

综述

VPS35在恶性肿瘤中的作用

高远飞, 魏 成, 张栋岩, 邓成伍, 魏相相, 王 琛*

(兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030)

摘要: 囊泡分选蛋白35(vacuolar protein sorting 35, VPS35)是一种逆转运蛋白, 负责货物蛋白的分选和运输, 与阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病有关。VPS35广泛参与多种信号通路, 在细胞的生长、增殖、自噬和凋亡等方面具有重要的作用。VPS35在多种恶性肿瘤中高表达, 并通过不同机制调节肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭能力。本文主要围绕VPS35的结构特征、参与的信号通路及VPS35在恶性肿瘤中发挥的作用进行综述, 旨在为今后的临床研究提供理论依据。

关键词: VPS35; 信号通路; 靶向治疗; 恶性肿瘤

Roles of VPS35 in malignant tumors

GAO Yuanfei, WEI Cheng, ZHANG Dongyan, DENG Chengwu, WEI Xiangxiang, WANG Chen*

(Department of General Surgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Vacuolar protein sorting 35 (VPS35) is a reverse transport protein, responsible for the sorting and transport of cargo proteins, which is related to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. VPS35 is widely involved in a variety of signaling pathways and plays an important role in cell growth, proliferation, autophagy and apoptosis. In recent years, a large number of studies have shown that VPS35 is expressed in a variety of malignant tumors and regulates the proliferation, migration and invasion ability of tumor cells through different mechanisms. This work mainly focuses on the structural characteristics of VPS35, the involved signaling pathways and the role of VPS35 in malignant tumors, aiming to provide a theoretical basis for future clinical research.

Key Words: VPS35; signal pathway; targeted therapy; malignant tumor

囊泡分选蛋白35(vacuolar protein sorting 35, VPS35)是逆转运复合体(Retromer)的核心成员, 在货物蛋白的识别和转运方面具有关键作用, 在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中被较多研究。VPS35不但在多种恶性肿瘤中高表达, 而且参与调控多种信号通路, 与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭密切相关。本文基于VPS35的结构, 重点阐述VPS35参与的信号通路以及VPS35在恶性肿

瘤中的作用, 旨在为今后的临床研究提供借鉴。

1 VPS35概述

蛋白质、脂质和多糖等大分子物质不能穿过细胞膜, 进出细胞的过程都是由膜包裹, 形成囊泡, 以囊泡运输的方式进行跨细胞膜流动。内体(endosome)是细胞通过内吞作用形成的由膜包裹的囊泡细胞器, 是囊泡运输过程中的枢纽, 负责识

收稿日期: 2023-04-25

基金项目: 甘肃省科技重大专项计划项目(19ZD2WA001); 省青年科技基金计划项目(20JR5RA315)

第一作者: E-mail: gaoyf21@lzu.edu.cn

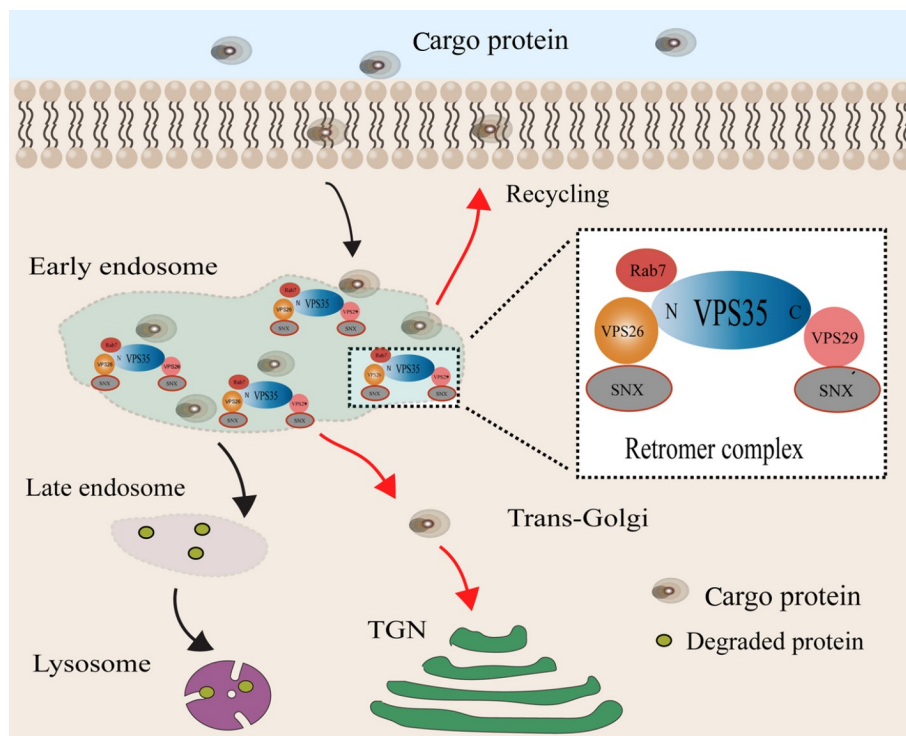
*通信作者: E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

