

# 抑癌基因 *ARID1A* 在肿瘤中的研究进展

张倩 颜海波 刘锋\*

(复旦大学生物医学研究院, 上海 200032)

**摘要** 染色质重塑复合物相关基因在癌症中频繁突变, 这种现象逐渐引起研究者的重视。然而, 染色质重塑活动如何引起癌症发生, 对此机理研究甚少。ARID1A是SWI/SNF(BRG1相关因子)染色质重塑复合物中的一个亚基, 具有DNA结合活性, 可以与富含AT的DNA序列特异性结合。近来基因组测序发现, ARID1A在卵巢癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤中频繁发生突变, 这些突变导致ARID1A在肿瘤中表达降低, 表明ARID1A是个潜在的抑癌基因。该文将针对ARID1A在各种癌症中的缺失及失活机制、ARID1A的生物学功能和潜在抑癌机理以及与临床预后之间关系等方面做一综述, 以期对肿瘤诊断、治疗提供新思路。

**关键词** ARID1A; SWI/SNF; 肿瘤抑癌基因; PI3K

## Tumor Suppressor Gene *ARID1A* in Cancers

Zhang Qian, Yan Haibo, Liu Feng\*

(Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract** Chromatin remodeling complex genes are found to be frequently mutated in a variety of human cancers. However, the mechanisms by which chromatin remodeling complexes contribute to the cancer phenotype are poorly understood. ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) is a large subunit of SWI/SNF (BRG1-associated factors) chromatin remodeling complex. ARID1A has a DNA-binding domain that can specifically bind an AT-rich DNA sequence. Recent exome sequencing studies reveal that *ARID1A* is frequently mutated in carcinomas, including ovarian, liver, gastric and breast cancers. These mutations cause the reduced expression of ARID1A in cancers, which indicates that ARID1A might be a tumor suppressor. Here, we review recent studies of ARID1A mutation and low expression in cancers. We summarize the novel findings on the biological functions and the regulatory tumor-suppressing mechanisms of ARID1A. We also review the discoveries of the relationship between ARID1A mutations and clinic prognosis. Our review will provide beneficial information for the development of new antitumor diagnosis and therapy.

**Key words** ARID1A; SWI/SNF; tumor suppressor gene; PI3K

染色质重塑, 包括DNA复制、转录和DNA损伤修复, 对于细胞核活动至关重要。染色质重塑复合物的分子基因型改变是癌症发病的一个新机制<sup>[1]</sup>。染

色质重塑活动主要涉及两类复合物: 一类是ATP依赖染色质重塑复合物(ATP remodeling complexes), 另一类是组蛋白共价修饰复合物。这些复合物共

收稿日期: 2013-07-12 接受日期: 2013-09-29

国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2011CB910702)和上海市启明星计划(批准号: 11QH1400300)资助的课题

\*通讯作者。Tel/Fax: 021-54237451, E-mail: liuf@fudan.edu.cn

Received: July 12, 2013 Accepted: September 29, 2013

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 program) (Grant No.2011CB910702) and Shanghai Rising-Star Program (Grant No.11QH1400300)

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-54237451, E-mail: liuf@fudan.edu.cn

网络出版时间: 2013-12-11 15:26 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.01.0217.html>



## 2.2 ARID1A蛋白在不同肿瘤中的缺失机制

**2.2.1 ARID1A基因的突变** 为什么ARID1A蛋白在肿瘤中频繁缺失? 研究表明, 基因突变是导致ARID1A蛋白在肿瘤中缺失的主要机制之一。2011年后有多项肿瘤外显子测序研究发现, *ARID1A*基因在肿瘤中突变频繁。需要特别指出的是, 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)<sup>[12]</sup>。例如, Guan等<sup>[13]</sup>在妇科癌症中发现5%的符合阅读框(in-frame)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表达缺失<sup>[13]</sup>。

