

# ARHGDIG基因在胃癌中的表达特征及预后与免疫浸润相关性研究

胡新宇\*, 卢业才#

安徽医科大学第四附属医院胃肠外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘要

目的: 在于探究ARHGDIG基因在胃癌里的表达特征、临床预后价值以及背后可能的分子调控机制, 为胃癌的精准诊疗带进新的候选分子靶点。方法: 借助TIMER 3.0、UALCAN数据库去分析ARHGDIG在泛癌以及胃癌组织中的差异表达, 与肿瘤分期、分级、淋巴结转移这些临床病理特征的相关性。使用GSCA数据库获取ARHGDIG基因甲基化水平与表达量的关联。通过Kaplan-Meier Plotter、GEPIA2数据库来进行生存分析, 评估它对胃癌患者总生存期的影响。借助TIMER 3.0分析ARHGDIG与胃癌免疫细胞浸润的关联, 并且通过STRING、Metascape数据库筛选相关蛋白质, 并开展GO和KEGG通路富集分析。结果: 发现ARHGDIG在胃癌组织里表达明显低于癌旁组织, 与胃癌的临床病理特征有紧密联系, 且ARHGDIG基因甲基化与表达量呈显著负相关。其高表达是胃癌患者预后不好的危险因素, 与患者总生存期缩短有明显关联。其次, ARHGDIG表达跟CD4<sup>+</sup>T细胞浸润正相关, 与CD8<sup>+</sup>T细胞、中性粒细胞浸润呈负相关。ARHGDIG的互作蛋白主要富集在Rho蛋白信号转导、Ras等肿瘤相关通路中。结论: ARHGDIG借助调控肿瘤免疫微环境以及相关信号通路来参与胃癌发生发展, 能够作为胃癌预后评估的潜在生物标志物以及靶向治疗候选靶点。

## 关键词

胃癌, ARHGDIG, 生物信息学, 免疫浸润, 预后, 分子机制

## Expression Characteristics of ARHGDIG Gene in Gastric Cancer and Its Correlation with Immune Infiltration and Prognosis

Xinyu Hu\*, Yecai Lu#

Department of Gastrointestinal Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression characteristics of ARHGDI $\gamma$  in gastric cancer, its clinical prognostic value, and the underlying potential molecular regulatory mechanisms, thereby providing new candidate molecular targets for the precision diagnosis and treatment of gastric cancer. **Methods:** Using the TIMER 3.0 and UALCAN databases, we analyzed the differential expression of ARHGDI $\gamma$  in pan-cancer and gastric cancer tissues, and its correlation with clinical-pathological features such as tumor staging, grading, and lymph node metastasis. The association between ARHGDI $\gamma$  gene methylation levels and expression was analyzed using the GSCA database. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier Plotter and the GEPIA2 database to evaluate its impact on the overall survival of gastric cancer patients. The association between ARHGDI $\gamma$  and immune cell infiltration in gastric cancer was analyzed using TIMER 3.0, and related proteins were screened through the STRING and Metascape databases, followed by GO and KEGG pathway enrichment analysis. **Results:** ARHGDI $\gamma$  expression in gastric cancer tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues and was closely associated with the clinical-pathological features of gastric cancer. Moreover, ARHGDI $\gamma$  gene methylation and expression were significantly negatively correlated. High expression of ARHGDI $\gamma$  was a risk factor for poor prognosis in gastric cancer patients and was significantly associated with shortened overall survival. Additionally, ARHGDI $\gamma$  expression was positively correlated with CD4 $^{+}$  T cell infiltration and negatively correlated with CD8 $^{+}$  T cell and neutrophil infiltration. The interacting proteins of ARHGDI $\gamma$  were primarily enriched in tumor-related pathways, such as Rho protein signaling and Ras. **Conclusion:** ARHGDI $\gamma$  may be involved in the development of gastric cancer by regulating the tumor immune microenvironment and related signaling pathways, and may be a potential biomarker and target for the prognosis evaluation and targeted therapy of gastric cancer.

## Keywords

Gastric Cancer, ARHGDI $\gamma$ , Bioinformatics, Immune Infiltration, Prognosis, Molecular Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胃癌在全球范围内是发病率位居第五的恶性肿瘤,也是癌症致死原因的第三位,给人类健康带来了巨大威胁[1],根据统计,2020年全球新增加的胃癌病人约有108.9万人,死亡人数大概在76.9万。中国在胃癌的发病率和致死人数方面均处于全球较高水平。虽然早期胃癌病人借助外科手术切除能够得到比较理想的治疗效果,但大多数病例在确诊时已经进入中晚期阶段,即便采用手术、化疗、靶向药物及免疫疗法等多种手段联合干预,其五年存活率仍低于30% [2]。考虑到这一点,进一步阐明胃癌发生和发展的关键分子基础,找到能够用来做预后判断和治疗干预的新型生物标记物,对推动胃癌精准医疗进步有着重要价值[3]。

Rho GTP酶作为一类调控细胞骨架重构、细胞迁移和信号传导的重要蛋白,它的过度活化跟多种癌症的侵袭转移行为联系很紧密[4] [5], ARHGDI $\gamma$  (RhoGDI $\gamma$ )是Rho GDP解离抑制因子家族成员,主要借助负调控Rho GTPase信号通路影响细胞骨架重构、迁移和侵袭[6] [7]。已有研究提到, ARHGDI $\gamma$ 在胰

