

PROTEIN RAS-LIKE PROTEINS FROM RAT BRAIN SEBAGAI TARGET PENGHAMBATAN PERKEMBANGAN SEL KANKER

NI MADE WIASTY SUKANTY^{1)*}, I PUTU BAYU AGUS SAPUTRA²⁾, FARIDA ARIANI³⁾,
LINA YUNITA⁴⁾, NOVIANTI TYSMALA DEWI⁵⁾

^{1,3,4,5)} Fakultas Kesehatan Universitas Bumigora,

²⁾ Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar Mataram

kanty@universitasbumigora.ac.id (corresponding)

ABSTRAK

Protein mirip ras dari otak tikus (Rab) merupakan salah satu protein yang penting dalam proses transpor intraseluler. Rab berperan dalam mengantarkan vesikel dari membran donor ke membran akseptor. Vesikel mengandung berbagai molekul yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sel. Molekul-molekul ini umumnya terlibat dalam beberapa jalur persinyalan. Dalam menjalankan fungsinya, Rab perlu diaktifkan terlebih dahulu. Proses aktivasi Rab melibatkan berbagai protein. Dengan demikian, kontrol aktivasi dan deaktivasi Rab sangat penting untuk mengatur pergerakan molekul yang ditransfer. Pada penyakit kanker, terjadi aktivasi dan deaktivasi Rab yang tidak terkontrol. Keterlibatan Rab dalam berbagai jalur persinyalan dengan menyediakan molekul yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan menjadi dasar untuk meningkatkan kecepatan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Meski Rab bukan faktor utama penyebab kanker, namun Rab dapat membantu perkembangan kanker. Jadi, Rab dapat menjadi salah satu kunci untuk mengendalikan transfer molekul yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Ada beberapa metode terkait aktivasi Rab untuk transportasi molekuler. Penghambatan aktivasi Rab oleh inhibitor Rab dan penghambatan protein pengaktif Rab dan penggunaan miRNA dapat mencegah transpor molekul. Dengan demikian, pengendalian aktivasi Rab dapat menjadi alternatif untuk menekan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.

Kata kunci: *Ras-like proteins from rat brain (Rab), MicroRNAs, transport biologis, transduksi sinyal, neoplasma*

ABSTRACT

Ras-like proteins from rat brain (Rab) is one of the crucial proteins in the process of intracellular transport. Rab plays a role in delivering vesicles from the donor membrane to the acceptor membrane. Vesicles contain various molecules that are important in cell growth and development. These molecules are generally involved in some signaling pathways. In carrying out its functions, Rab needs to be activated first. The activation process of Rab involves various proteins. Thus, Rab activation and deactivation control are critical to regulating the movement of the transferred molecules. In cancer, there is an uncontrolled activation and deactivation of Rab. Rab's involvement in various signaling pathways by providing molecules needed for growth and development is a basis for increasing the speed of growth and development of cancer cells. Although Rab is not the main factor causing cancer, it can help the development of cancer. So, it can be one of the keys to controlling the transfer of molecules involved in the growth and development of cancer cells. There are several methods related to the activation of Rab for molecular transport. Rab activation inhibition by Rab inhibitors and inhibitors of Rab activating proteins and the use of miRNAs can prevent molecule transport. Thus, control of Rab activation can be an alternative to suppress the growth and development of cancer cells.

Keywords: *Ras-like proteins from rat brain (Rab), MicroRNAs, biological transport, signal transduction, neoplasms*

PENDAHULUAN

Transport intraselular merupakan suatu proses yang penting dalam homeostasis dan perkembangan sel. Proses ini melibatkan transport membran yang berasal dari organel dan membran dalam sel untuk membawa protein dan molekul lain dari satu organel ke organel lain dan juga untuk di bawa ke luar sel untuk keperluan sel lainnya (Yang et al., 2016).

Poses transport membran memerlukan suatu protein pembawa, yaitu protein Rab. Rab disebut sebagai regulator utama transport intrasel karena menjadi protein utama pembawa vesikel yang mengandung protein dan molekul lainnya yang diperlukan oleh organel maupun sel lain (Bhuin & Kumar, 2014). Rab juga berperan dalam proses transduksi sinyal intraselular melalui berbagai jalur persinyalan seperti mTOR, Hepatocyte Growth Factor, TGF- β , Integrin, EGFR, ERK, AKT, dan Wnt. Peranan ini sejalan dengan peran utamanya dalam transport intraselular sehingga menjadikan Rab sebagai protein yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sel (Qin et al., 2017).