别、结合并运输货物蛋白,可分为初级内体(early endosome)和次级内体(late endosome)。货物蛋白首先经胞吞作用进入初级内体,与初级内体结合后经2种途径运输:(1)从初级内体运输到次级内体,再进入溶酶体中降解;(2)通过运输载体从初级内体逆向进入反面高尔基体网状结构(trans-Golgi network, TGN)或通过再循环进入细胞膜以被重新利用。Retromer复合体主要在第2种运输途径中发挥作用,可将货物蛋白运送至TGN或细胞膜,以免进入溶酶体中被降解^[1]。Retromer复合体存在于细胞的初级内体,由货物识别复合体(cargo-selective complex, CSC)三聚体和分选连接蛋白(sorting nexins, SNX)二聚体构成,CSC由VPS35、VPS26和VPS29组成,负责结合和分选跨膜货物蛋白;SNX负责与内体结合,同时可通过其BAR(Bin-Amphiphysin-Rvs)结构域和PX(phox homology)结构域帮助CSC与内体相互结合,从而增加CSC与内体之间的稳定性^[2]。

VPS35人类同源基因的cDNA序列最初从肺cDNA文库中通过PCR获得,该基因定位于染色体16q11.2区域,包含17个外显子^[3],该基因编码的蛋

白由796个氨基酸残基组成,相对分子质量为91 707,等电点为5.32^[4]。VPS35蛋白是Retromer复合体的核心成分,是真核细胞中一种进化保守的蛋白质^[5]。

VPS35蛋白是一个右手 α -螺旋管状结构,由17个螺旋串联重复序列组成,共有34个 α -螺旋,其中C-端有13个^[6]。VPS35包含3个不同的结构域:N-端的氨基酸残基1-172区域、氨基酸残基1-53区域和C-端的氨基酸残基307-796区域,分别与其他蛋白结合形成Retromer复合体。VPS35的N-端(氨基酸残基1-172区域)有保守的PRLYL基序,与VPS26蛋白结合;C-端(氨基酸残基307-796区域)有一个 α 螺旋基序,与VPS29蛋白结合,此外,VPS35的N-端(氨基酸残基1-53区域)和C-端(氨基酸残基307-796区域)可分别与SNX互相结合发挥作用^[3]。Rab7蛋白是一种在所有真核生物中都保守的小型GTP结合调节蛋白,又称为GTP酶。该蛋白与GDP结合时处于无活性的关闭状态,与GTP结合时处于开启状态,具有调节活性。VPS35的N-端结构域也可与处于开启状态的Rab7蛋白结合,这种结合方式有助于CSC进入细胞内体^[7](图1)。



VPS35在初级内体将货物蛋白转运至高尔基体网络或细胞膜

图1 VPS35在Retromer复合体中的结构和作用

2 VPS35的组织分布与细胞定位

VPS35广泛表达于人体组织,且表达水平有所不同,在大脑、心脏、睾丸、卵巢、小肠、脾脏、骨骼肌和胎盘组织的表达水平较高,在胰腺、胸腺、前列腺和结肠组织的表达水平中等,在肺、肝、肾和外周血白细胞的表达水平较低^[8,9]。在正常细胞中,VPS35在巨噬细胞、破骨细胞和成骨细胞中高表达^[10]。在神经细胞中,VPS35也有表达,尤其是在锥体神经细胞和多巴胺神经细胞中VPS35高表达^[11,12]。有研究表明,VPS35在发育中的小鼠视网膜神经节细胞中选择性表达,在神经节细胞层表达较高,内丛状层和内核层表达较低,而且,表达水平随着小鼠年龄的增长而下降^[13]。