腺癌等实体肿瘤里表达水平下降, 并且表现出与肿瘤进展相关的功能[8], 但它在胃癌里的表达情况、临床意义以及对免疫微环境的影响还不清楚, 本研究利用 TIMER 3.0、UALCAN、GSCA、Kaplan-Meier Plotter 和 GEPIA2 等多个公共数据库, 全面评估 ARHGDIG 在胃癌组织里的表达特点、预后关联性以及它跟免疫细胞浸润程度的关系, 并借助相关蛋白富集分析探索其可能加入的生物学过程, 为胃癌的分子分型和个体化治疗策略给出科学支持。

## 2. 材料与方法

### 2.1. ARHGDIG 基因表达分析和甲基化分析

通过 TIMER 3.0 数据库(<https://compbio.cn/timer3/>)分析 ARHGDIG 在泛癌及胃腺癌(STAD)中的差异表达。检索条件: ① 选择“Gene DE”模块; ② Gene symbol 输入“ARHGDIG”; ③ Cancer Type 选择“ALL”。以 $|\log_2FC| > 1$  且  $*P < 0.05$  为差异显著性标准。使用 UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/>)对 TCGA-STAD 数据集进行验证。检索条件: ① Gene symbol 输入“ARHGDIG”; ② Select Cancer 选择“STAD”; ③ 分析模块选择“Gene Expression”; ④ 基于 Sample types、Individual cancer stages、Tumor Grade 及 Nodal metastasis status 进行分层分析。采用 Wilcoxon 秩和检验, 以  $*P < 0.05$  为差异具有统计学意义。通过 GSCA 数据库获取 ARHGDIG 基因的甲基化  $\beta$  值及表达量  $\log_2(RSEM)$  数据。检索条件: ① 选择“Mutation”模块; ② Gene symbol 输入“ARHGDIG”, Select Cancer types 选择“STAD”; ③ 选择“Methylation and Expression”模块分析。采用皮尔逊相关性分析, 以错误发现率(FDR)校正检验结果,  $FDR < 0.05$  为差异有统计学意义, 并绘制关联趋势图。

### 2.2. 生存分析

采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库(<https://kmplot.com/analysis/>)评估 ARHGDIG 对胃癌患者总生存期(OS)的预后价值。检索条件: ① Gene symbol: “ARHGDIG”; ② Cancer type: “Gastric cancer”; ③ Survival type: “OS”。按 ARHGDIG 表达中位数分为高、低表达组, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验比较组间差异, 计算风险比(HR)及 95% 置信区间(95% CI)。使用 GEPIA2 数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)基于 TCGA-STAD 队列验证 ARHGDIG 预后价值。进入“Survival Analysis”模块: ① 在 Gene 栏输入“ARHGDIG”; ② Datasets Selection 选择“STAD”(Stomach Adenocarcinoma); ③ Group cutoff 选择“Median”。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验评估差异, 计算 HR 及 95% CI。以  $*P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 2.3. 免疫浸润分析

采用 TIMER 3.0 数据库评估 ARHGDIG 表达与胃癌免疫浸润的相关性。进入“Gene”分析模块: ① Gene symbol 输入“ARHGDIG”; ② Cancer type 选择“STAD”; ③ Immune infiltrates 选择 B cells、CD4<sup>+</sup> T cells、CD8<sup>+</sup> T cells、Neutrophils、Macrophages 和 Dendritic cells。基于去卷积算法估算免疫细胞丰度, 采用 Spearman 秩相关分析(校正肿瘤纯度)评估相关性, 计算偏相关系数及  $*P$  值。以  $*P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 2.4. 蛋白互作网络与富集分析

使用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)构建 ARHGDIG 蛋白互作网络。输入“ARHGDIG”(物种: Homo sapiens), 置信度设定为  $\geq 0.4$ , 选取互作蛋白。将所得数据集导入 Metascape 数据库(<http://metascape.org/>)进行 GO (BP, CC, MF)和 KEGG 通路富集分析。采用超几何检验及 Benjamini-Hochberg 校正, 以  $FDR < 0.05$  为显著性标准。

### 3. 结果

TIMER 3.0 数据库分析显示(图 1), ARHGDIG 在膀胱尿路上皮癌、乳腺浸润性癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、胃腺癌中表达水平显著低于相对应的癌旁组织( $P < 0.05$ ), 且在胆管癌、肾乳头状细胞癌、肝细胞癌、副神经节瘤、前列腺腺癌、子宫内膜癌等肿瘤中表达上调( $P < 0.05$ )。UALCAN 数据库分析显示(表 1, 图 2), ARHGDIG 在胃癌组织中表达具有显著差异( $P = 0.00494 < 0.05$ ), 且较癌旁组织明显降低。ARHGDIG 在肿瘤分期中 Stage (2, 3)表达低于正常组, 且差异有统计学意义。在肿瘤分级中 Grade (1, 2, 3)表达均低于正常组, 且差异有统计学意义。在肿瘤淋巴结转移中, N0、N1、N2 的表达低于正常组, 且差异有统计学意义。GSCA 数据库分析提示 ARHGDIG 基因甲基化水平与表达量呈显著负相关(图 3), 相关系数  $Cor. = -0.43$ , 经 FDR 校正后  $FDR = 7.4e-18$ , 差异具有极显著统计学意义; 且随甲基化水平升高, 基因表达量呈下降趋势。