Perkembangan sel yang abnormal dijumpai pada penyakit kanker akibat mutasi dan perubahan di dalam sel. Kanker ditandai dengan proliferasi yang tinggi, invasi, dan keterbatasan sel untuk tetap berada pada keadaan normal. Perkembangan sel kanker sangat dipengaruhi oleh komunikasi antar sel dan interaksi antar protein (Krishnan et al., 2020). Proses ini erat kaitannya dengan proses persinyalan yang melibatkan berbagai protein intraselular yang transportnya dilakukan oleh protein Rab. Pada kanker, Rab dapat menjadi faktor yang dapat memperburuk kondisi (Guadagno & Progida, 2019).

Rumusan masalah

Seperti pada sel normal, Rab pada sel kanker dapat menghantarkan vesikel untuk kebutuhan pertumbuhan sel. Hal ini dapat menyebabkan sel kanker berkembang dengan cepat. Selain itu, peran Rab sebagai mediator dalam berbagai proses persinyalan juga meningkatkan invasi sel kanker. Namun hal ini tidak terjadi pada semua jenis kanker. Pada beberapa kanker ditemukan bahwa Rab dapat menjadi penekan tumor (Guadagno & Progida, 2019).

Peran Rab yang berbeda-beda pada jenis kanker yang berbeda dapat menjadi peluang untuk pengembangan terapi kanker dengan menjadikan Rab sebagai target terapi, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengetahui peran dari setiap jenis Rab di setiap jenis kanker.

Tujuan penelitian

Artikel ini bertujuan untuk mengetahui peran Rab, mekanisme kerja Rab, peran Rab dalam perkembangan sel kanker, dan potensi Rab sebagai target terapi.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi literatur untuk mencari mekanisme penghambatan Rab dalam rangka menekan perkembangan sel kanker. Literatur yang dirujuk diperoleh dari Google Scholar dengan memanfaatkan kata kunci Rab dan cancer. Beberapa artikel terkait dengan mekanisme kerja Rab, perkembangan sel kanker, dan mekanisme penghambatan perkembangan sel kanker digunakan sebagai rujukan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

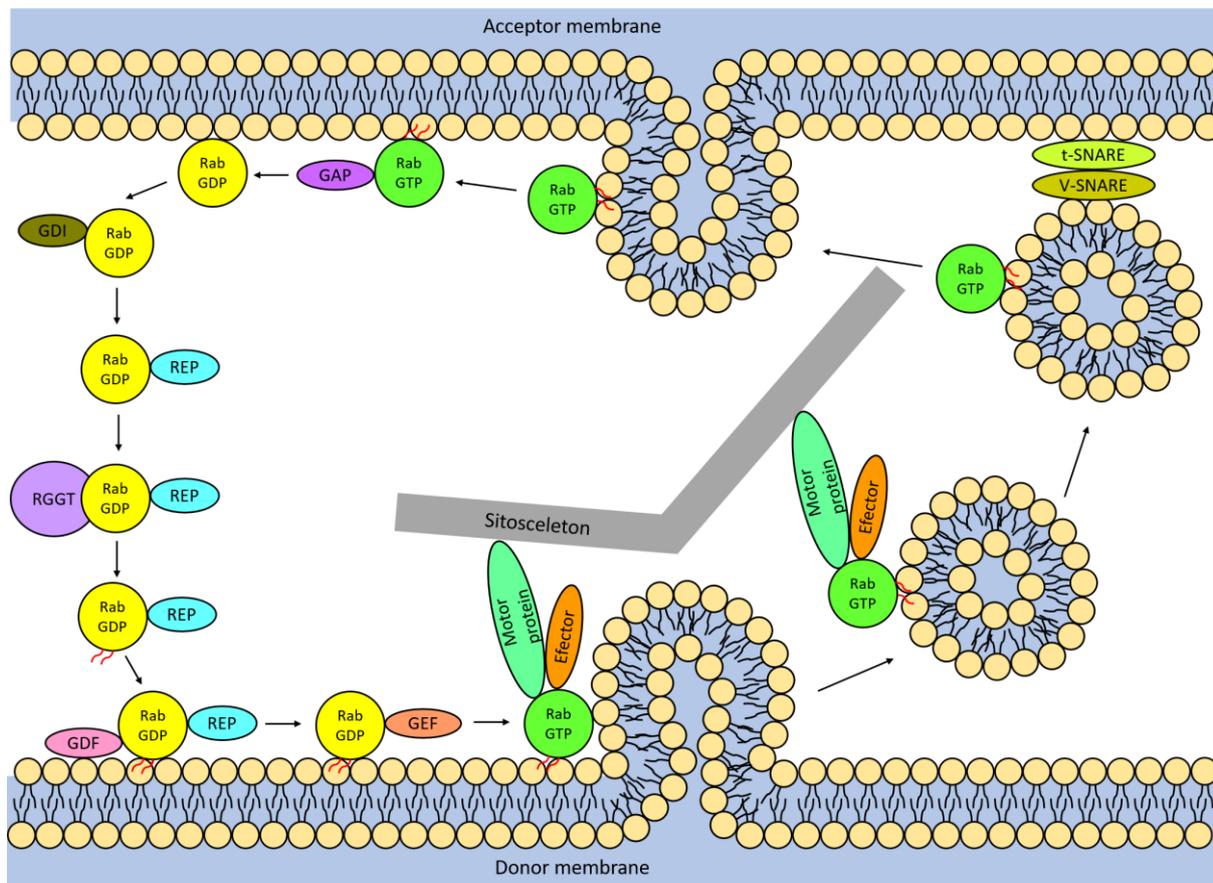
Struktur dan mekanisme kerja protein Rab

