Paramedical Sciences and Military Health
Volume 15, Number 1, 2020

Review Article

An Overview of the Mitogenic RAS Effectors and its Therapeutic Approaches

Peyman Kheirandish Zarandi[1], Mohammad Reza Zinatizadeh[2]*, Mohammad Hadi Yousefi[2,3], Hamid Reza Mirzaei[4], Mohammad Esmaeil Akbari[5]

[1] *Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2] *Mycobacteriology and Pulmonary Research Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*
[3] *Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*
[4] *Cancer Research Center, Shohadae Tajrish Hospital, Department of Radiation Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
5 Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Nowadays, cancer is one of the major public health problems in the worldwide. Ras is an oncoprotein that is mainly active in types of human cancers. A mutation has been observed in Ras gene among the more 90% of cancers including pancreatic, lung, and colon cancers. Ras proteins (N-Ras, H-Ras, and K-Ras) act as molecular switches and are activated via GTP binding and signaling cascades to control cellular processes such as cell proliferation, differentiation, adhesion, apoptosis, migration, and division. Conversion of GTP to GDP (inactive state) is achieved through the internal GTPase activity of the Ras gene.

Methods and Material: This review article has been performed by searching Cancer, Ras, Pancreatic, Lung, and Colon keywords in various data bases such as NCBI, PubMed, Scopus, Science Direct, and Google Scholar.

Results: Mutation in the Ras results in loss of internal GTPase activity and permanently activates the protein. In this scenario, a continuous signaling is achieved by Ras leading to cell-free growth, avoidance of cell death mechanisms, and resistance to treatment. RASSF family of effectors or Ras inhibitors are involved in many of these pathways. Thus, RASSF proteins may act as Ras death effectors. It′s inactivation may also progress the development of Ras-dependent tumors.

Discussion and Conclusion: In general, RASSF proteins represent an interesting and contradictory part of Ras that can be used as a useful tool for targeting a large set of Ras-derived tumors.

Keywords: Cancer, Ras, Pancreatic, Lung, Colon

*(Corresponding Author) Mohammad Reza Zinatizadeh, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: zinati3333@gmail.com

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال پانزدهم، شماره یک، ۱۳۹۹

مقاله مروری

مروری بر افکتورهای RAS میتوژنیک و رویکردهای درمانی آن

پیمان خیراندیش زرندی[۱]، محمدرضا زینتی‌زاده*[۲]، محمد هادی یوسفی[۲،۳]، حمیدرضا میرزایی[۴]، محمداسماعیل اکبری[۵]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه تحقیقات مایکوباکتریولوژی و ریوی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۴] مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، بخش انکولوژی پرتویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۵] مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: امروزه، سرطان یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشت عمومی در سراسر جهان می‌باشد. Ras انکوپروتئینی است که به طور عمده در انواع سرطان‌های انسانی فعال است، که در بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌هایی به مانند: سرطان پانکراس، ریه، و کلون جهش در ژن Ras مشاهده گردیده است. پروتئین‌های Ras (N-Ras، H-Ras و K-Ras) به عنوان سوئیچ‌های مولکولی عمل کرده و از طریق اتصال به GTP فعال شده و آبشار پیام‌رسانی کنترل فرآیندهای سلولی نظیر تکثیر، تمایز، چسبندگی، آپوپتوز، مهاجرت و تقسیم سلولی را ایجاد می‌کنند. تبدیل GTP به GDP (حالت غیر فعال) از طریق فعالیت GTPase درونی ژن Ras حاصل می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مقاله مروری کلید واژه‌های سرطان، Ras، پانکراس، ریه و کلون در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلفی از قبیل: NCBI، PubMed، Scopus، Science Direct و Google Scholar مورد جستجو قرار گرفت.

یافته‌ها: جهش در Ras منجر به از دست رفتن فعالیت GTPase درونی شده و پروتئین را به صورت دائمی فعال می‌کند. در این سناریو، یک پیام پیوسته توسط Ras حاصل می‌شود که منجر به رشد بدون کنترل سلول‌ها، اجتناب از مکانیسم‌های مرگ سلولی و مقاومت در برابر درمان می‌گردد. در بسیاری از این مسیرها خانواده RASSF افکتور یا مهار کننده Ras دخالت دارند. بنابراین، پروتئین‌های RASSF ممکن است به عنوان افکتورهای مرگ Ras عمل کند. غیرفعال‌سازی آن نیز ممکن است باعث پیشرفت تومورهای وابسته به Ras شود.