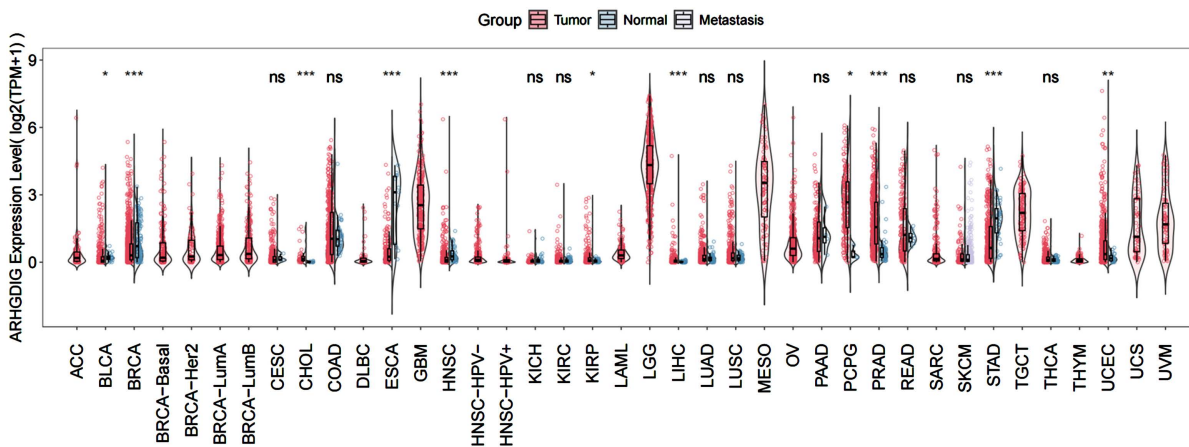
**Table 1.** Relationship between ARHGDIG expression and clinical characteristics  
**表 1.** ARHGDIG 的表达与临床特征之间的关系

Comparison	P value	Significance
<b>A. Normal vs. Primary Tumor</b>		
Normal vs. Primary	0.00494	**
<b>Tumor Stage (TNM)</b>		
Normal vs. Stage I	0.119	
Normal vs. Stage II	<0.001	***
Normal vs. Stage III	0.0201	*
Normal vs. Stage IV	0.48	
Stage I vs. Stage II	0.459	
Stage I vs. Stage III	0.858	
Stage I vs. Stage IV	0.592	
Stage II vs. Stage III	0.339	
Stage II vs. Stage IV	0.225	
Stage III vs. Stage IV	0.398	
<b>Tumor Grade</b>		
Normal vs. Grade 1	<0.001	***
Normal vs. Grade 2	0.046	*
Normal vs. Grade 3	<0.001	***
Grade 1 vs. Grade 2	0.0511	
Grade 1 vs. Grade 3	<0.001	***
Grade 2 vs. Grade 3	0.0928	
<b>Lymph Node Metastasis (N Stage)</b>		
Normal vs. N0	0.0026	**
Normal vs. N1	0.00314	**
Normal vs. N2	0.0359	*
Normal vs. N3	0.058	
N0 vs. N1	0.837	
N0 vs. N2	0.557	
N0 vs. N3	0.421	
N1 vs. N2	0.505	

续表

N1 vs. N3	0.376
N2 vs. N3	0.834

Note: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001; NOS = Not Otherwise Specified.



