

李明君, 李佳霖, 杨波. 靶向 DNA 损伤应答在肿瘤放射增敏治疗的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 134-139.
Li MJ, Li JL, Yang B. Recent advances in radiosensitization therapy of cancer by targeting the DNA damage response [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 134-139.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.018

靶向 DNA 损伤应答在肿瘤放射增敏治疗的研究进展

李明君^{1,2#}, 李佳霖^{1,2#}, 杨波^{2*}

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; 2. 中国人民解放军中部战区总医院肿瘤科, 武汉 430070)

【摘要】 放射治疗是恶性肿瘤治疗的重要手段,但是,肿瘤放射抗拒是限制放疗疗效、肿瘤复发转移的主要因素。在 DNA 受损的情况下,细胞内 DNA 损伤应答随之被激活。研究发现 DNA 损伤应答不仅影响肿瘤发生,还与肿瘤放射治疗敏感性密切相关,这使其成为肿瘤临床治疗极具前景的靶点。一些针对 DNA 损伤应答的小分子抑制剂的临床一期实验也在进行中。本文将对 DNA 损伤应答在肿瘤中的作用以及 DNA 损伤应答关键基因和重要路径作为生物标志物和治疗靶点在肿瘤放射增敏治疗中的潜在应用作一综述。

【关键词】 DNA 损伤应答;放射治疗;DNA 修复;放疗敏感性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 02-0134-06

Recent advances in radiosensitization therapy of cancer by targeting the DNA damage response

LI Mingjun^{1,2#}, LI Jialin^{1,2#}, YANG Bo^{2*}

(1. the First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China.

2. Department of Oncology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070)

【Abstract】 Radiotherapy is an important treatment for malignant tumors. However, tumor radioresistance remains the main factor limiting the efficacy of radiotherapy, which leads to tumor recurrence and metastasis. The intracellular DNA damage response pathway is activated in the presence of damage DNA. Studies have shown that the DNA damage response affects tumorigenesis and is closely associated with sensitivity to tumor radiotherapy, making it an extremely promising therapeutic target for clinical cancer treatment. Phase I clinical trials of small-molecule DNA damage response inhibitors are underway. In this article, the role of the DNA damage response in tumors, as well as the potential applications of key DNA damage response genes and repair pathways as biomarkers and therapeutic targets for radiosensitization therapy, were reviewed.

【Keywords】 DNA damage response; radiotherapy; DNA repair; radiotherapy sensitivity

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着人口老龄化进程加剧以及环境污染、饮食习惯、烟草摄入等因素的影响,癌症发病数和死亡数逐年攀升,成为全球人类健康的主要威胁。2012 年全球约新增 1410 万癌症病例和 820 万例死亡病例^[1];2018 年分别为 1810 万和 960 万^[2];据 2020 年统计,全球近新增 1930 万癌症病例,较 2012 年增

长 36.9%,死亡人数近 1000 万,与 2012 年相比增长 22.0%。预计 2040 年全球将新增 2840 万癌症病例^[3]。得益于癌症预防普及、早期筛检、疫苗接种等,癌症发病率一定程度上有所控制,但癌症作为全球主要死亡原因的问题依然严峻。

放射治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段,约 60%

【基金项目】 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2021M221);武汉中青年医学骨干人才培养工程。

【作者简介】 李明君 (1990—),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤分子生物学与药物研究。E-mail: zhaxine@163.com

李佳霖 (1992—),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤分子病理与药物研究。E-mail: rinlee07@163.com [#]共同第一作者

【通信作者】 杨波 (1978—),男,博士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:肿瘤放疗。E-mail: lionorseyb@163.com

以上的肿瘤患者需接受放疗。基于成像、计算机技术的进步,3D 适形、立体定向放射治疗等模式使射线能够更准确地被传送入肿瘤组织,并最大程度地保护正常组织,实现精准放疗。伴随着肿瘤免疫的发展,放疗已不单单是局部治疗,与免疫疗法相联合提高了远端效应发生率,已成为全身治疗的一种手段。尽管放疗技术不断创新,但放射抗性仍是影响放射疗效的主要因素。深入了解放射抗机制,提高肿瘤敏感性一直是放射生物学领域需解决的关键问题。

细胞 DNA 受损后会产生一系列应答反应来感知和修复损伤,即 DNA 损伤应答(DNA damage response,DDR),DNA 的修复能力和效率决定了细胞的最终命运。研究证实,DDR 与放射抗性存在相关性,靶向 DDR 是提高肿瘤放疗敏感性的一种可靠策略,近年来,众多 DDR 抑制剂的开发更使得其在肿瘤治疗领域具备巨大的应用潜力。