Protein *Ras-like proteins from rat brain* (Rab) merupakan protein dari *family* Ras yang berperan sebagai protein utama dalam proses transport intraselular, seperti pembentukan ikatan membran pada organel dan pengorganisasian membran; pembentukan vesikel, transport vesikel intraselular, dan fusi vesikel (Qin et al., 2017; Yang et al., 2016). Pada manusia telah ditemukan 70 jenis Rab yang semuanya memiliki fungsi yang bekerja pada jalur persinyalan atau pada sel tertentu (Guadagno & Progida, 2019). Hampir semua jenis Rab tersusun atas dua hidrokarbon bercabang dengan sekitar 20 atom C. Selain itu, Rab memiliki masing-masing tiga situs pengikatan phosphate/magnesium (PM) dan guanin (G) (Kjos et al., 2018; Langemeyer et al., 2018).

Rab terletak di dalam sel, yaitu di sitosol dalam keadaan inaktif bersama dengan *GDP dissociation inhibitor* (GDI). Untuk membentuk kompleks yang stabil di membran sel, Rab berikatan dengan protein *rab effector protein* (REP) (Kjos et al., 2018). Kompleks Rab-REP ini merupakan substrat untuk *Rab geranylgeranyl transferase* (RGGT). RGGT dapat menambahkan gugus geranylgeranyl ke sistein yang ada di ujung karboksil Rab. Geranyl bersifat hidrofobik sehingga memungkinkan Rab untuk berasosiasi dengan membran fosfolipid. Akibatnya, Rab yang telah mengalami prenilasi dapat berikatan dengan membran donor. Di membran, disosiasi Rab dengan REP terjadi karena aktivitas protein *GDI displacement factors* (GDFs) (Langemeyer et al., 2018).

Pada proses penghantaran materi dari membran donor ke membran target, Rab dibantu oleh protein *guanine nucleotide exchange factors* (GEFs) (Kulakowski et al., 2018). *Guanosine triphosphate* (GTP) yang diikat oleh GEFs memediasi interaksi antar *phosphate/ magnesium binding motif* pada Rab, sehingga dua situs pengaktifan Rab berada dalam keadaan stabil dan Rab menjadi aktif (Langemeyer et al., 2018). Rab kemudian berikatan dengan motor protein dan vesicle tether protein, yaitu protein yang berperan dalam proses pendekatan antar dua membran yang

akan berfusi (Kjos et al., 2018). Ketika GTP pada Rab dihidrolisis menjadi GDP dan menghasilkan Pi, terjadi destabilisasi sehingga Rab menjadi inaktif. Regulasi *on/off* Rab atau lamanya Rab berada dalam bentuk aktifnya memengaruhi fungsi Rab, sehingga bentuk aktif Rab dapat dikatakan sebagai *timer* dalam aktivitas Rab (Langemeyer et al., 2018).