注: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001。

Figure 1. Expression of ARHGDI in different malignant tumors

图 1. ARHGDI 在不同恶性肿瘤中的表达情况

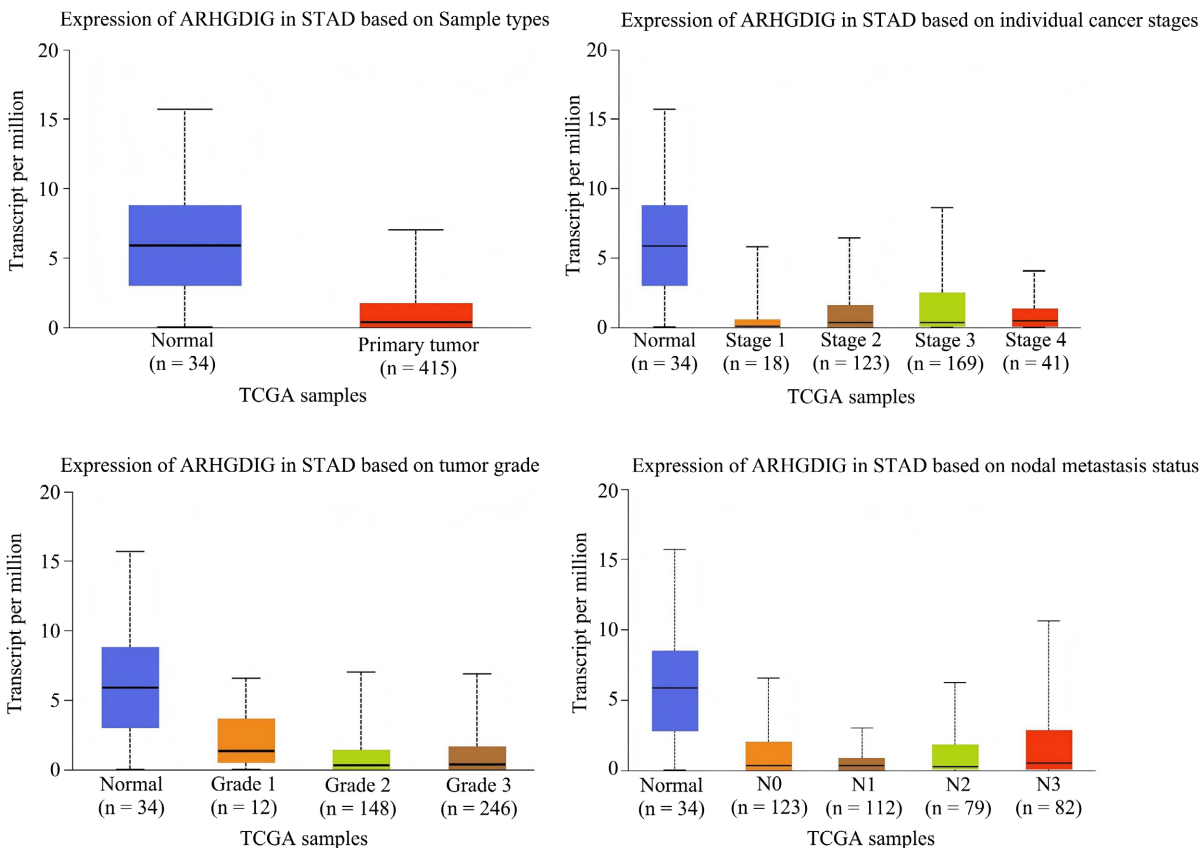
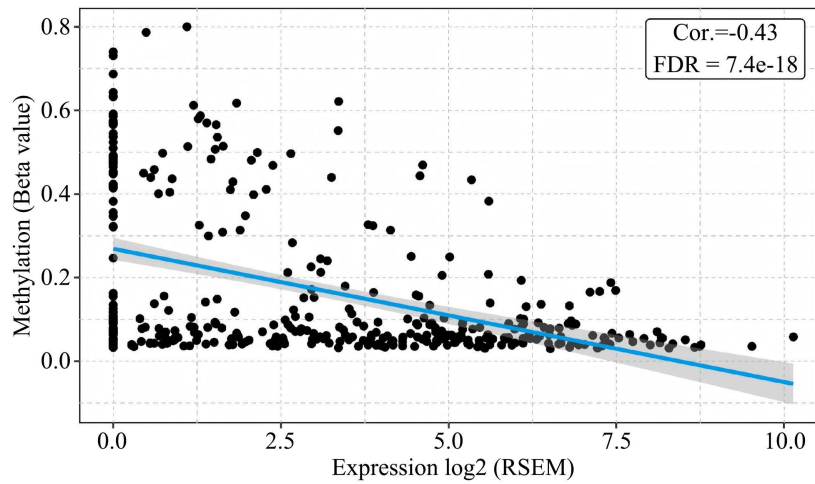


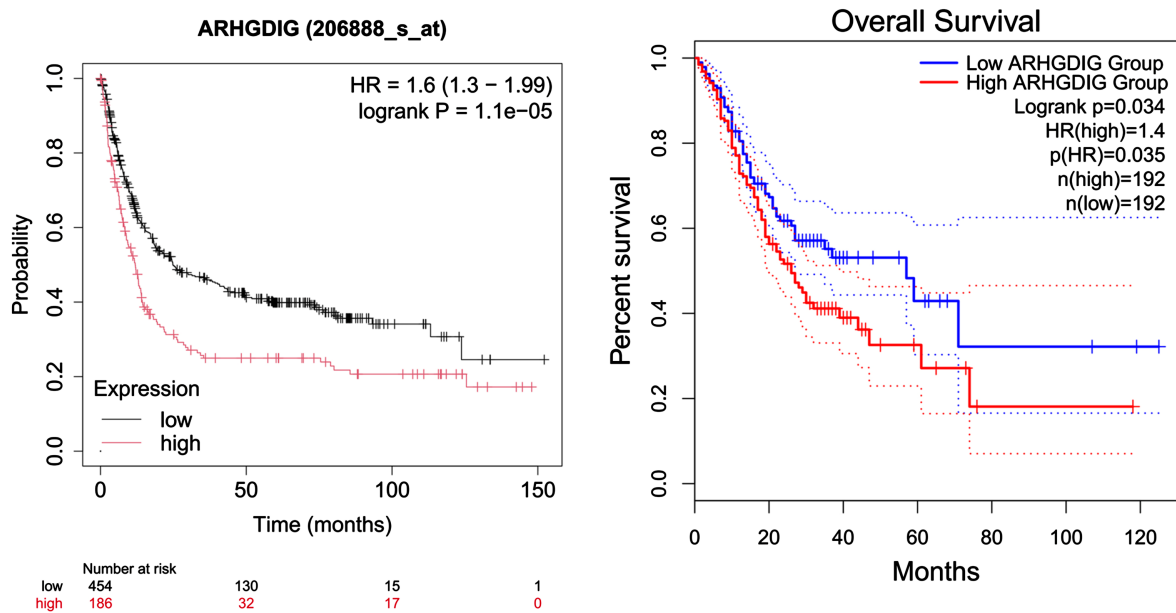
Figure 2. Differential expression of ARHGDI in gastric cancer sample types