بحث و نتیجه‌گیری: به طور کلی، در این تحقیق، پروتئین‌های RASSF بخش جالب و متناقض Ras را نشان می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک ابزار مفید برای مورد هدف قرار دادن مجموعه بزرگی از تومورهای حاصل از Ras استفاده شود.

کلمات کلیدی: سرطان، Ras، پانکراس، ریه، کلون

مقدمه

انکوپروتئین Ras به طور عمده در انواع سرطان‌های انسان فعال می‌باشد. زمانی که از جهش‌های نقطه‌ای در Ras به همراه غیر فعال‌سازی پروتئین‌های فعال کننده GTPase در تومورها استفاده شد، به نظر می‌رسد که فعال‌سازی Ras یک نیروی محرکه برای سرطان‌های انسانی است (۱، ۲). در مقابل، به نظر می‌رسد که مهارکننده‌های تومور RASSF۱A موجب غیر فعال شدن مهارکننده تومور در سرطان انسان می‌شدند (۳). مهارکننده‌های RASSF۱A نه

*(نویسنده مسئول) محمدرضا زینتی زاده، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
آدرس الکترونیکی: zinati3333@gmail.com

تنها بر توزیع اپی‌ژنتیکی در تومورهای سرطانی موثر هستند، بلکه می‌توانند با تخریب پروتئین یا جهش نقطه‌ای موجب غیر فعال شدن آن شوند. RASSF۱A حاوی دمین مرتبط با Ras (RA) بوده و می‌تواند به طور مستقیم به Ras متصل شود (۳). بنابراین، فراوانی این انکوپروتئین در سرطان انسانی بالا بوده و با مهارکننده‌های تومور کمپلکس غیرفعال تشکیل می‌دهند.

اگرچه مبنای مکانیکی اثرات تبدیل Ras فعال شده به خوبی مستند شده است، ولی مشخص شده که فعال‌سازی Ras می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی مهار رشد و زنده‌مانی را تحریک کند (۴). به عنوان مثال، در سلول‌های اولیه، انتقال ژن Ras فعال شده، باعث تحریک آپوپتوز یا پیری شده و موجب ترانسفورماسیون نمی‌شود (۴، ۶). در حال حاضر، مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در این رویدادهای ضد ترانسفورماسیون درک شده است. به نظر می‌رسد که در بسیاری از این مسیرها خانواده RASSF افکتور یا مهار کننده Ras دخالت دارند. بنابراین، پروتئین‌های RASSF ممکن است به عنوان افکتورهای مرگ Ras عمل کند. غیرفعال‌سازی آن نیز ممکن است باعث پیشرفت تومورهای وابسته به Ras شود.

مواد و روش‌ها

تاثیر پروتئین‌های RASSF بر افکتورهای RAS میتوژنیک

پروتئین‌های RASSF به Ras متصل شده و به عنوان افکتور مرگ Ras، ارتباط Ras با چندین مسیر پیام‌رسانی را ایجاد و باعث آپوپتوز یا پیری می‌شوند. با این حال، نقش پروتئین‌های RASSF در بیولوژی Ras بسیار پیچیده و ظریف است (۱). علاوه بر مسیرهای پیام‌رسانی مربوط به خود، پروتئین‌های RASSF ممکن است قابلیت تنظیم فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی میتوژنیک استفاده شده توسط Ras را داشته باشند (۱).

کیناز MST۲ علاوه بر RASSF۱A توانایی اتصال به Raf-۱ را نیز دارد؛ در این صورت، فعالیت کیناز Raf مهار می‌شود. RASSF۱A جهت اتصال به MST۲ با Raf-۱ رقابت دارد. بنابراین، کاهش بیان RASSF۱A می‌تواند باعث اتصال Raf-۱ به MST۲ شده و مسیر MAPK را مهار کند (۷، ۸). Ras از طریق اتصال مستقیم به Raf-۱ و اتصال غیر مستقیم به RASSF۱A/MST۲، Raf-۱ را تنظیم می‌کند (۹). AKT یکی از اجزای مسیر Ras/فسفواینوزیتید ۳-کیناز می‌باشد. AKT از طریق فسفریله کردن MST۲ باعث تحریک اتصال آن به Raf-۱ شده و فعالیت کینازی MST۲ را مهار می‌کند (۹، ۷). در سلول ملانوما، RASSF۶ می‌تواند تعامل بین MST۱ با B-Raf فعال را تنظیم کرده و مسیر MAPK را مهار کند (۲۴). بنابراین، پروتئین‌های RASSF می‌توانند نقش پیچیده‌ای را در بیولوژی Ras داشته باشند. پروتئین‌های RASSF ممکن است در تنظیم مسیرهای Ras پیش‌میتوزی و پیش مرگی دخالت داشته باشند.