Gambar 1. Mekanisme kerja protein Rab.

Rab membawa vesikel ke membran target melalui sitoskeleton. Ketika sampai di membran target, efektor Rab yang berperan sebagai *tethering factor* memosisikan vesikel untuk mendekati dengan membran target. Fusi membran terjadi melalui bantuan protein *soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor* (SNARE). v-SNARE yang ada pada vesikel berikatan dengan t-SNARE yang ada pada membran target sehingga posisi vesikel semakin mendekati membran target dan menyebabkan vesikel berfusi dengan membran target (Pfeffer, 2018).

Deaktivasi Rab terjadi di membran ketika GTP dihidrolisis oleh protein *GTPase-activating protein* (GAP). Saat GTP dihidrolisis, Rab kembali menjadi inaktif dan dilepaskan dari membran ke sitosol oleh protein *GDP-dissociation inhibitor* (GDI). GDI berperan dalam membawa Rab yang inaktif dari target membran ke sitosol untuk digunakan kembali pada proses transport intrasel selanjutnya (Kjos et al., 2018).

Peran protein Rab pada sel kanker

Rab dikenal sebagai protein regulator pada proses transport intraselular. Perannya ini sangat diperlukan dalam berbagai jalur persinyalan yang berkaitan dengan pertumbuhan sel, kematian sel, dan apoptosis. Berbagai proses tersebut sangat berkaitan erat dengan penyakit kanker yang selnya dapat mengalami invasi dan pertumbuhan yang sangat cepat. Meskipun hingga saat ini belum ditemukan adanya mutasi gen Rab pada kanker, Rab memegang peranan yang penting dalam proses invasi dan proliferasi sel kanker (Pylypenko et al., 2018). Beberapa jalur persinyalan pada penyakit kanker yang melibatkan Rab antara lain:

1. Jalur *Mamalian Target of Rapamycin Complex*

Mamalian target of rapamycin complex (mTOR) merupakan protein kinase yang berperan sebagai regulator dalam persinyalan yang berkaitan dengan kecukupan nutrisi sel. Aktivitasnya dipengaruhi oleh adanya mitogen, asam amino, dan ATP. mTORC1 banyak ditemukan pada tumor dan Rab1 banyak dijumpai di retikulum endoplasma dan aparatus golgi sebagai faktor utama pengaktivasi mTORC1. Ekspresi berlebih Rab1 ditemukan pada kasus *colorectal cancer* (CRC) dan *hepatocellular carcinoma* (HCC). Rab1 menyebabkan