图 2. ARHGDI 的差异表达胃癌样本类型



**Figure 3.** Correlation analysis chart between ARHGDIG gene methylation and expression levels  
**图 3.** ARHGDIG 基因甲基化与表达量相关性分析图

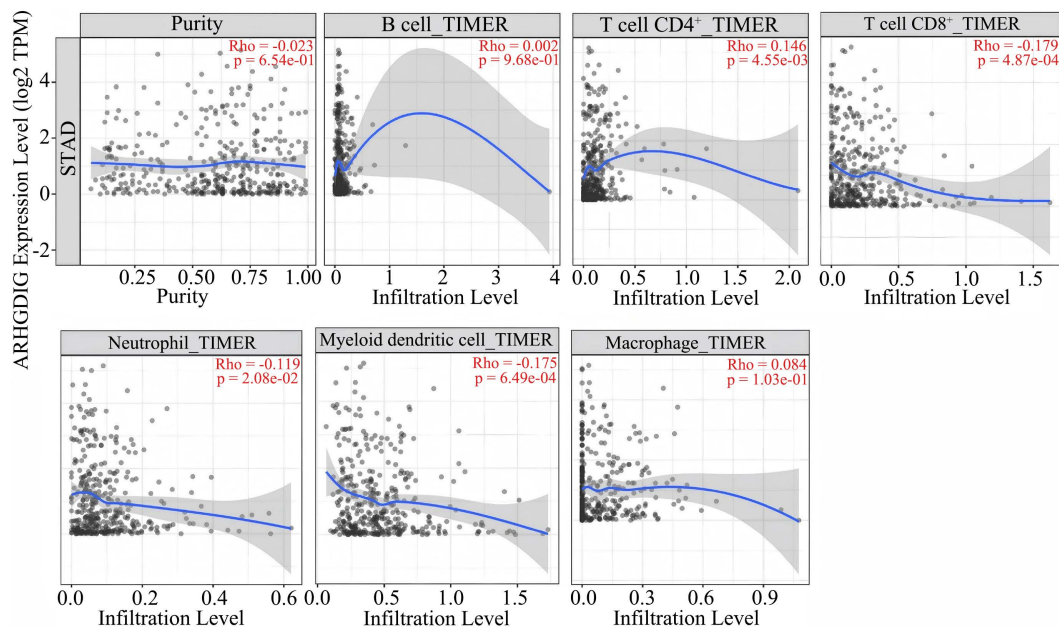
Kaplan-Meier Plotter 数据库分析显示(图 4), ARHGDIG 高表达组胃癌患者总生存期(OS)显著短于低表达组(n = 640, HR = 1.6, 95% CI: 1.3~1.99, log-rank P =  $1.1 \times 10^{-5}$ ), 提示 ARHGDIG 高表达与胃癌预后不良相关。GEPIA2 数据库基于 TCGA-STAD 队列进一步验证, ARHGDIG 高表达组患者 OS 同样显著降低(n = 384, HR = 1.4, 95% CI: 1.02~1.92, log-rank P = 0.034)。



**Figure 4.** Relationship between ARHGDIG levels and gastric cancer prognosis in the Kaplan-Meier Plotter database and the GEPIA2 database

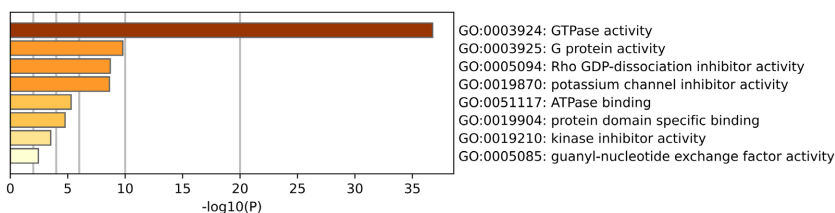
**图 4.** Kaplan-Meier Plotter 数据库与 GEPIA2 数据库中 ARHGDIG 水平与胃癌预后的关系

在免疫细胞浸润方面(图 5), ARHGDIG 表达与 B 细胞(Rho = 0.002, P = 0.968)及巨噬细胞(Rho = 0.084, P = 0.103)浸润水平无显著相关性; 与 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润呈显著正相关(Rho = 0.146, P = 0.005), 而与 CD8<sup>+</sup> T 细胞(Rho = -0.179, P =  $4.87 \times 10^{-4}$ )、中性粒细胞(Rho = -0.119, P = 0.021)及髓样树突状细胞(Rho = -0.175, P =  $6.49 \times 10^{-4}$ )浸润均呈显著负相关。

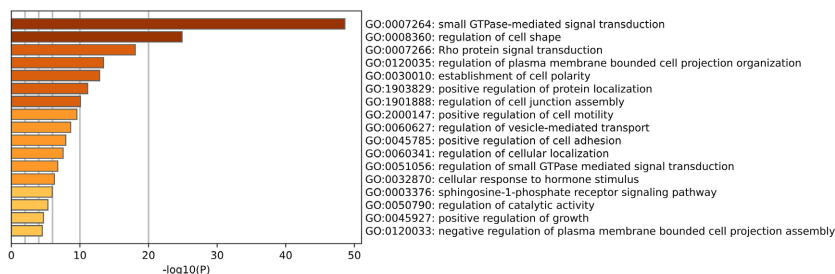


**Figure 5.** Relationship between ARHGDIG expression and immune cell infiltration level in gastric cancer tissues  
**图 5.** ARHGDIG 表达与胃癌组织免疫细胞浸润水平的关系