3 VPS35参与的信号通路

3.1 VPS35在Wnt信号通路中的作用

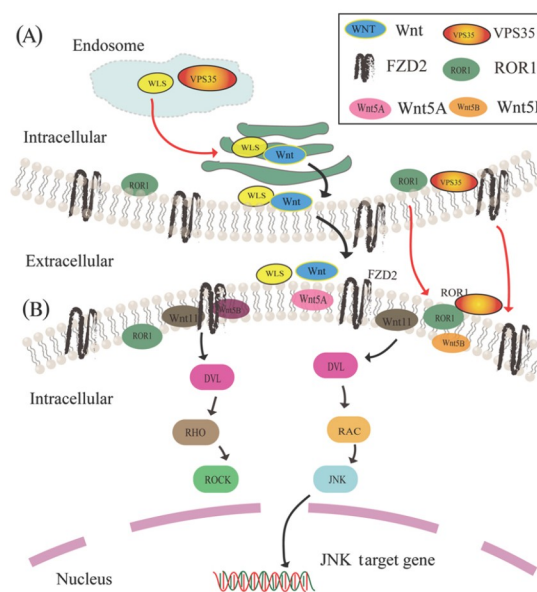
Wnt是一类分泌型糖蛋白,细胞分泌产生的Wnt配体与7次跨膜受体蛋白Frizzled(FZD)家族、低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)、单次跨膜受体酪氨酸激酶样孤儿受体1/2(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1/2, ROR1/2)等特异性受体共同作用,从而激活Wnt信号通路。

Wnless(WLS)是一种跨膜蛋白,存在于细胞膜和细胞内体中,在Wnt分泌过程中负责转运Wnt蛋白,其稳定性受VPS35调节。首先,VPS35将WLS从内体稳定地转运到TGN,然后在TGN中,WLS将Wnt蛋白运送至细胞膜表面,在这里,Wnt配体与Wnt受体结合从而激活Wnt信号通路;当VPS35发生突变时,WLS蛋白水平显著降低^[14,15]。这表明,VPS35是Wnt分泌过程的稳定剂,VPS35表达异常会导致WLS转运Wnt蛋白的过程变得不稳定,影响Wnt配体与其特异性受体结合,进而影响Wnt信号通路的启动。

Wnt信号通路分为经典通路和非经典通路。经典Wnt通路是Wnt/ β -catenin通路,通过 β -catenin的核转位和T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF)激活靶基因,负责调控细胞的增殖过程。非经典Wnt通路

分为Wnt/ Ca^{2+} 通路和Wnt/平面细胞极性(Wnt/planar cell polarity, PCP)通路,主要调节细胞极性和迁移过程,两条通路形成一个互相调节的蛋白质互作网络,在胚胎发育和组织再生方面发挥作用^[16]。VPS35主要作用于非经典信号通路中的Wnt/PCP信号通路。

Wnt/PCP信号通路的核心成分包括非经典Wnt配体(Wnt5A、Wnt5B、和Wnt11)、FZD受体家族以及ROR1/2、蓬乱蛋白(disheveled, Dvl)等辅助受体。非典型配体与FZD或ROR1/2结合激活Dvl,活化的Dvl继而激活下游信号分子,主要有两条路径:(1)激活RHO小分子GTP酶,活化的Rho再激活下游Rho相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK);(2)激活RAC小分子GTP酶,活化的RAC再激活下游c-jun氨基末端激酶(c-JunN-terminal kinases, JNK),通过这两条路径调控下游基因的表达^[17]。VPS35在Wnt/PCP信号通路中起正向调节作用。有研究表明,VPS35基因敲除减少了细胞膜中FZD2和ROR1的含量,而VPS35基因的过表达增加了细胞膜中这两种跨膜蛋白的含量^[18](图2)。这表明FZD2和ROR1蛋白在细胞内的运输受到VPS35的调节,VPS35通过将FZD2和ROR1蛋白分选并转运至细胞膜与Wnt配体结合,进而激活Wnt/PCP信