- hiperaktivasi mTORC1 melalui perantara protein Rheb untuk memantau ketersediaan asam amino yang menstimulasi pengikatan GTP oleh Rab1 (Khan et al., 2016; Porther & Barbieri, 2015).
2. Jalur *Hepatocyte Growth Factor*
Hepatocyte Growth Factor (HGF) merupakan suatu faktor pertumbuhan. Transport HGF membutuhkan Rab5. Proses ini memengaruhi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang berperan dalam tumorigenesis, migrasi sel, dan invasi. Paparan hormon pertumbuhan pada sel secara alami dapat menyebabkan mutan dan menginduksi aktivitas endositosis yang berujung pada metastasis (Katarzyna et al., 2017).
 3. Jalur *Transforming Growth Factor-β*
Transforming Growth Factor-β (TGF-β) adalah protein yang berperan dalam *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan tumorigenesis. Sinyal TGF-β diterima oleh sel melalui reseptor TGF-βR yang bergantung pada aktivitas Rab (Katarzyna et al., 2017). Protein yang berperan pada persinyalan oleh TGF-β adalah *Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein 1* (VASP1). Protein ini membentuk kompleks dengan TGF-βRII dan Rab11 di *hepatic stellate cells* (HSCs) sehingga menyebabkan Rab11 terlokalisasi di membran plasma. Rab11 bersama dengan clathrin mempertahankan intensitas TGF-β, akibatnya HSCs peka terhadap adanya TGF-β sebagai ligan untuk TGF-βR dan pada akhirnya menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Khan et al., 2016).
 4. Jalur Integrin
Integrin adalah reseptor yang berperan dalam interaksi antar sel dan proses pada *extracellular matrix* (ECM) seperti adhesi, migrasi sel, progresi kanker, dan transduksi sinyal. Domain sitoplasmik integrin berhubungan langsung dengan berbagai protein yang ada di dalam sel, termasuk Rab. Rab5 ditemukan dalam jumlah yang tinggi pada sel kanker yang mengalami proliferasi. Hal ini terjadi karena Rab5 mencegah jalur persinyalan yang melibatkan caspase-8 seperti apoptosis, sehingga sel kanker dapat berproliferasi dengan cepat. Protein lainnya, Rab21 menyebabkan akumulasi integrin α5 di membran plasma untuk promosi invasi sel kanker pada fibroblast (Khan et al., 2016). Rab11 memediasi transport α6β4 integrin menuju permukaan sel. Proses ini akan meningkat pada invasi sel kanker yang diinduksi hipoksia (Zhen & Stenmark, 2015).
 5. Jalur Akt/Protein Kinase B
Akt/PKB adalah protein kinase yang meliputi Akt1, 2, dan 3. Jalur ini merupakan kunci dari jalur persinyalan pada proses selular seperti proliferasi sel, *cell survival*, pengatur ukuran sel, dan respon terhadap adanya nutrisi, invasi jaringan, dan angiogenesis. Banyak protein Rab yang berkaitan dengan jalur Akt, misalnya ekspresi berlebih Rab5 terjadi pada HCC dengan perannya pada proliferasi dan invasi sel. Rab3d, Rab25, dan Rab31 merupakan protein regulator pada metastasis tumor. Rab3d dan Rab25 mempromosikan invasi dan metastasis sel kanker paru-paru dengan cara menginduksi EMT melalui aktivasi Akt/glikogen sintetase 3β (GSK-3β)/snail. Mutasi Rab35 ditemukan pada tumor yang secara konstitutif mengaktifkan jalur PI3K/Akt dan mencegah apoptosis dan transformasi sel (Khan et al., 2016).

Rab sebagai target terapi

Keterlibatan protein Rab pada proses proliferasi dan invasi sel kanker belum secara pasti menjadi penyebab utama terjadinya kanker, namun peranan Rab sudah terlihat dengan jelas melalui berbagai proses jalur persinyalan. Hal ini membuka peluang untuk menjadikan Rab sebagai target terapi yang diharapkan mampu menekan perkembangan sel kanker, seperti menargetkan Rab secara langsung menggunakan inhibitor, secara tidak langsung melalui berbagai protein yang terlibat dalam aktivasi Rab, ataupun melalui modifikasi ekspresi Rab (Porther & Barbieri, 2015).

1. Menargetkan Rab menggunakan inhibitor

Telah diketahui bahwa pada berbagai kanker ditemukan aktivasi Rab yang abnormal, sehingga Rab diteliti sebagai target untuk terapi kanker. Dengan berdasar pada fakta bahwa Rab memiliki situs aktif yang dapat berikatan dengan nukleotida, maka pengembangan inhibitor kompetitif berbasis nukleotida menjadi alternatif untuk terapi kanker. Salah satu inhibitor yang telah dikembangkan yaitu CID1067700, suatu inhibitor Rab7, yang dapat menjaga Rab tetap berada pada keadaan inaktif. Namun pada penelitian selanjutnya ditemukan bahwa CID1067700 juga dapat menjadi inhibitor untuk beberapa jenis Rab lainnya. Meskipun CID1067700 tidak spesifik bekerja pada satu jenis Rab, penemuan ini menjadi peluang untuk penemuan inhibitor jenis lain yang lebih spesifik (Khan et al., 2016).