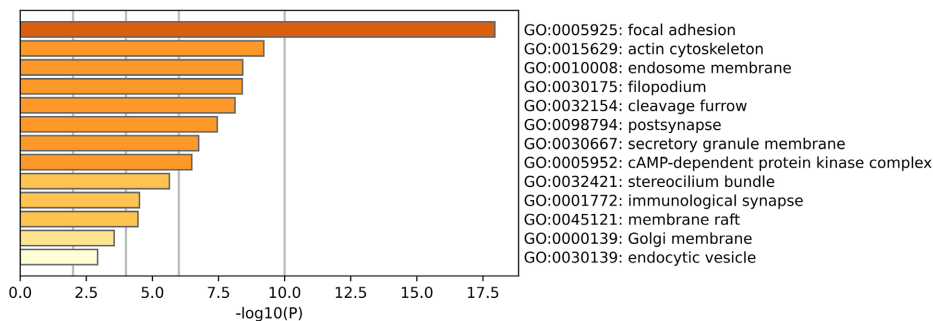
基于 STRING 数据库筛选获得 39 个 ARHGDIG 互作蛋白(包括 RHOA、CDC42、RHOB、RHOG、RAC1、RAC2、AKT1 等), 经 Metascape 数据库进行功能富集分析。GO 分子功能(MF)分析发现, 互作蛋白具有鸟苷酸交换因子活性、激酶抑制活性及 Rho GDP 解离抑制活性等(图 6)。生物学过程(BP)分析显示, 互作蛋白主要富集于 small GTPase 介导的信号转导、细胞形态调控、Rho 蛋白信号转导及细胞极性建立等过程(图 7)。细胞组分(CC)分析表明, 这些蛋白主要定位于内吞囊泡、高尔基体膜、膜筏及免疫突触等结构(图 8)。KEGG 通路分析显示, ARHGDIG 相关蛋白显著富集于 Ras 信号通路、癌症中蛋白多糖、神经营养因子信号通路及 MicroRNAs 在癌症中的作用等通路(图 9)。



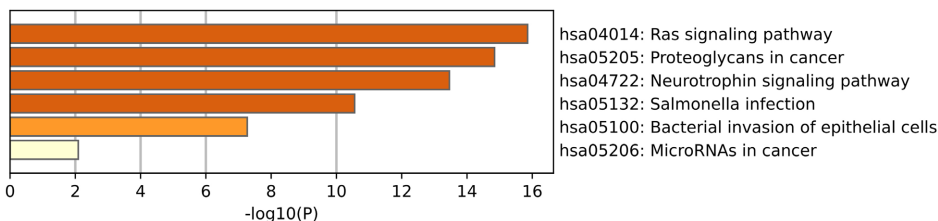
**Figure 6.** GO MF enriched pathways of ARHGDIG  
**图 6.** ARHGDIG 的 GO MF 富集通路



**Figure 7.** GO BP enriched pathways of ARHGDIG  
**图 7.** ARHGDIG 的 GO BP 富集通路



**Figure 8.** GO CC-enriched pathways of ARHGDIG  
**图 8.** ARHGDIG 的 GO CC 富集通路



**Figure 9.** KEGG-enriched pathways of ARHGDIG  
**图 9.** ARHGDIG 的 KEGG 富集通路

#### 4. 讨论

在全球范围内, 胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 它的致病过程牵涉到多种因素且胃癌患者生存率普遍不高[9], 找出能够用来诊断和预测胃癌疾病结局的分子指标, 并阐述这些分子在肿瘤微环境里的功能, 已成为提升胃癌精准医疗水平的关键课题[10]。ARHGDIG 属于 Rho GTP 酶解离抑制因子家族, 能够调节 Rho 家族蛋白的功能, 影响细胞增殖、运动还有免疫环境等生命活动[11]。已有证据表明, 该基因在多种癌症中表达异常并与疾病恶化相关[7], 然而其在胃癌中的表达状况、预后意义及对免疫的调节机制仍不清晰。本研究整合多个数据库资源, 全面考察 ARHGDIG 在胃癌样本中的表达特点、临床关联、甲基化及其潜在分子调控网络, 为深入理解胃癌发生发展的生物学基础给出数据支持。

研究结果显示, 胃癌样本中 ARHGDIG 的表达量明显下降, 而且其表达强度跟多项临床病理指标紧密相连, 在肿瘤分期为 2~3 级、病理分级处于 1~3 期以及淋巴结转移程度为 N0~N2 的样本中, ARHGDIG 的表达均低于正常对照组织; 且 ARHGDIG 基因甲基化与表达量呈显著负相关, 意味着该基因表达减弱可能助推胃癌向恶性阶段演进。ARHGDIG 表达缺失或许削弱了对 Rho 家族 GTP 酶的抑制作用, 这样能够加速胃癌细胞的增生、侵袭及扩散能力[12]。跨癌种分析揭示 ARHGDIG 的表达呈现明显的组织类型差异, 例如在胆管癌和肝细胞癌中表达升高, 而在胃癌、食管癌等消化系统肿瘤中表达降低, 这种差异可能源于不同肿瘤的发病机理、局部微环境及信号转导途径的异质性, 也反映出 ARHGDIG 在肿瘤调控中具有组织特异性。