近年来, 外显子测序技术在肿瘤研究中得到广泛运用。近3年以来, 利用外显子测序发现, *ARID1A*在多种肿瘤中都存在不同程度的突变。就突变率而言, *ARID1A*在妇科癌中突变率最高, 如卵巢透明细胞癌中达到46%~57%<sup>[14]</sup>, 在子宫内膜癌中是30%~41.9%<sup>[15-16]</sup>。其次, 在Burkitt淋巴瘤中, 有17%是截断(truncation)突变<sup>[17]</sup>。在肝癌里, *ARID1A*突变率是10%~16.8%<sup>[18-19]</sup>, 在HBV相关的肝癌中突变率是13%<sup>[20]</sup>。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<sup>[21]</sup>。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<sup>[22]</sup>, RNA测序表明其在抽烟者中的突变率是6.4%<sup>[23]</sup>。*ARID1A*突变还发现于子宫内膜浆液性癌<sup>[24]</sup>、肾癌<sup>[25]</sup>、膀胱癌<sup>[26]</sup>、结直肠癌<sup>[27]</sup>、胰腺癌<sup>[28]</sup>、膀胱移行细胞癌<sup>[29]</sup>及大B细胞淋巴瘤<sup>[30]</sup>等。在胃癌中*ARID1A*突变导致蛋白失活, 并与MSI及EBV感染显著相关<sup>[31-32]</sup>。这些研究表明, *ARID1A*的突变影响非常广泛, 多种人类肿瘤都与*ARID1A*相关, 因此, *ARID1A*是个非常重要的抑癌基因, 其重要性不亚于著名的抑癌基因*P53*。

**2.2.2 ARID1A甲基化及其他失活机制** 基因DNA甲基化可能是ARID1A缺失的另一个原因, 但此类报道较少。甲基化是真核细胞DNA的修饰过程, 通常是指胞嘧啶5位碳原子的甲基化, DNA甲基化酶识别DNA的5'-CG-3'序列(即CpG), 将S-腺苷酰甲硫

氨酸的甲基转移到胞嘧啶残基的5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶。甲基的引入使基因的空间结构发生改变, 影响了DNA与蛋白分子的结合, 从而导致某些基因转录失活和表达抑制, 甚至失去功能。Zhang等<sup>[33]</sup>在侵袭性乳腺导管癌中发现, *ARID1A*低表达的肿瘤中, 86.4%存在启动子高甲基化, 同时伴随着H3K27Me3组蛋白修饰, 表明该基因受遗传及表观遗传机制的控制。

DNA拷贝减少也可能是ARID1A缺失的一个原因。例如, 在胰腺癌中, *ARID1A*低表达与DNA拷贝数目缺失有关<sup>[28]</sup>。在436个肾癌样本中也检测到16%出现拷贝数目缺失<sup>[34]</sup>。此外, *ARID1A*的3'-UTR是miR-101和miR-144保守靶向位点, 推测microRNAs也可以抑制*ARID1A*的表达<sup>[34]</sup>。以上这些有关机理都将导致ARID1A在肿瘤细胞中表达降低或缺失。

此外, 与染色质重塑有关基因的突变在肿瘤突变中占的比例越来越大。组蛋白三甲基转移酶MLL3在结肠癌、胰腺癌、淋巴瘤和成神经管细胞瘤中都存在突变, 在胃癌中突变率达47%<sup>[35]</sup>, PBRM1(BAF180)在肾癌中截断突变为41%<sup>[34]</sup>, 在肝癌中染色质重塑相关基因的突变占到总突变的50%<sup>[18]</sup>。

## 3 ARID1A的生物学功能及其抑癌机理

### 3.1 ARID1A生物学功能

**3.1.1 ARID1A对基因转录的调控功能** SWI/SNF染色体重塑复合物利用ATP水解提供能量来改变染色质结构, 通过结合不同的转录抑制或激活因子, 调控基因转录。例如, SWI/SNF复合物和转录因子EKLF、GATA-1蛋白的锌指DNA结合结构域(zinc finger DNA binding domain)相互作用, 共同调控*β-globin*基因的转录<sup>[5]</sup>。而ARID1A作为SWI/SNF复合物的一个亚基, 可以招募并结合转录激活/抑制因子。目前发现, ARID1A可以招募如p53、SMADs、AP-1、STAT3和E2F家族的转录因子, 从而调控基因转录。而ARID1A的缺失会影响SWI/SNF复合物的各个方面, 如复合物本身的组装, 复合物对下游基因位点的靶向性, 复合物与其他转录调控子的结合能力, 以及核小体“sliding”的活性等, 最终导致基因转录发生异常<sup>[4]</sup>。SWI/SNF复合物的下游靶基因, 包括胚胎干细胞自我更新基因*Sox2*、*Utf1*和*Oct4*以及细胞周期相关基因<sup>[36]</sup>等。这些研究表明, ARID1A参