2. Menargetkan Rab secara tidak langsung

Aktivasi Rab melibatkan berbagai protein seperti RGGT yang menjadi protein pertama dalam modifikasi Rab pasca translasi melalui penambahan geranylgeranyl dari geranylgeranylpyro-phosphate (GGPP) dengan tujuan agar Rab dapat berikatan dengan membran yang akan ditransportnya sehingga terjadi transport vesikel. Proses prenilasi dapat terhambat seperti berkurangnya GGPP karena adanya gangguan pada *farnesyl pyrophosphate synthase* (FPPS) oleh *nitrogen-containing bisphosphonates* (NBPs). Prenilasi yang terhambat ini menjadi peluang untuk pengembangan inhibitor RGGT sebagai salah satu pencegahan proliferasi sel kanker.

Inhibitor RGGT pertama yang ditemukan yaitu 3-PEHPC dengan mekanisme inhibisi pada proses pengenalan gugus geranylgeranyl ke Rab (Katarzyna et al., 2017). Inhibitor RGGT lainnya, *Psoromic Acid* (PA) juga telah dikembangkan dengan mekanisme pembentukan interaksi hidrofobik yang lebih kuat antara Rab dengan PA dibandingkan dengan membran (Khan et al., 2016).

3. Menargetkan Rab melalui miRNA

Hal lain yang lebih awal mengenai pembentukan protein Rab mungkin juga bisa menjadi pertimbangan, seperti miRNA. Dalam berbagai penelitian, Rab dikaitkan dengan peningkatan invasi dan proliferasi sel kanker, sehingga hal ini memunculkan ide untuk mengatur ekspresi gen penghasil protein Rab, salah satunya menggunakan miRNA. Pada kanker paru-paru, ditemukan jumlah miRNA (miR-5100) yang tinggi. miR-5100 merupakan suatu onkogen yang mempromosikan pertumbuhan sel dengan cara menurunkan ekspresi CDK2 dan Cyclin D1 sehingga memediasi transisi G1/S. miR-5100 adalah miRNA yang spesifik untuk Rab6. miR-5100 membentuk kompleks dengan *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC) dan mengikat mRNA Rab6 melalui bagian 3'UTRnya, akibatnya terjadi penghambatan translasi Rab6 dan degradasi mRNA (Huang et al., 2015). Berdasarkan hal tersebut dapat diasumsikan bahwa ekspresi Rab6 yang berlebih mungkin dapat menurunkan aktivitas miR-5100.²² Salah satu cara yang dapat dilakukan yaitu dengan pengembangan suatu antagomir atau *small-molecule inhibitors of miRNAs* (SMIRs) untuk menghambat *oncomiRs* seperti miR-5100 (Khan et al., 2016). Namun, terdapat kendala dalam penggunaan *oncomiRs*, yaitu adanya toksisitas di luar target dan miRNA tidak memiliki ikatan yang benar-benar spesifik ke targetnya sehingga banyak gen dapat diregulasi oleh berbagai jenis miRNA.

Pada HCC, ekspresi berlebih Rab1 lebih banyak terjadi karena adanya amplifikasi gen dibandingkan dengan DNA metilasi, sehingga miRNA diperlukan untuk mengatur ekspresi Rab1 (Porter & Barbieri, 2015). Berbeda dengan miR-5100, miR-15b-5p pada Rab1 merupakan suatu tumor supresor. Tumor supresor penting untuk menghambat pertumbuhan sel kanker, oleh karena itu jumlah tumor supresor yang sedikit perlu ditingkatkan, misalnya dengan menggunakan miRNA sintesis. Inovasi ini juga dapat dikembangkan untuk meningkatkan kemosisitivitas dan radiosensitivitas dengan menjadikan Rab sebagai targetnya (Khan et al., 2016).

PENUTUP

Simpulan

Ras-like proteins from rat brain (Rab) merupakan protein yang terlibat dalam proses transport intraselular melalui pembentukan vesikel, transport vesikel, dan fusi vesikel dari membran donor ke membran akseptor. Pada sel kanker, Rab berperan pada jalur persinyalan mTOR, *Hepatocyte Growth Factor*, TGF- β , Integrin, EGFR, ERK, AKT, dan Wnt untuk pertumbuhan dan perkembangan sel.