شاخه‌های درمانی

در طیف وسیعی از تومورهای انسانی، RASSF۱A به صورت اپی‌ژنتیکی غیر فعال است (۱۰، ۱۱). برای بررسی سرطان‌های شناخته شده و غیرفعال‌سازی اپی‌ژنتیکی RASSF۱A به منبع ۱۲ و ۱۳ مراجعه کنید (۱۲، ۱۳). از دست دادن RASSF۱A باعث مهار چندین مسیر رشد می‌شود و ایجاد تومورهای Ras نشان دهنده کاهش بیان RASSF۱A است.

همچنین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین جهش‌های نقطه‌ای Ras و متیلاسیون پروموتر RASSF۱A همبستگی وجود دارد. با این حال، علاوه بر غیرفعال‌سازی توسط متیلاسیون پروموتر، RASSF۱A می‌تواند توسط جهش‌های نقطه‌ای غیر فعال شوند (۱۳، ۱۴). علاوه بر این، SNP شناسایی شده مربوط به RASSF۱A نسبت به برخی پاسخ‌های آپوپتوز معیوب بوده و موجب توسعه سرطان می‌شود (۱۵، ۱۶). بنابراین، بسیاری از «تومورهای مثبت» RASSF۱A که توسط متیلاسیون پروموتر اندازه‌گیری می‌شود، ممکن است RASSF۱A منفی باشد. علاوه بر این، در غیاب جهش‌های نقطه‌ای و نقص در فعال‌کننده‌های بالادست (مانند گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی) یا تنظیم‌کننده‌های منفی نظیر نوروفیبروماتوز ۱، پروتئین شبه GTPase Ras یا پروتئین تعامل کننده با DAB۲، فراوانی Ras بالا است (۱۷، ۱۹). بنابراین، برای پاسخ قطعی به پرسش مربوط به ارتباط بین فعال‌سازی Ras و غیر فعال‌سازی RASSF در تومورزایی انسان، سنجش عملکرد در سطح پروتئین مورد نیاز است.

در یک تحقیق، تومورهای سرطانی سلول‌های ریه طبقه‌بندی شده و جهش Ras و متیلاسیون پروموتر RASSF۱A اندازه‌گیری و گزارش شد (۲۰). نتایج نشان داد که اگرچه همبستگی عمومی وجود ندارد، اما تومورهایی که دارای جهش‌های K-Ras و متیلاسیون RASSF۱A

بودند قابلیت زنده‌مانی کمتری را نسبت به سایر تومورها داشتند (۲۰). نتایج مشابه در تومورهای Hepatocellular carcinoma با متیلاسیون پروموتر NORE۱A و فعال‌سازی Ras گزارش شده است (۲۱). این بدان معنی است که بیشتر تومورهای دارای فعال‌سازی Ras و متیلاسیون RASSF قابلیت حمله بیشتری نسبت به تومورهای فاقد متیلاسیون RASSF دارند. این داده‌ها نشان داد که بین سلول‌های سرطانی K-Ras مثبت و از دست رفتن پروتئین‌های RASSF همبستگی خوبی وجود دارد. به عنوان مثال، از دست رفتن بیان RASSF۲ موجب افزایش تکثیر و قابلیت حمله سلول‌های سرطانی K-Ras مثبت ریه می‌شود. این سلول‌ها در برابر شیمی‌درمانی مقاوم هستند (۲۲). نتایج مشابه در سلول سرطانی ریه برای RASSF۳ نیز به دست آمده است. مطالعات نشان داد که بیان RASSF۶ در سلول ملانوما باعث جهش در پیام‌رسانی B-Raf و کاهش قابلیت حمله سلول‌ها می‌شود (۲۳، ۲۴). علاوه بر این، مهار RASSF۱A در سلول‌ها باعث القاء آپوپتوز ناشی از آسیب DNA شده و با سیس‌پلاتین درمان می‌شود. این مشاهدات نشان می‌دهد که درمان اپی‌ژنتیکی برای بازگرداندن بیان پروتئین RASSF طراحی شده و ممکن است یک راهبرد معتبر برای کمک به درمان تومورهای تهاجمی Ras- مثبت و تورمورهای RASSF- منفی باشد. این رویکرد ممکن است بسیار جذاب باشد، زیرا هدف مستقیم Ras تاکنون مشخص نشده است (۲۵، ۲۶).