与的SWI/SNF复合物发挥广泛的基因转录调控的作用, 通过结合不同的转录激活或抑制因子, 可以激活或抑制靶基因的转录。

**3.1.2 ARID1A抑癌活性** Bin等<sup>[1]</sup>发现, 在妇科癌症中, ARID1A和p53协作, 调控*CDKN1A*和*SMAD3*的转录和肿瘤生长。在ARID1A缺失的小鼠卵巢癌细胞中, 恢复野生型ARID1A表达能够充分抑制细胞增生和肿瘤生长; 然而在没有发生转化的上皮细胞中, RNAi介导的ARID1A基因沉默能够增强细胞增生能力和成瘤性<sup>[1]</sup>。在胃癌细胞系中, 敲弱ARID1A能促进细胞增殖, 而过表达则抑制细胞增殖及克隆形成<sup>[32,37]</sup>。在白血病细胞Jurkat中, 敲除ARID1A也会对FAS介导的凋亡产生抗性<sup>[38]</sup>。SWI/SNF可以通过调控肌动蛋白骨架影响转移<sup>[39]</sup>, 敲弱ARID1A可促进肝癌细胞系迁移及侵袭<sup>[20]</sup>。此外, ARID1A低表达还与肿瘤浸润、淋巴结及远端转移有关<sup>[37]</sup>。这表明ARID1A的低表达会促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、转移及抑制凋亡从而发挥抑癌作用。

**3.1.3 ARID1A其他生物学功能** SWI/SNF复合物在酵母分化和哺乳动物细胞的分化发育过程中扮演重要角色。胚胎干细胞中敲除ARID1A, 将导致胚胎干细胞丧失分化为心肌和脂肪细胞的能力, 也会影响胚胎干细胞自我更新能力, BAF250a缺失小鼠在胚胎期约第6.5天死亡, 影响原肠胚或中胚层正常形成, 说明ARID1A对胚层早期发育意义重大<sup>[36]</sup>。

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。研究表明, 染色质重塑复合物可以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。其中, 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<sup>[40]</sup>。

## 3.2 ARID1A抑癌机理

**3.2.1 ARID1A对细胞周期的调控** ARID1A在细胞周期G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>期表达较高, 在S期和G<sub>2</sub>-M期则表达下调<sup>[41]</sup>。早期发现BRG1和hSNF5与细胞周期调控有关, BRG1可以调控细胞周期抑制子p21<sup>CIP1/WAF1</sup>或者通过pRb来介导细胞周期调控, 并且可以直接作用于*Cyclin D*、*Cyclin A*、*Cyclin E*启动子上。后续研究发现,

非催化亚基ARID1A缺失造成分化细胞的细胞周期停滞<sup>[42]</sup>。ARID1A与p53协同作用, 介导p21<sup>CIP1/WAF1</sup>因子的表达, 负调控细胞周期<sup>[1]</sup>; 或者与增殖细胞核抗原结合抑制DNA合成扰乱细胞周期; 也可以抑制E2F的靶基因*Cyclin B*的表达<sup>[42]</sup>调控细胞周期。研究表明, ARID1A可以直接作用于p21和E2F反应元件启动子区<sup>[43]</sup>, 这意味着ARID1A可以通过介导p21和E2F调控细胞周期(图2)。

Nagl等<sup>[43-44]</sup>在分化相关细胞中发现, ARID1A也可直接作用于C-myc启动子, 抑制其表达并介导细胞周期进展。众所周知, C-myc在多种细胞中是p21<sup>CIP1/WAF1</sup>的抑制因子, 因此, C-myc表达降低是引起p21<sup>CIP1/WAF1</sup>表达增多的一个很重要的上游事件(图2)。ARID1A可以与细胞周期相关基因的启动子结合, 但结合的时间点是严格控制的, 比如在分化细胞中经血清刺激后0 h, ARID1A即结合在C-myc启动子上, 而4 h后从启动子上解离下来<sup>[44]</sup>。