A: VPS35在内体中将WLS蛋白转运至高尔基体网络; B: VPS35将Wnt特异性受体FZD2和ROR1蛋白分选并转运至细胞膜

图2 VPS35在非经典Wnt/PCP信号通路中的作用

号通路。

3.2 VPS35在PI3K/AKT信号通路中的作用

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路是一种与肿瘤发展有关的信号通路, 在细胞存活、新陈代谢、转移和血管生成方面有重要作用^[19]。PI3K分为PI3K I、PI3K II和PI3K III型, 其中PI3K I型是由催化亚基p110和调节亚基p85形成的异二聚体, 又分为PI3K I A和PI3K I B型。PI3K I A型由酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTKs)或Ras蛋白与G蛋白偶联受体激活; PI3K I B型仅通过G蛋白偶联受体激活。当PI3K I型被激活后, 将4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)磷酸化为3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3), 活化的PIP3又协同3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK-1)磷酸化AKT而激活AKT, 完成信号传导^[20]。VPS35是PI3K/AKT信号通路中一种重要的调节剂。VPS35基因的敲除导致PI3K/AKT信号通路和Ras蛋白信号通路中相关基因下调, 而AKT抑制剂能够减缓由VPS35诱导的肿瘤细胞增殖过程^[21], 说明VPS35在PI3K/AKT信号通路中起正向调控作用。

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)家族属于RTKS, 包含FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4四种类型^[22], 其中FGFR3可以促进表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)磷酸化进而激活下游PI3K/AKT信号通路^[23]。在内吞过程中, FGFR3会被分选到内体中, 再进入溶酶体进行降解。作为逆转运蛋白, VPS35负责FGFR3的分选和运输, 有助于促进FGFR3的再循环, 从而利于激活下游PI3K/AKT信号通路^[21]。

3.3 VPS35在OPG/RANK/RANKL信号通路中的作用

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)信号通路是成骨细胞与破骨细胞之间平衡的重要信号通路^[24]。RANKL是一种表

达于成骨细胞的跨膜蛋白, 是分布于破骨细胞表面的RANK的配体。RANK属于TNF受体家族, 可与其配体RANKL结合, 激活信号通路, 促进破骨细胞的增殖和分化。OPG是RANKL的诱饵受体, 是一种有效的破骨细胞生成抑制因子, 与RANK竞争结合RANKL, 从而抑制破骨细胞骨吸收^[25]。VPS35负向调控RANK转运和信号传导, 通过促进RANK从内体到高尔基体的转运, 进而使RANK信号失活, 终止OPG/RANK/RANKL信号通路传导^[10]。

4 VPS35与恶性肿瘤的关系

VPS35在肝癌^[21]、胃癌^[26]、黑色素瘤^[27]、乳腺癌^[28]、胰腺癌^[29]等多种恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤不良预后显著相关。并且, VPS35在肿瘤细胞的生长、增殖和迁移等生物学过程中具有重要作用。

4.1 VPS35与肝癌的关系

肝癌是全球与癌症相关的死亡的第四大原因。肝细胞癌占原发性肝癌的80%~90%, 胆管细胞癌占10%~15%, 由于具有高度异质性, 目前的治疗手段仅能轻微延长患者总生存期, 略微提高生活质量^[30]。VPS35通过不同的途径广泛参与肝癌的发生发展, 既可以通过激活PI3K/AKT信号通路促进肝细胞癌的生长^[21], 也可以通过诱导上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关基因的表达, 从而促进肝癌细胞的侵袭和转移^[18], 还可以通过与转录因子相互作用参与肝癌细胞的发展。

Bcl-2相关转录因子1(Bcl-2-associated transcription factor 1, BCLAF1)是与腺病毒Bcl-2同源物E1B19K相互作用的结合蛋白, 与多种癌症都有者密切的关系^[31]。BCLAF1蛋白有一个碱性拉链(basic zipper, BZIP)结构域和一个Myb同源DNA结合域, 两者都与DNA结合并发挥转录调节作用^[32]。BCLAF1通过其BZIP DNA结合域直接与VPS35启动子结合, 促进VPS35转录, 上调的VPS35蛋白通过诱导细胞外囊泡的分泌促进了肝癌的侵袭和转移^[33]。Krüppel样因子(Krüppel-like factors, KLFs)是一类高度保守的锌指转录因子, 广泛参与细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡等生物