根据生存分析数据, 胃癌患者若其 ARHGDIG 表达水平较高, 其总体生存时间往往明显缩短。Kaplan-Meier Plotter 和 GEPIA2 两大数据库均显示, ARHGDIG 是影响胃癌预后的独立负面因素。尽管该基因在胃癌样本中表达量普遍偏低, 但其作用可能不受表达量限制, 或许存在功能与表达水平脱节的情况, 或胃癌中其调控途径具有特殊性。例如借助表观遗传调控[13]、蛋白质相互作用等机制发挥作用, 这些假设有待进一步实验探索。ARHGDIG 能否作为可靠的胃癌预后指标, 仍需扩大临床样本规模并结合细胞实验深入确认, 从而为将其纳入预后评价系统提供支持。

胃癌进展过程中, 免疫微环境的变化扮演着关键角色, 免疫细胞浸润状态和病人预后以及免疫疗法反应紧密相连。研究发现, ARHGDI $G$  的表达水平和胃癌组织里多种免疫细胞浸润存在特定关联, 其表达上升时,  $CD4^+$ T 细胞浸润明显增加, 而  $CD8^+$ T 细胞、中性粒细胞以及髓样树突状细胞浸润则显著减少, B 细胞和巨噬细胞浸润没有明显改变, 作为肿瘤微环境里的核心效应细胞,  $CD8^+$ T 细胞数量减少意味着 ARHGDI $G$  可能削弱身体对胃癌细胞的免疫清除能力[14], 中性粒细胞与树突状细胞浸润下降, 可能影响抗原呈递过程和炎症调节机制[15], 从而帮助肿瘤免疫逃逸[16],  $CD4^+$ T 细胞增多或许和辅助性 T 细胞功能异常有关[17], 其具体亚型和作用还需要进一步研究, 这些结果说明, ARHGDI $G$  可能借助影响免疫细胞浸润方式, 重塑胃癌免疫微环境, 为寻找新的免疫治疗靶点带来线索。

为深入探讨 ARHGDI $G$  在胃癌里的分子作用机制, 本研究构建了 ARHGDI $G$  的蛋白相互作用网络并进行了功能富集分析, 结果显示, ARHGDI $G$  主要和 RHOA、CDC42、RAC1 等 Rho 家族 GTP 酶以及 AKT1 等信号分子发生相互作用, 这些分子在细胞信号传导与肿瘤发展过程中具有重要调控作用, GO 分析显示, ARHGDI $G$  相关蛋白主要参与小 GTP 酶信号转导[18]、细胞形态调节以及 Rho 蛋白信号通路等生命活动[19], 并分布在内吞囊泡与高尔基体膜等亚细胞区域, 具有鸟嘌呤核苷酸交换因子活性与 Rho GDP 解离抑制功能, 符合其生物学特性[20], KEGG 通路的富集分析进一步表明, 这些互作蛋白明显集中在 Ras 信号通路、癌症中蛋白聚糖作用以及 MicroRNA 在肿瘤中的调控等与胃癌紧密相关的通路[21], 这些通路涉及细胞增殖、侵袭、凋亡及免疫调节等多个方面, 提示 ARHGDI $G$  可能通过调控上述信号网络参与胃癌的发生与发展。

当前研究仍存在若干不足之处。一方面, 分析过程主要依赖公共数据库的生物信息学方法, 缺少大规模临床样本和体外实验的支持, ARHGDI $G$  在胃癌中的具体作用机制尚不清晰; 另一方面, 未系统评估 ARHGDI $G$  表达与胃癌免疫治疗反应之间的关系, 其在免疫治疗中的潜在应用价值有待进一步确认; 此外, ARHGDI $G$  可能受到表观遗传调控或蛋白修饰等因素影响, 本研究尚未涉及这些层面的探讨。未来可结合细胞实验与临床队列数据, 为 ARHGDI $G$  在胃癌诊断、预后判断及免疫治疗中的应用提供更多实验支撑。

## 5. 结论

综上所述, 通过整合多个生物信息学数据库的信息, 本研究发现 ARHGDI $G$  在胃癌组织中的表达显著降低, 其表达量与患者临床病理指标存在明显关联, 其基因甲基化与表达量呈显著负相关, 可作为预后不良的独立预测因子; ARHGDI $G$  的表达模式与肿瘤免疫细胞浸润特征密切相关, 可能影响肿瘤免疫微环境的形成; 通过构建相关蛋白和富集分析发现, 其通过与 Rho 家族 GTP 酶及 AKT1 等重要蛋白相互作用, 参与 Ras 等信号通路的调控, 从而在胃癌进展中发挥作用。本研究为理解 ARHGDI $G$  在胃癌中的功能提供了数据支持, 也为胃癌预后评估及靶向治疗策略的开发提供了新的研究方向。