**3.2.2 ARID1A调控PI3K-pAKT信号通路** Zeng等<sup>[45]</sup>发现, 在胶质瘤细胞中ARID1A过表达会下调p-Akt及pS6K, 这提示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缺失与*PIK3CA*突变呈正相关: *PIK3CA*突变的卵巢透明细胞癌中有71% ARID1A是缺失的; 而ARID1A缺失的肿瘤中46%也有*PIK3CA*突变, 但ARID1A表达的肿瘤中*PIK3CA*突变则比较少, 为17%<sup>[46]</sup>。以上结果暗示, 在卵巢癌透明细胞中ARID1A缺失是肿瘤发生的早期事件。在子宫内膜癌中ARID1A低表达和PI3K途径的突变和激活有关<sup>[15]</sup>。在子宫内膜癌<sup>[15]</sup>和胃癌细胞<sup>[32]</sup>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(图2)。但是, 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。

在肝癌中也发现ARID1A突变与β-catenin突变存在一定联系<sup>[19]</sup>。β-catenin可以招募BRG1复合物到TCF靶基因启动子上, 激活Wnt信号通路<sup>[47]</sup>。然而, ARID1A抑癌作用是否与β-catenin介导的Wnt途径有关仍需进一步证实。

**3.2.3 ARID1A其他肿瘤抑制作用** 当自发或诱发DNA突变或基因组不稳定时, 正常细胞的生长失去平衡, 使细胞内稳态破坏, 同时基因突变不断积累,

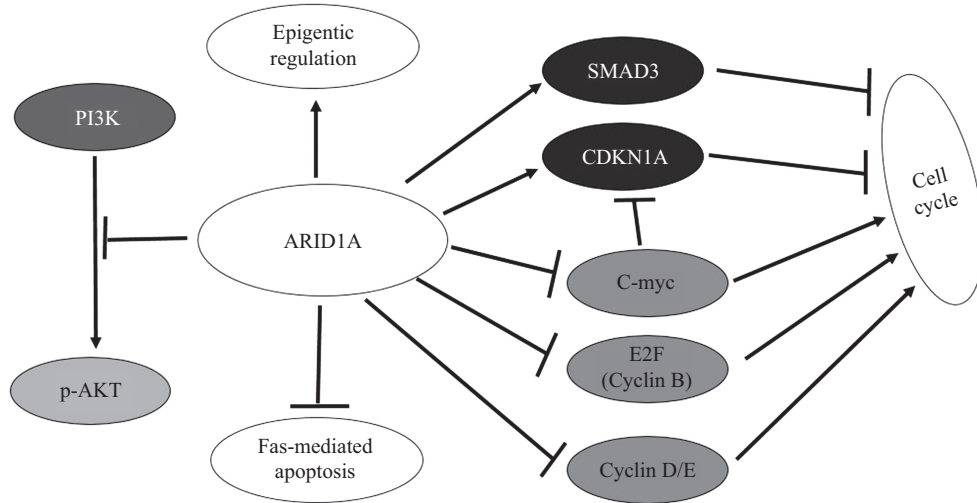


图2 ARID1A潜在的抑癌机理

Fig. 2 The underlying tumor suppressing mechanism of ARID1A

最终导致癌变。因此,基因组不稳定性是癌变过程的早期阶段,而癌症则是基因组不稳定性延续的表现。SWI/SNF失活导致DNA损伤的敏感性,DNA损伤修复活性减弱,基因突变不断累积。在卵巢透明细胞癌中发现,*ARID1A*突变导致的基因组不稳定频繁存在<sup>[10]</sup>。微卫星不稳定性作为基因组不稳定性的一种形式,与DNA错配修复密切相关,*ARID1A*突变的胃癌细胞多伴发微卫星不稳定性。国外报道,胃癌MSI发生率在18%~39%,而在MSI胃癌患者中83%发生*ARID1A*基因突变<sup>[31]</sup>。但ARID1如何通过影响基因组稳定性来发挥抑癌活性的具体机制有待进一步研究。

此外,组蛋白修饰复合物和ATP染色质重塑复合物都可以调控染色质重塑,研究发现,Sin3抑制子家族成员HDAC1/2与ARID1A相互作用<sup>[44]</sup>。ARID1A是否协同组蛋白修饰对肿瘤发生进行表观调控仍需深入研究。

#### 4 ARID1A表达与临床指标的相关性

Katagiri等<sup>[48]</sup>在卵巢透明细胞癌症中发现,ARID1A低表达导致低生存率,同时对顺铂(platinum)更易产生抗性。*ARD1A*基因突变型在神经母细胞瘤中也伴随着低生存率<sup>[21]</sup>。Wang等<sup>[31]</sup>分析224对病理胃癌组织切片发现,ARID1A缺失与不良的生存显著相关,ARID1A低表达的五生存率显著下降,同时伴随肿瘤浸润、淋巴结转移和远端转移。对膀胱移行细胞癌病人生存分析发现,ARID1A