学过程。KLF7在肝癌组织中高表达，KLF7不仅可以增强癌细胞生存能力、侵袭力，加快细胞周期及阻断细胞凋亡，而且能促进机体致瘤性^[34]。KLF7是一种重要的转录因子，在肝癌细胞中，VPS35是KLF7的靶基因，KLF7对VPS35的表达具有转录激活作用，受KLF7调控的VPS35与含有85c的螺旋结构域(coiled-coil domain containing 85c, Ccdc85c)互相作用，通过激活 β -catenin途径促进肝癌细胞的增殖、侵袭，而且上调VPS35可显著提高肝癌细胞对 β -连环蛋白抑制剂GK974的化疗敏感性^[34,35]。这说明VPS35在肝癌的发生发展及治疗中具有重要的作用。因此，VPS35可作为肝癌免疫治疗的新靶点，针对VPS35进行抗肿瘤药物的研发将为肝癌的综合治疗带来新方案。

4.2 VPS35与黑色素瘤的关系

黑色素瘤是一种由黑色素细胞不受控制的增殖引起的恶性肿瘤，被认为是最致命的皮肤癌。黑色素瘤主要由具有表型易感性的人的长期经受紫外线照射引起^[36]。

大鼠肉瘤病毒(rat sarcoma, Ras)基因家族是癌症中突变最多的致癌基因家族，分为H-Ras、K-Ras和N-Ras三种亚型，编码N-Ras、H-Ras、K-Ras4A和K-Ras4B四种蛋白质^[37]。在黑色素瘤患者群体中，大约5%的患者检测到K-Ras和H-Ras突变，而N-Ras突变高达25%^[38]。由N-Ras突变激活Ras/Raf/MEK/ERK信号通路导致的黑色素瘤高达80%^[39]。VPS35以法尼基依赖的方式与N-Ras结合，沉默VPS35会抑制N-Ras依赖性黑色素瘤细胞的增殖^[40]。那么，VPS35是否会通过Ras/Raf/MEK/ERK信号通路参与黑色素瘤呢？有研究发现，VPS35基因的沉默降低了SK-MEL-173黑色素瘤细胞中的ERK磷酸化水平；然而，在HEK293人体胚胎肾细胞中，沉默VPS35基因对ERK磷酸化水平没有影响^[40]。这说明，VPS35可能是黑色素瘤的潜在靶点。然而，该研究仅在SK-MEL-173黑色素瘤细胞中观察到ERK磷酸化水平降低，没有对所有黑色素瘤细胞进行研究；其次，没有过表达VPS35基因进行反向验证，因此，该研究不足以证明VPS35与Ras/Raf/MEK/ERK信号通路有关，未来还需要深入研究，这对于N-Ras依赖性黑色素瘤的诊断和治疗意义重大。

4.3 VPS35与胃癌的关系

胃癌是世界范围内常见的恶性肿瘤，发病率位居全球第五，死亡率排名第四，男性的比例是女性的两倍^[41]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路和AKT信号通路是胃癌发展过程中最复杂的细胞通路，负责调节胃癌增殖、迁移、侵袭和转移过程。EGFR是AKT、MAPK、STAT、NF- κ B信号通路上游信号分子，在与其配体结合后可激活酪氨酸激酶结构域发生二聚化，随后磷酸化激活下游细胞信号通路以调节肿瘤细胞的生长^[42]。有研究表明，VPS35通过与早期内体中的EGFR结合，将EGFR循环至细胞表面增加其密度，促进胃癌细胞增殖^[26]。这说明VPS35正向调控EGFR信号通路促进胃癌发展。

胃癌恶性程度很高，大部分患者早期症状不明显，在确诊时已处于晚期。对于发生远处转移或由于其他原因丧失了手术机会的患者，化疗和免疫治疗是主要的治疗手段。然而，化疗药物不能准确识别肿瘤细胞，在杀灭肿瘤细胞的同时也会殃及正常细胞，不良反应比较明显，给患者带来不少痛苦。随着分子生物学的深入研究，人们发现靶向药物能够精准地干扰癌细胞的生长过程，具有较低的不良反应，靶向治疗为胃癌患者带来了福音。令人振奋的是，有研究表明，VPS35可以提高胃癌细胞对两种EGFR抑制剂(西妥昔单抗和厄洛替尼)的敏感性，而且VPS35增加了胃癌类器官对厄洛替尼的敏感性^[26]，提示其可能成为EGFR抑制剂在胃癌治疗中的有效指标。