## 参考文献

- [1] Matsuoka, T. and Yashiro, M. (2018) Biomarkers of Gastric Cancer: Current Topics and Future Perspective. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2818-2832. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>
- [2] Chia, N.Y. and Tan, P. (2016) Molecular Classification of Gastric Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 763-769. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw040>
- [3] Hu, Z., Yang, D., Tang, Y., Zhang, X., Wei, Z., Fu, H., et al. (2019) Five-Long Non-Coding RNA Risk Score System for the Effective Prediction of Gastric Cancer Patient Survival. *Oncology Letters*, **17**, 4474-4486. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10124>
- [4] Vega, F.M. and Ridley, A.J. (2008) Rho GTPases in Cancer Cell Biology. *FEBS Letters*, **582**, 2093-2101. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.039>

- [5] Zubor, P., Dankova, Z., Kolkova, Z., Holubekova, V., Brany, D., Mersakova, S., *et al.* (2020) Rho GTPases in Gynecologic Cancers: In-Depth Analysis toward the Paradigm Change from Reactive to Predictive, Preventive, and Personalized Medical Approach Benefiting the Patient and Healthcare. *Cancers*, **12**, Article 1292. <https://doi.org/10.3390/cancers12051292>
- [6] Adra, C.N., Iyengar, A.R., Syed, F.A., Kanaan, I.N., Abe, K., Rilo, H.L.R., *et al.* (1998) Human ARHGDI3, a GDP-Dissociation Inhibitor for Rho Proteins: Genomic Structure, Sequence, Expression Analysis, and Mapping to Chromosome 16p13.3. *Genomics*, **53**, 104-109. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5482>
- [7] Zalcman, G., Closson, V., Camonis, J., Honoré, N., Rousseau-Merck, M., Tavitian, A., *et al.* (1996) RhoGDI-3 Is a New GDP Dissociation Inhibitor (GDI). Identification of a Non-Cytosolic GDI Protein Interacting with the Small GTP-Binding Proteins RhoB and RhoG. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 30366-30374. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.48.30366>
- [8] de León-Bautista, M.P., Cardenas-Aguayo, M.d.C., Casique-Aguirre, D., Almaraz-Salinas, M., Parraguirre-Martinez, S., Olivo-Diaz, A., *et al.* (2016) Immunological and Functional Characterization of RhoGDI3 and Its Molecular Targets RhoG and RhoB in Human Pancreatic Cancerous and Normal Cells. *PLOS ONE*, **11**, e0166370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166370>
- [9] Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R. and Sitarz, R. (2020) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- [10] 徐向上, 曹志新. 精准医学在胃癌中的研究进展[J]. 腹部外科, 2021, 34(1): 4-9.
- [11] Morin, A., Cordelières, F.P., Cherfils, J. and Olofsson, B. (2010) RhoGDI3 and RhoG: Vesicular Trafficking and Interactions with the Sec3 Exocyst Subunit. *Small GTPases*, **1**, 142-156. <https://doi.org/10.4161/sgtp.1.3.15112>
- [12] Mosaddeghzadeh, N. and Ahmadian, M.R. (2021) The RHO Family GTPases: Mechanisms of Regulation and Signaling. *Cells*, **10**, Article 1831. <https://doi.org/10.3390/cells10071831>
- [13] Manna, S., Mishra, J., Baral, T., Kirtana, R., Nandi, P., Roy, A., *et al.* (2023) Epigenetic Signaling and Crosstalk in Regulation of Gene Expression and Disease Progression. *Epigenomics*, **15**, 723-740. <https://doi.org/10.2217/epi-2023-0235>
- [14] Philip, M. and Schietinger, A. (2021) CD8<sup>+</sup> T Cell Differentiation and Dysfunction in Cancer. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 209-223. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3>
- [15] Filep, J.G. and Ariel, A. (2020) Neutrophil Heterogeneity and Fate in Inflamed Tissues: Implications for the Resolution of Inflammation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **319**, C510-C532. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00181.2020>
- [16] Li, Y., Halladay, T. and Yang, L. (2024) Immune Evasion in Cell-Based Immunotherapy: Unraveling Challenges and Novel Strategies. *Journal of Biomedical Science*, **31**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-00998-8>
- [17] Miggelbrink, A.M., Jackson, J.D., Lorrey, S.J., Srinivasan, E.S., Waibl-Polania, J., Wilkinson, D.S., *et al.* (2021) CD4 T-Cell Exhaustion: Does It Exist and What Are Its Roles in Cancer? *Clinical Cancer Research*, **27**, 5742-5752. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0206>
- [18] Yin, G., Huang, J., Petela, J., Jiang, H., Zhang, Y., Gong, S., *et al.* (2023) Targeting Small GTPases: Emerging Grasps on Previously Untamable Targets, Pioneered by Kras. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01441-4>
- [19] Zhao, Z. and Manser, E. (2005) PAK and Other Rho-Associated Kinases—Effectors with Surprisingly Diverse Mechanisms of Regulation. *Biochemical Journal*, **386**, 201-214. <https://doi.org/10.1042/bj20041638>
- [20] Filić, V., Mijanović, L., Putar, D., Talajić, A., Četković, H. and Weber, I. (2021) Regulation of the Actin Cytoskeleton via Rho GTPase Signalling in Dictyostelium and Mammalian Cells: A Parallel Slalom. *Cells*, **10**, Article 1592. <https://doi.org/10.3390/cells10071592>
- [21] Ghafouri-Fard, S., Vafaei, R., Shoorei, H. and Taheri, M. (2020) MicroRNAs in Gastric Cancer: Biomarkers and Therapeutic Targets. *Gene*, **757**, Article ID: 144937. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144937>