1 DDR 缺陷诱导基因组不稳定性与肿瘤发生

细胞已进化出一套复杂而强大的信号通路来修复损伤的 DNA,完善的 DDR 对于基因组完整性和稳定性是必需的。基因体细胞改变和表观遗传沉默是 DDR 缺陷的重要原因^[4],当 DDR 缺陷时则会导致基因组不稳定,即获得性突变率增加,其中机制可能包括端粒维持、DNA 复制压力、染色体分离、表观遗传机制和 RNA 加工^[5]等。

基因组不稳定性是肿瘤一大特征性标志^[6]。肿瘤细胞在 DDR 方面与正常细胞存在至少三方面的差异:一种或多种 DDR 通路的丧失、复制压力增加以及内源性 DNA 损伤水平增加^[7]。DNA 修复及 DDR 基因突变的遗传综合征被称为“基因组不稳定综合征”。这一类综合征的共同特点是癌症高发病率^[8]。众所周知,乳腺癌易感基因 *BRCA* 是一类抑癌基因,其编码产物是调控同源重组修复的重要蛋白。*BRCA* 突变会导致乳腺癌、卵巢癌发病风险大大提高。野生型 *BRCA1* 在 *BRCA1* 缺陷细胞中促进 RAD51 介导的同源重组,并在姐妹染色单体内聚和排列中发挥作用^[9]。不仅乳腺癌、卵巢癌,*BRCA* 还与胰腺癌、胃癌、前列腺癌的发病风险息息相关。此外,一项对 11416 名乳腺癌、卵巢癌或两者兼存患者和 3988 名对照患者的全外显子组测序表明:*PALB2*、*ATM*、*CHEK2*、*MSH6* 基因与乳腺癌风险增加相关,卵巢癌风险增加与 *MSH6*、*RAD51C*、*TP53*、

ATM 基因相关^[10]。与原发性结直肠癌相比,脑转移患者同源重组、错配修复的突变特征升高^[11]。在膀胱、乳腺、肺和结肠肿瘤早期,基因组不稳定和肿瘤恶性转化之前,*ATM*、*ATR* 调节的 DDR 就已经被激活^[12]。

总之,DDR 缺陷与肿瘤发生密切相关,这归因于异常调控的 DDR 促进基因组不稳定,损伤和突变累积到一定程度导致肿瘤发生。而事实上,DDR 是一把双刃剑,它既是基因组完整性的“看护者”,又使肿瘤细胞从 DNA 损伤疗法中获得抗性,所以 DNA 修复缺陷是恶性肿瘤的脆弱环节。利用 cBioPortal 平台(<http://www.cbioportal.org>)对癌症基因组图谱 TCGA 泛癌数据进行分析^[13-14]发现,多数肿瘤 DDR 基因和通路改变的发生率升高^[4],这说明靶向 DDR 的癌症治疗具有广泛的应用价值。

2 DDR 与肿瘤放射治疗

细胞基因组无时无刻不在经历内源性和外源性 DNA 损伤威胁。内源性损伤包括脱嘌呤、胞嘧啶脱氨基作用、DNA 碱基修饰及正常细胞代谢产生的活性氧等。外源性损伤由电离辐射、紫外光等物理来源或烷化剂等化学来源所致^[15]。电离辐射通过电离局部分子与经过组织发生作用,它可直接电离一个分子,也可通过在邻近分子中产生自由基间接电离来损伤目标^[16]。电离辐射的生物学靶标是细胞 DNA,1 Gy 的放射剂量作用于细胞 DNA 可以诱导约 40 个双链断裂^[17],产生 DNA 单、双链断裂、碱基损伤、分子交联等损伤,而 DNA 双链断裂通常被认为是最致命的。

电离辐射后,细胞 DDR 反应即被触发,具体包括:(1)识别感知 DNA 损伤,传感器可识别 DNA 损伤并激活 DNA 修复系统;(2)DNA 损伤信号级联激活,产生大量的活化分子放大损伤信号;(3)通过多条细胞路径来激活效应器,如果损伤的 DNA 不能被及时修复,则驱动细胞进入程序性死亡或衰老;(4)检测修复的 DNA 并逆转之前的步骤。简而言之,即感应、传感和效应^[5-18]。

随着精准肿瘤学领域的不断发展,靶向 DDR 成为一种新的癌症治疗方法,而将 DDR 靶向疗法与肿瘤放射治疗相结合,将是克服肿瘤细胞放射抗性极具潜力的治疗策略。因为越来越多的证据表明,DDR 与肿瘤放射抗拒相关联;在使用 DDR 抑制剂后可有效提高肿瘤放射治疗敏感性;许多常见类型