یافته‌ها

متیلاسیون DNA یک فرآیند برگشت‌پذیر بوده و یک هدف بالقوه برای درمان سرطان است. DNA توسط پروتئین‌های DNA متیل ترانسفراز (DNMT) متیله می‌شود. گروهی از داروها تحت عنوان مهارکننده‌های DNA متیل ترانسفراز می‌توانند برای جلوگیری از DNMTها به کار گرفته شوند (۲۷). ۵- آزاسیتیدین و دسیتابین مهارکننده‌های DNA متیل ترانسفراز بوده و هر دو آن‌ها جزء آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند. این مهارکننده‌ها باعث غیر فعال شدن DNA متیل ترانسفرازها در ترکیب پروتئین - DNA می‌شوند. این داروها برای درمان سندرم میلودیسپلاستیک و لوسمی حاد مغز استخوان استفاده می‌شوند، اما اثر بخشی آن‌ها در درمان تومورهای جامد محدود بوده و دزهای بالای آن منجر به عوارض جانبی ناخواسته نظیر نارسایی مغز استخوان و تهوع می‌شود (۲۸).

متیلاسیون بی‌رویه پروموتر RASSF۱A توسط یک آنزیم متداول صورت می‌گیرد. این آنزیم، آنزیم DNA متیل ترانسفراز DNMT۳B است (۲۹). بیان این پروتئین توسط K-Ras افزایش می‌یابد، بنابراین، جهش در Ras باعث تحریک غیرفعال شدن RASSF۱A می‌شود (۳۰). یک آنتی‌بیوتیک مبتنی بر کوئینون (نانائوماسین A) شناسایی شده که به عنوان مهار کننده مختص DNMT۳B می‌باشد. درمان توسط نانائوماسین A باعث بیان مجدد RASSF۱A در سلول‌های سرطان ریه شده و فنوتیپ تومور را سرکوب می‌کند (۳۱). نتایج مشابه در سلول ملانوما مشاهده شده است. در این سلول، درمان با نانائوماسین A باعث بیان مجدد RASSF۶ می‌شود (۲۴). نانائوماسین A باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی شبه ملانوما می‌شود (۳۲). این نتایج نشان می‌دهد که درمان نانائوماسین A، یا داروهایی با فعالیت مشابه، پتانسیل قابل توجهی را برای بیان مجدد تمام پروتئین‌های RASSF در سلول‌های تومور حاصل از Ras دارد. این درمان‌ها فاقد عوارض جانبی بوده و برای درمان بسیاری از سرطان‌ها استفاده می‌شوند. در حال حاضر، گزارشی در مورد اثرات بالینی نانائوماسین A به عنوان عامل ضد سرطان ارائه نشده است.

یکی دیگر از جنبه‌های بالینی مرتبط با پروتئین RASSF، استفاده از آن به عنوان نشانگر زیستی در تومورهای انسانی است. کاهش بیان RASSF۱A، یکی از رایج‌ترین رویدادها در سرطان‌های انسانی می‌باشد که ارتباط گسترده‌ای با فنوتیپ‌های سرطان دارد و متیلاسیون نواحی پروموتر DNA مربوط به RASSF۱A را می‌توان در خلط، سرم و ادرار شناسایی کرد (۱۱، ۳۳). همچنین، متیلاسیون RASSF۲ را می‌توان در ادرار بیماران مبتلا به سرطان پروستات تشخیص داد. به طورکلی، بررسی وضعیت متیلاسیون پروتئین‌های RASSF یک فرآیند غیر تهاجمی می‌باشد که اطلاعاتی را در مورد فنوتیپ سرطان فراهم می‌کند و از این اطلاعات می‌توان برای توسعه برنامه‌های اختصاصی در بیماران مبتلا به سرطان استفاده کرد.