4.4 VPS35与乳腺癌的关系

乳腺癌是女性群体中最常见的恶性肿瘤，具有高度转移异质性，容易发生骨、肺、肝和脑等不同器官转移，导致患者长期生存率不佳^[43]。因此，对转移性乳腺癌的分子异质性进行系统和深入的研究，将为开发更有效的转移靶向药物和改善患者预后提供帮助。

自噬是一种高度保守的生理过程，通过溶酶体系统降解受损的细胞器、错误折叠的蛋白质聚集体和入侵的病原体，在维持细胞稳态方面具有重要作用^[44]。自噬在乳腺癌中具有双重作用，自噬活性增加有助于抗癌，然而，在发生癌变时，尤其是三阴性乳腺癌，自噬通常被抑制反而促进肿

瘤细胞的发展^[45]。微管相关蛋白1轻链3B(lipidates microtubule-associated protein 1 light-chain 3B, LC3B)是一种自噬相关蛋白, 参与调控自噬过程, LC3B在自噬早期被切割并与磷脂酰乙醇胺共价结合称为LC3B II, 由LC3B I (非结合形式)转化为LC3B II (结合形式)的过程对于自噬体的形成至关重要^[46,47]。自噬相关编码基因会影响癌症进展和生存预后, VPS35作为一个自噬相关的编码基因, 在乳腺癌中表达上调, 与乳腺肿瘤大小、淋巴结转移和雌激素受体阴性显著相关, VPS35敲减会破坏溶酶体功能并且抑制自噬体降解导致自噬体增加, 并且促进乳腺癌细胞中LC3B I 向LC3B II 转化, 在乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭过程中发挥了关键作用^[28]。

4.5 VPS35与胰腺癌的关系

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤之一, 由于进展快、极易转移、手术切除率低和术后易复发, 被称为“癌中之王”。胰腺癌预后极差, 因胰腺癌导致的死亡人数几乎与确诊病例一样多^[41]。E2F是一类重要的转录因子家族, 通过调节基因的转录与表达来调控细胞周期, 广泛参与细胞增殖、分化、凋亡和衰老等多种生物学过程。E2F家族包括E2F1、E2F2、E2F3、E2F4、E2F5、E2F6、E2F7、E2F8, 其中E2F1、E2F2和E2F3A属于转录激活因子, 主要作用于细胞周期的DNA合成前期(G₁期)至DNA合成期(S期), 转录抑制因子E2F3B、E2F4、E2F5和E2F6在整个细胞周期发挥作用, 转录抑制因子E2F7和E2F8主要在细胞周期的S期末期发挥作用^[48]。在E2F家族中, E2F1、E2F2、E2F3、E2F5、E2F8通过促进胰腺肿瘤细胞的增殖加快胰腺癌的进展^[49]。最新的研究表明, 将胰腺癌细胞中VPS35基因敲除后, 癌细胞停滞在S期, 胰腺癌细胞的增殖能力明显降低, 同时, E2F1、E2F2、E2F3和E2F4及E2F相关靶基因的表达也随之降低^[29], 说明VPS35在胰腺癌中具有调节细胞周期和促进肿瘤增殖的功能。因此, 将VPS35作为胰腺癌细胞周期抑制剂进行药物研发将为胰腺癌患者带来新希望是下一步研究的重点。

5 总结与展望

VPS35可以通过Wnt、PI3K/AKT信号通路广泛

参与肝癌、胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭; 也可以通过自噬调节促进乳腺癌的进展; 还能通过调节细胞周期促进胰腺癌细胞的增殖, 在肿瘤细胞的发生发展中具有重要作用。