低表达与癌症复发、恶性肿瘤进展显著相关<sup>[29]</sup>。Lichner等<sup>[34]</sup>对ARID1A表达和临床病理关系分析发现,67%(53/79)的肾透明细胞癌中ARID1A呈低表达状态,ARID1A表达与肿瘤大小、分级和分期显著相关,肿瘤分级和分期低的病人ARID1A阳性率较高,ARID1A表达高的病人比表达低的生存时间更长,提示ARID1A是一个好的生存标志物。

#### 5 总结与展望

综上所述,ARID1A作为一种染色质重塑因子,在多种肿瘤中的表达降低,尤其是妇科癌症包括卵巢透明细胞癌和子宫内膜癌以及其他多种肿瘤。因此,*ARID1A*是一个新的、重要的抑癌基因。

编码区的突变是造成ARID1A低表达的主要原因,此外启动子甲基化和拷贝数目缺失也会导致ARID1A蛋白的低表达或缺失。在相关癌细胞系中恢复野生型*ARID1A*表达可以抑制增殖,而敲弱*ARID1A*则可以促进增殖和克隆形成能力。在作用机制上,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-AKT信号途径互作来发挥肿瘤抑制作用。在与临床指标的相关性方面,ARID1A与整体生存时间和复发时间有很大关系,这为寻求新的临床靶标、临床诊断和治疗提供理论指导。

然而,针对ARID1A的抑癌机理目前尚有多关键性的问题亟待解决,如:(1)病毒感染如EBV与

ARID1A低表达的关系, 胃癌中的表观遗传改变如 MSI与ARID1A的突变关系; (2) ARID1A突变热点问题; (3) ARID1A与其他癌基因或抑癌基因的协同突变; (4) ARID1A是否也可以调控激素信号来发挥肿瘤抑制作用; (5) ARID1A调控肿瘤细胞转移的分子机制等, 这些方面很大程度上仍待深入研究。

### 参考文献 (References)

- Guan B, Wang TL, Shih IeM. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res* 2011; 71(21): 6718-27.
- Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: Genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res* 2011; 21(3): 396-420.
- Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, *et al.* Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5): 625-32.
- Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(7): 481-92.
- Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene* 2009; 28(14): 1653-68.
- Nie Z, Xue Y, Yang D, Zhou S, Deroo BJ, Archer TK, *et al.* A specificity and targeting subunit of a human SWI/SNF family-related chromatin-remodeling complex. *Mol Cell Biol* 2000; 20(23): 8879-88.
- Abe H, Maeda D, Hino R, Otake Y, Isogai M, Ushiku AS, *et al.* ARID1A expression loss in gastric cancer: Pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2012; 461(4): 367-77.
- Zhang X, Zhang Y, Yang Y, Niu M, Sun S, Ji H, *et al.* Frequent low expression of chromatin remodeling gene ARID1A in breast cancer and its clinical significance. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(3): 288-93.
- Wang X, 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.
- Wu JN, Roberts CW. ARID1A mutations in cancer: Another epigenetic tumor suppressor? *Cancer Discov* 2013; 3(1): 35-43.
- Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, *et al.* Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224(3): 328-33.
- Mamo A, Cavallone L, Tuzmen S, Chabot C, Ferrario C, Hassan S, *et al.* An integrated genomic approach identifies ARID1A as a candidate tumor-suppressor gene in breast cancer. *Oncogene* 2012; 31(16): 2090-100.
- Guan B, Gao M, Wu CH, Wang TL, Shih IeM. Functional analysis of in-frame indel ARID1A mutations reveals new regulatory mechanisms of its tumor suppressor functions. *Neoplasia* 2012; 14(10): 986-93.
- Jones S, Wang TL, Shih IeM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, *et al.* Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330(6001): 228-31.
- Liang H, Cheung LW, Li J, Ju Z, Yu S, Stenke-Hale K, *et al.* Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. *Genome Res* 2012; 22(11): 2120-9.
- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, *et al.* ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363(16): 1532-43.
- Giulino-Roth L, Wang K, MacDonald TY, Mathew S, Tam Y, Cronin MT, *et al.* Targeted genomic sequencing of pediatric Burkitt lymphoma identifies recurrent alterations in antiapoptotic and chromatin-remodeling genes. *Blood* 2012; 120(26): 5181-4.
- Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, *et al.* Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44(7): 760-4.
- Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, *et al.* Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(6): 694-8.
- Huang J, Deng Q, Wang Q, Li KY, Dai JH, Li N, *et al.* Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(10): 1117-21.
- Sausen M, Leary RJ, Jones S, Wu J, Reynolds CP, Liu X, *et al.* Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet* 2013; 45(1): 12-7.
- Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E, *et al.* Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6): 1107-20.
- Shain AH, Giacomini CP, Matsukuma K, Karikari CA, Bashyam MD, Hidalgo M, *et al.* Convergent structural alterations define SWI/SNF/Sucrose NonFermentable (SWI/SNF) chromatin remodeler as a central tumor suppressive complex in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(5): E252-9.
- Le Gallo M, O'Hara AJ, Rudd ML, Urlick ME, Hansen NF, O'Neil NJ, *et al.* Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. *Nat Genet* 2012; 44(12): 1310-5.
- Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011; 469(7331): 539-42.
- Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, Gao S, *et al.* Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011; 43(9): 875-8.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487(7407): 330-7.
- Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, *et al.* Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491(7424): 399-405.
- Balbas-Martinez C, Rodriguez-Pinilla M, Casanova A, Dominguez O, Pisano DG, Gomez G, *et al.* ARID1A alterations are associated with FGFR3-wild type, poor-prognosis, urothelial bladder tumors. *PLoS One* 2013; 8(5): e62483.