علاوه بر این، SNP مربوط به RASSF۱A شناسایی شده که از طریق ایجاد آسیب در DNA باعث حساسیت کمتر سلول‌ها نسبت به مرگ سلولی می‌شود (۲۵). بیماران مبتلا به این پلی‌مورفیسم می‌توانند پاسخ‌های مختلفی را به رژیم‌های شیمی درمانی خاص داشته باشند. به این معنی که نه تنها وضعیت بیان RASSF۱A، بلکه وضعیت جهش

RASSF۱A نیز می‌تواند در ایجاد درمان‌های اختصاصی برای بیماران مبتلا به سرطان نقش داشته باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

فعال‌سازی Ras یک رویداد رایج در توسعه سرطان انسان می‌باشد. با این حال، زمانی که نقطه مقابل مناسب وجود دارد، فعال سازی Ras منجر به سرطان نمی‌شود. در مقابل، Ras فعال شده می‌تواند باعث افزایش مرگ سلول و یا توقف رشد سلول شود. این فعالیت شگفت‌انگیز به عنوان انکوژن شناخته شده و توسط خانواده پروتئین RASSF تسهیل می‌شود. اعضای این خانواده فاقد فعالیت آنزیمی هستند، اما توسط Ras اسکافولدینگ در مسیرهای پیام‌رسانی پیش‌آپوپتوز و پیش‌پیری فعالیت می‌کنند. علاوه بر این، اعضای خانواده RASSF می‌توانند فعالیت افکتور Ras میتوژن یا مسیرهای افکتور را تحت تاثیر قرار دهند. برای نشان دادن طیف گسترده‌ای از فرآیندهایی که در آن پیام‌رسانی RASSF نقش مهمی را ایفا می‌کنند، از RASSF۱A استفاده شده است.

برای مشخص کردن اهمیت از دست دادن پروتئین‌های RASSF در تومورهای حاصل از Ras، مطالعات بیشتری مورد نیاز است. به عنوان مثال، در مورد موش فاقد RASSF۱A حساسیت بالاتری نسبت به تومورها را نشان می‌دهد. با این حال، بایستی اثر دوگانگی از دست دادن RASSF۱A و فعال‌شدن Ras را در نظر گرفت. رویکردهای درمانی که با هدف فعال‌سازی مجدد بیان این پروتئین‌ها در سرطان انجام می‌شود، پتانسیل ارائه درمان‌های جدید و اختصاصی برای بیماران دارای متیلاسیون پروموتر RASSF را دارد. به طورکلی، پروتئین‌های RASSF بخش جالب و متناقض Ras را نشان داده و می‌تواند به عنوان یک ابزار مفید برای مورد هدف قرار دادن مجموعه بزرگی از تومورهای حاصل از Ras استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، جهت یاری‌رساندن در تهیه و گردآوری این مقاله مروری، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1- Zinatizadeh MR, Momeni SA, Zarandi PK, Chalbatani GM, Dana H, Mirzaei HR, Akbari ME, Miri SR. The Role and Function of Ras-association domain family in Cancer: A Review. Genes & Diseases. 2019 Dec 1; 6(4):378-84.
2- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2003;3(1):11–22.
3- Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF۱A tumor suppressor. J Cell Sci 2007;120 (Pt 18):3163–72.
4- Overmeyer JH, Maltese WA. Death pathways triggered by activated Ras in cancer cells. Front Biosci (Landmark Ed) 2011; 16:1693–713.
5- Franza Jr BR, Maruyama K, Garrels JI, Ruley HE. In vitro establishment is not a sufficient prerequisite for transformation by activated ras oncogenes. Cell 1986; 44(3):409–18.
6- Land H, Parada LF, Weinberg RA. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. Nature 1983; 304(5927):596–602.
7- Romano D, Matallanas D, Weitsman G, Preisinger C, Ng T, Kolch W. Proapoptotic kinase MST۲ coordinates signaling crosstalk between RASSF۱A, Raf-۱, and Akt. Cancer Res 2010; 70(3):1195–203.
8- O'Neill E, Rushworth L, Baccarini M, Kolch W. Role of the kinase MST۲ in suppression of apoptosis by the proto-oncogene product Raf-۱. Science 2004; 306(5705):2267–70.
9- Matallanas D, Romano D, Yee K, Meissl K, Kucerova L, Piazzolla D, et al. RASSF۱A elicits apoptosis through an MST۲ pathway directing proapoptotic transcription by the p73 tumor suppressor protein. Mol Cell 2007; 27(6):962–75.
10- Hesson LB, Cooper WN, Latif F. The role of RASSF۱A methylation in cancer. Dis Markers 2007;23(1–2):73–87.
11- Pfeifer GP, Dammann R. Methylation of the tumor suppressor gene RASSF۱A in human Tumors. Biochemistry (Mosc) 2005; 70(5):576–83.
12- Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF۱A tumor suppressor. J Cell Sci 2007;120 (Pt 18):3163–72.
13- Agathanggelou A, Cooper WN, Latif F. Role of the Ras-association domain family 1 tumor suppressor gene in human cancers. Cancer Res 2005; 65(9):3497–508.
14- Kashuba VI, Pavlova TV, Grigorieva EV, Kutsenko A, Yenamandra SP, Li J, et al. High mutability of the tumor suppressor genes RASSF1 and RBSP3 (CTDSPL) in cancer. PLoS One 2009; 4(5):5231.
15- Gao B, Xie XJ, Huang C, Shames DS, Chen TT, Lewis CM, et al. RASSF۱A polymorphism A133S is associated with early onset breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Cancer Res 2008; 68(1):22–5.

