor suppressor role. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(8): 745–750. [DOI](#)
- [34] Nissenblatt M. Endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2011, 364(5): 482–483. [DOI](#)
- [35] Jones S, Li M, Parsons DW, Zhang XS, Wesseling J, Kristel P, Schmidt MK, Markowitz S, Yan H, Bigner D, Hruban RH, Eshleman JR, Iacobuzio-Donahue CA, Goggins M, Maitra A, Malek SN, Powell S, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types. *Hum Mutat*, 2012, 33(1): 100–103. [DOI](#)
- [36] Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, Steidl C, Wiseman SM, Gascoyne RD, Gilks B, Huntsman DG. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol*, 2011, 224(3): 328–333. [DOI](#)
- [37] Wu JI. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(1): 54–69. [DOI](#)
- [38] Keenen B, de la Serna IL. Chromatin remodeling in embryonic stem cells: regulating the balance between pluripotency and differentiation. *J Cell Physiol*, 2009, 219(1): 1–7. [DOI](#)
- [39] Gao XL, Tate P, Hu P, Tjian R, Skarnes WC, Wang Z. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(18): 6656–6661. [DOI](#)
- [40] Yan ZJ, Wang Z, Sharova L, Sharov AA, Ling C, Piao YL, Aiba K, Matoba R, Wang WD, Ko MSH. BAF250B-associated SWI/SNF chromatin-remodeling complex is required to maintain undifferentiated mouse embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2008, 26(5): 1155–1165. [DOI](#)
- [41] Wilsker D, Patsialou A, Dallas PB, Moran E. ARID proteins: a diverse family of DNA binding proteins implicated in the control of cell growth, differentiation, and development. *Cell Growth Differ*, 2002, 13(3): 95–106. [DOI](#)
- [42] Flores-Alcantar A, Gonzalez-Sandoval A, Escalante-Alcalde D, Lomeli H. Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle. *Cell Tissue Res*, 2011, 345(1): 137–148. [DOI](#)
- [43] Nagl NG Jr, Patsialou A, Haines DS, Dallas PB, Beck GR Jr, Moran E. The p270 (ARID1A/SMARCF1) subunit of mammalian SWI/SNF-related complexes is essential for normal cell cycle arrest. *Cancer Res*, 2005, 65(20): 9236–9244. [DOI](#)
- [44] Nagl NG Jr, Zweitzig DR, Thimmapaya B, Beck GR Jr, Moran E. The *c-myc* gene is a direct target of mammalian SWI/SNF-related complexes during differentiation-associated cell cycle arrest. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1289–1293. [DOI](#)
- [45] Nagl NG Jr, Wang XM, Patsialou A, Van Scoy M, Moran E. Distinct mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes with opposing roles in cell-cycle control. *EMBO J*, 2007, 26(3): 752–763. [DOI](#)
- [46] Van Rechem C, Boulay G, Leprince D. HIC1 interacts with a specific subunit of SWI/SNF complexes, ARID1A/BAF250A. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(4): 586–590. [DOI](#)
- [47] Guan B, Wang TL, Shih IM. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6718–6727. [DOI](#)
- [48] Lans H, Marteijn JA, Vermeulen W. ATP-dependent chromatin remodeling in the DNA-damage response. *Epigenetics Chromatin*, 2012, 5: 4. [DOI](#)
- [49] Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER 3rd, Hurov KE, Luo J, Bakalarski CE, Zhao ZM, Solimini N, Lertenthal Y, Shiloh Y, Gygi SP, Elledge SJ. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science*, 2007, 316(5828): 1160–1166. [DOI](#)
- [50] Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res*, 2011, 21(3): 396–420. [DOI](#)
- [51] Bartlett C, Orvis TJ, Rosson GS, Weissman BE. BRG1 mutations found in human cancer cell lines inactivate Rb-mediated cell-cycle arrest. *J Cell Physiol*, 2011, 226(8): 1989–1997. [DOI](#)
- [52] Naidu SR, Love IM, Imbalzano AN, Grossman SR, Androphy EJ. The SWI/SNF chromatin remodeling subunit BRG1 is a critical regulator of p53 necessary for proliferation of malignant cells. *Oncogene*, 2009, 28(27): 2492–2501. [DOI](#)
- [53] Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7): 481–492. [DOI](#)