Saran

Peran Rab yang begitu penting dalam jalur transport vesikel dan transduksi sinyal dapat dimanfaatkan sebagai target terapi pada penyakit kanker dengan: membuat inhibitor Rab sehingga aktivasi Rab dapat dikendalikan, meregulasi proses pasca translasi Rab sehingga Rab tidak dapat berinteraksi dengan membran donor, atau dengan mengatur aktivitas miRNA yang berkaitan dengan Rab.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhuin, T., & Kumar, J. (2014). Rab Proteins : The Key Regulators of Intracellular Vesicle Transport. *Experimental Cell Research*, 328, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.027>
- Guadagno, N. A., & Progidia, C. (2019). Rab GTPases: Switching to Human Diseases. *Cells*, 8, 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells8080909>
- Huang, H., Jiang, Y., Wang, Y., Chen, T., Yang, L., He, H., ... Liu, G. (2015). miR-5100 Promotes Tumor Growth in Lung Cancer by Targeting Rab6. *Cancer Letters*, 362(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.004>
- Katarzyna, M., Ka, A., Kusy, D., Niinivehmas, S. P., & Gmach, J. (2017). Identification of The Privileged Position in The Imidazo [1,2-a] Pyridine Ring of Phosphonocarboxylates for Development of Rab Geranylgeranyl Transferase (RGGT) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(21), 8781–8800. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00811>
- Khan, F. I., Aamir, M., Wei, D., & Ahmad, F. (2016). Molecular Mechanism of Ras-Related Protein Rab-5A and Effect of Mutations in The Catalytically Active Phosphate-Binding Loop. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1102(January), 1–26. <https://doi.org/10.1080/07391102.2015.1134346>

- Kjos, I., Vestre, K., Guadagno, N. A., Borg Distefano, M., & Progida, C. (2018). Rab and Arf proteins at the crossroad between membrane transport and cytoskeleton dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1865*(10), 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.009>
- Krishnan, P. D. G., Golden, E., Woodward, E. A., Pavlos, N. J., & Blancafort, P. (2020). Rab GTPases : Emerging Oncogenes and Tumor Suppressive Regulators for the Editing of Survival Pathways in Cancer. *Cancers*, *12*(259), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cancers12020259>
- Kulakowski, G., Bousquet, H., Patricia, J. M., Goud, B., & Oesterlin, L. K. (2018). Lipid Packing Defects and Membrane Charge Control RAB GTPase Recruitment. *Wiley Traffic*, (March), 536–545. <https://doi.org/10.1111/tra.12568>
- Langemeyer, L., Perz, A., Kümmler, D., & Ungermann, X. C. (2018). A Guanine Nucleotide Exchange Factor (GEF) Limits Rab GTPase – Driven Membrane Fusion. *Journal of Biological Chemistry*, *293*, 731–739. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.812941>
- Pfeffer, S. R. (2018). LRRK2 and Rab GTPases. *Biochemical Society Transactions*, 1–6. <https://doi.org/10.1042/BST20180470>
- Porter, N., & Barbieri, M. A. (2015). The Role of Endocytic Rab GTPases in Regulation of Growth Factor Signaling and The Migration and Invasion of Tumor Cells. *Small GTPases*, *6*(3), 135–144. <https://doi.org/10.1080/21541248.2015.1050152>
- Pylypenko, O., Hammich, H., Yu, I., & Houdusse, A. (2018). Rab GTPases and Their Interacting Protein Partners : Structural Insights Into Rab Functional Diversity. *Small GTPases*, *9*, 22–48. <https://doi.org/10.1080/21541248.2017.1336191>
- Qin, X., Wang, J., Wang, X., Liu, F., Jiang, B., & Zhang, Y. (2017). Targeting Rabs As A Novel Therapeutic Strategy For Cancer Therapy. *Drug Discovery Today*, *22*(8), 1139–1147. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.03.012>
- Shahabi, A., & Ansarin, K. (2019). The Relationship Between microRNAs and Rab Family GTPases in Human Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(8), 1–12. <https://doi.org/10.1002/jcp.28038>
- Yang, X.-Z., Li, X.-X., Zhang, Y.-J., Rodriguez-Rodriguez, L., Xiang, M.-Q., Wang, H.-Y., & Zheng, X. (2016). Rab1 in Cell Signaling, Cancer and Other Diseases. *Oncogene*, *35*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.81>
- Zhen, Y., & Stenmark, H. (2015). Cellular Functions of Rab GTPases at A Glance. *Journal of Cell Science*, *128*, 3171–3176. <https://doi.org/10.1242/jcs.166074>