- 30 Zhang J, Grubor V, Love CL, Banerjee A, Richards KL, Mieczkowski PA, *et al.* Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(4): 1398-403.
- 31 Wang K, Kan J, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet* 2011; 43(12): 1219-23.
- 32 Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, *et al.* Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012; 44(5): 570-4.
- 33 Zhang X, Sun Q, Shan M, Niu M, Liu T, Xia B, *et al.* Promoter hypermethylation of ARID1A gene is responsible for its low mRNA expression in many invasive breast cancers. *PLoS One* 2013; 8(1): e53931.
- 34 Lichner Z, Scorilas A, White NM, Girgis AH, Rotstein L, Wiegand KC, *et al.* The chromatin remodeling gene ARID1A is a new prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2013; 182(4): 1163-70.
- 35 Parsons DW, Li M, Zhang X, Jones S, Leary RJ, Lin JC, *et al.* The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 2011; 331(6016): 435-9.
- 36 Gao X, 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): 6656-61.
- 37 Wang DD, Chen YB, Pan K, Wang W, Chen SP, Chen JG, *et al.* Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7(7): e40364.
- 38 Luo B, Cheung HW, Subramanian A, Sharifnia T, Okamoto M, Yang X, *et al.* Highly parallel identification of essential genes in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(51): 20380-5.
- 39 Caramel J, Quignon F, Delattre O. RhoA-dependent regulation of cell migration by the tumor suppressor hSNF5/INI1. *Cancer Res* 2008; 68(15): 6154-61.
- 40 Lans H, Martejijn JA, Vermeulen W. ATP-dependent chromatin remodeling in the DNA-damage response. *Epigenetics Chromatin* 2012; 5: 4.
- 41 Wang X, Nagl NG, Wilsker D, van Scoy M, Pacchione S, Yaciuk P, *et al.* Two related ARID family proteins are alternative subunits of human SWI/SNF complexes. *Biochem J* 2004; 383(Pt 2): 319-25.
- 42 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): 9236-44.
- 43 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): 1289-93.
- 44 Nagl NG Jr, Wang X, 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): 752-63.
- 45 Zeng Y, Liu Z, Yang J, Liu Y, Huo L, Li Z, *et al.* ARID1A is a tumour suppressor and inhibits glioma cell proliferation via the PI3K pathway. *Head Neck Oncol* 2013; 5(1): 6.
- 46 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): 615-24.
- 47 Barker N, Hurlstone A, Musisi H, Miles A, Bienz M, Clevers H. The chromatin remodelling factor Brg-1 interacts with beta-catenin to promote target gene activation. *EMBO J* 2001; 20(17): 4935-43.
- 48 Katagiri A, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Nakayama N, *et al.* Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25(2): 282-8.