综上所述, VPS35一方面可以通过多种信号通路促进多种恶性肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭过程; 另一方面可以提高胃癌细胞对西妥昔单抗和厄洛替尼免疫抑制剂的敏感性, 提示VPS35在恶性肿瘤的诊断、治疗、预后方面都具有重要的研究价值。因此, 将VPS35作为新靶点进行药物研发是下一步研究方向。目前还有一些问题有待解决: VPS35与Ras/Raf/MEK/ERK信号通路有关的黑色素瘤的关系尚不清楚; VPS35与胰腺癌细胞的迁移、侵袭之间的关系还未研究; 在肝癌、乳腺癌、胰腺癌等其他恶性肿瘤中是否可以提高癌细胞对免疫抑制剂敏感性目前不得而知。因此, 未来要更加深入研究该基因, 为恶性肿瘤的诊疗提供更好的方案。

参考文献

- [1] Burd C, Cullen PJ. Retromer: a master conductor of endosome sorting. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(2): a016774
- [2] Williams ET, Chen X, Otero PA, et al. Understanding the contributions of VPS35 and the retromer in neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105768
- [3] Deng H, Gao K, Jankovic J. The VPS35 gene and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 569-575
- [4] Edgar AJ, Polak JM. Human homologues of yeast vacuolar protein sorting 29 and 35. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(3): 622-630
- [5] Cuttillo G, Simon DK, Eleuteri S. VPS35 and the mitochondria: connecting the dots in Parkinson's disease pathophysiology. *Neurobiol Dis*, 2020, 145: 105056
- [6] Hierro A, Rojas AL, Rojas R, et al. Functional architecture of the retromer cargo-recognition complex. *Nature*, 2007, 449(7165): 1063-1067
- [7] Fuse A, Furuya N, Kakuta S, et al. VPS29-VPS35 intermediate of retromer is stable and may be involved in the retromer complex assembly process. *FEBS Lett*, 2015, 589(13): 1430-1436
- [8] Haft CR, De La Luz Sierra M, Bafford R, et al. Human orthologs of yeast vacuolar protein sorting proteins Vps26, 29, and 35: assembly into multimeric complexes. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(12): 4105-4116