16- Schagdarsurengin U, Seidel C, Ulbrich EJ, Kolbl H, Dittmer J, Dammann R. A polymorphism at codon 133 of the tumor suppressor RASSF۱A is associated with tumorous alteration of the breast. Int J Oncol 2005; 27(1):185–91.
17- Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. Nature 1992; 356(6371):713–5.
18- Walker SA, Kupzig S, Bouyoucef D, Davies LC, Tsuboi T, Bivona TG, et al. Identification of a Ras GTPase-activating protein regulated by receptor-mediated Ca2+ oscillations. EMBO J 2004; 23(8):1749–60.
19- Wang Z, Tseng CP, Pong RC, Chen H, McConnell JD, Navone N, et al. The mechanism of growth-inhibitory effect of DOC-2/DAB۲ in prostate cancer. Characterization of a novel GTPase-activating protein associated with N-terminal domain of DOC-2/DAB۲. J Biol Chem 2002; 277(15):12622–31.
20- Kim DH, Kim JS, Park JH, Lee SK, Ji YI, Kwon YM, et al. Relationship of Ras association domain family 1 methylation and K-ras mutation in primary non-small cell lung cancer. Cancer Res 2003;63(19):6206–11.
21- Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Conner EA, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. Gastroenterology 2006; 130(4):1117–28.
22- Clark J, Freeman J, Donninger H. Loss of RASSF2 enhances tumorigencity of lung cancer cells and confers resistance to chemotherapy. Molecular biology international. 2012; 2012:1-8.
23- Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I, Kudo T, Nakagawa K, Shinjo K, et al. RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2014; 83(1):23–9.
24- Mezzanotte JJ, Hill VC, Schmidt ML, Shinawi T, Tommasi S, Krex D, et al. RASSF6 exhibits promoter hypermethylation in metastatic melanoma and inhibits invasion in melanoma cells. Epigenetics 2014; 9(11):1496–503.
25- Hamilton G, Yee KS, Scarce S, O'Neill E. ATM regulates a RASSF۱A-dependent DNA damage response. Curr Biol 2009; 19(23):2020–5.
26- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: mission possible? Nat Rev Drug Discov 2014; 13(11):828–51.
27- Lyko F, Brown R. DNA methyltransferase inhibitors and the development of epigenetic cancer therapies. J Natl Cancer Inst 2005; 97(20):1498–506.
28- Hatzimichael E, Crook T. Cancer epigenetics: new therapies and new challenges. Journal of drug delivery. 2013; 2013:52-93.
29- Palakurthy RK, Wajapeyee N, Santra MK, Gazin C, Lin L, Gobeil S, et al. Epigenetic silencing of the RASSF۱A tumor suppressor gene through HOXB3-mediated induction of DNMT3B expression. Mol Cell 2009; 36(2):219–30.
30- Kwon O, Jeong SJ, Kim SO, He L, Lee HG, Jang KL, et al. Modulation of E-cadherin expression by K-Ras; involvement of DNA methyltransferase-3b. Carcinogenesis 2010; 31(7):1194–201.
31- Kuck D, Caulfield T, Lyko F, Medina-Franco JL. Nanaomycin A selectively inhibits DNMT3B and reactivates silenced tumor suppressor genes in human cancer cells. Mol Cancer Ther 2010;9(11):3015–23.
32- Sztiller-Sikorska M, Koprowska K, Majchrzak K, Harman M, Czyz M. Natural compounds' activity against cancer stem-like or fast-cycling melanoma cells. PLoS One 2014; 9(3):907-83.
33- Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, et al. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. Prostate 2009; 69(12):1257–69.