- [9] Zhang P, Yu L, Gao J, et al. Cloning and characterization of human VPS35 and mouse Vps35 and mapping of VPS35 to human chromosome 16q13–q21. *Genomics*, 2000, 70(2): 253-257
- [10] Xia WF, Tang FL, Xiong L, et al. Vps35 loss promotes hyperresorptive osteoclastogenesis and osteoporosis via sustained RANKL signaling. *J Cell Biol*, 2013, 200(6): 821-837
- [11] Tang FL, Erion JR, Tian Y, et al. VPS35 in dopamine neurons is required for endosome-to-golgi retrieval of lamp2a, a receptor of chaperone-mediated autophagy that is critical for α -synuclein degradation and prevention of pathogenesis of parkinson's disease. *J Neurosci*, 2015, 35(29): 10613-10628
- [12] Wang CL, Tang FL, Peng Y, et al. VPS35 regulates developing mouse hippocampal neuronal morphogenesis by promoting retrograde trafficking of BACE1. *Biol Open*, 2012, 1(12): 1248-1257
- [13] Liu W, Tang FL, Erion J, et al. Vps35 haploinsufficiency results in degenerative-like deficit in mouse retinal ganglion neurons and impairment of optic nerve injury-induced gliosis. *Mol Brain*, 2014, 7(1): 10
- [14] Belenkaya TY, Wu Y, Tang X, et al. The retromer complex influences Wnt secretion by recycling wntless from endosomes to the Trans-Golgi network. *Dev Cell*, 2008, 14(1): 120-131
- [15] Rim EY, Clevers H, Nusse R. The wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91(1): 571-598
- [16] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3
- [17] VanderVorst K, Dreyer CA, Konopelski SE, et al. Wnt/PCP signaling contribution to carcinoma collective cell migration and metastasis. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1719-1729
- [18] Liu Y, Deng H, Liang L, et al. Depletion of VPS35 attenuates metastasis of hepatocellular carcinoma by restraining the Wnt/PCP signaling pathway. *Genes Dis*, 2021, 8(2): 232-240
- [19] Deng S, Leong HC, Datta A, et al. PI3K/AKT signaling tips the balance of cytoskeletal forces for cancer progression. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1652
- [20] Tewari D, Patni P, Bishayee A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17
- [21] Zhang G, Tang X, Liang L, et al. DNA and RNA sequencing identified a novel oncogene VPS35 in liver hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3229-3244
- [22] L'hôte CG, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res*, 2005, 304(2): 417-431
- [23] Zhao J, Tan W, Zhang L, et al. FGFR3 phosphorylates EGFR to promote cisplatin-resistance in ovarian cancer. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114536
- [24] Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. *biomed res int*, 2020, 2020: 6910312
- [25] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 2-11
- [26] Yu J, Feng H, Sang Q, et al. VPS35 promotes cell proliferation via EGFR recycling and enhances EGFR inhibitors response in gastric cancer. *eBioMedicine*, 2023, 89: 104451
- [27] Zhang Z, Wang ZX, Chen YX, et al. Integrated analysis of single-cell and bulk RNA sequencing data reveals a pan-cancer stemness signature predicting immunotherapy response. *Genome Med*, 2022, 14(1): 45
- [28] Li X, Cao Y, Yu X, et al. A novel autophagy-related genes prognostic risk model and validation of autophagy-related oncogene VPS35 in breast cancer. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 265
- [29] Gai Y, Qian L, Jiang S, et al. Vacuolar protein sorting 35 (VPS35) acts as a tumor promoter via facilitating cell cycle progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(2): 90
- [30] Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 541-557
- [31] Yu Z, Zhu J, Wang H, et al. Function of BCLAF1 in human disease (Review). *Oncol Lett*, 2022, 23(2): 58
- [32] Shao A, Sun H, Geng Y, et al. Bclaf1 is an important NF- κ B signaling transducer and C/EBP β regulator in DNA damage-induced senescence. *Cell Death Differ*, 2016, 23(5): 865-875
- [33] Tan W, Zhang J, Liu L, et al. Hsp90 Inhibitor STA9090 induced VPS35 related extracellular vesicle release and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol*, 2022, 26: 101502
- [34] Guo Y, Chai B, Jia J, et al. KLF7/VPS35 axis contributes to hepatocellular carcinoma progression through CCDC85C-activated β -catenin pathway. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 73
- [35] Long J, Liu L, Yang X, et al. LncRNA NUTM2A-AS1 aggravates the progression of hepatocellular carcinoma by activating the miR-186-5p/KLF7-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 312-328

- [36] Ribeiro Moura Brasil Arnaut J, dos Santos Guimarães I, Evangelista dos Santos AC, et al. Molecular landscape of hereditary melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 164: 103425
- [37] Spencer-smith R, O'bryan JP. Direct inhibition of RAS: quest for the holy grail? *Semin Cancer Biol*, 2019, 54: 138-148
- [38] Randic T, Kozar I, Margue C, et al. NRAS mutant melanoma: towards better therapies. *Cancer Treatment Rev*, 2021, 99: 102238
- [39] Wang AX, Qi XY. Targeting RAS/RAF/MEK/ERK signaling in metastatic melanoma. *IUBMB Life*, 2013, 65(9): 748-758
- [40] Zhou M, Wiener H, Su W, et al. VPS35 binds farnesylated N-Ras in the cytosol to regulate N-Ras trafficking. *J Cell Biol*, 2016, 214(4): 445-458
- [41] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [42] Lei ZN, Teng QX, Tian Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 358
- [43] Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 14-27
- [44] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*, 2021, 11(1): 222-256
- [45] Niklaus NJ, Tokarchuk I, Zbinden M, et al. The multifaceted functions of autophagy in breast cancer development and treatment. *Cells*, 2021, 10(6): 1447
- [46] Hwang HJ, Ha H, Lee BS, et al. LC3B is an RNA-binding protein to trigger rapid mRNA degradation during autophagy. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1436
- [47] Jin L, Qian Y, Zhou J, et al. Activated CRH receptors inhibit autophagy by repressing conversion of LC3BI to LC3BII. *Cell Signal*, 2019, 58: 119-130
- [48] Kent LN, Leone G. The broken cycle: E2F dysfunction in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 326-338
- [49] Liu XS, Gao Y, Liu C, et al. Comprehensive analysis of prognostic and immune infiltrates for E2F transcription factors in human pancreatic adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2020, 10: 606735