肿瘤存在 DDR 部分基因的突变,使得其更加依赖于剩余修复路径,这为 DDR 靶向疗法提供了更多可能。基于以上,DDR 将会是未来精准癌症治疗的潜力靶标。

2.1 共济失调毛细血管扩张症激酶 ATM

ATM 位于染色体 11q22-23,编码 DNA 损伤信号启动激酶,是磷脂酰肌醇 3 激酶样激酶(PIKK)家族的成员之一。ATM 突变会导致共济失调毛细血管扩张症,这是一种常染色体隐性遗传病,以小脑变性、免疫缺陷、染色体不稳定、癌症易感性、辐射敏感性和细胞周期异常为特征^[19]。ATM 也是套细胞瘤最常发生突变的基因^[20]。对 TCGA 的泛癌分析发现,ATM 体细胞突变最常见于子宫内膜癌(18.71%),膀胱尿路上皮细胞癌次之,约 12.9%^[13-14]。DNA 双链断裂早期,MRN 复合物中的 NBS1 的 C 末端会募集 ATM,然后 MRN 复合体激活 ATM,激活的 ATM 磷酸化 CHK2、p53 下游信号传导以及 H2AX 等底物来响应 DDR 级联反应^[21]。ATM 已被证明是极具前景的癌症放射治疗增敏靶点,研究发现:ATM 缺陷的胰腺癌细胞与野生型细胞相比,在多个辐射剂量下均表现出明显升高的放射敏感性,但两组细胞对于化疗药物的敏感性似乎没有明显差异^[22]。过表达 ATM 的结直肠癌细胞具有更高的抗辐射性,而咖啡因(ATM 抑制剂)可以抑制辐射诱导的 ATM 活化,在体内、外均能使放射敏感性增强^[23]。靶向 ATM 的口服生物利用抑制剂 AZD1390 可阻断 ATM 依赖的 DNA 损伤应答通路,使得胶质瘤和肺癌细胞具备放射敏感性,而 p53 突变型胶质瘤比野生型更加敏感^[24]。目前,AZD1390 与放射疗法联合应用于脑肿瘤患者的安全性与耐受性的 I 期临床研究正在开展中(NCT03423628)。综上,ATM 提供了新的放射增敏靶点,为提高肿瘤放射治疗疗效提供了更多可能。

2.2 共济失调毛细血管扩张症与 RAD3 相关激酶 ATR

ATR 结构与 ATM、DNA-PKcs 相似,同属于 PIKK 家族,是细胞发育和存活的必需基因。ATR 基因敲除小鼠会过早出现与年龄相关的表型,如脱发和白发、驼背、骨质疏松、胸腺过早退化、心脏、肾纤维化以及精子发生减少^[25]。TCGA 泛癌分析显示 ATR 体细胞突变存在于多个肿瘤类型中,以子宫内膜癌(12.1%)、皮肤黑色素瘤(11.71%)较为常见^[13-14]。ATR 激酶在参与 DDR 时,首先需与伴侣

蛋白 ATRIP 结合形成 ATR-ATRIP 复合物来发挥功能。损伤处的单链 DNA(ssDNA)被 RPA 包被,然后募集 ATR-ATRIP 复合物,促进 Rad17-Rfc2-5 向 ssDNA 和双链 DNA(dsDNA)的连接处聚集,将 Rad9-Rad1-Hus1 招募到 dsDNA 处,后续通过一系列蛋白-蛋白互作来完成 ATR 信号通路^[26]。针对 ATR 的靶向疗法在初步研究中也取得了一定的效果。ATR 抑制剂 BAY1895344 的首次人体实验表明:在 21 名晚期实体瘤特别是 ATM 缺陷患者中,BAY1895344 被证实具有抗肿瘤活性^[27],在晚期实体瘤和淋巴瘤的 I 期临床研究也正在进行中(NCT03188965)。AZD6738 作为 ATR 抑制剂,在多肿瘤细胞系(A549、Cal27、FaDu、HCT116)中具有放射增敏作用,并且作用的发挥与 p53 是否突变无关^[28]。VE-821(ATR 抑制剂)处理后的 HeLa 细胞,无论是高 LET 碳离子还是 X 线照射下,均显示出明显的放射增敏^[29]。缺氧肿瘤细胞通常对放疗更加抵抗,在缺氧的条件下,选择性抑制 ATR 会降低 HIF-1 的稳定性和转录活性,辐射诱导的癌细胞死亡增加,这也给靶向 ATR 提高辐射抗拒细胞的治疗疗效提供了思路^[30]。因此,靶向 ATR 为肿瘤细胞杀伤剂以及放射治疗增敏剂的探索提供了有希望的路径。

2.3 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基 DNA-PKcs

DNA 依赖性蛋白激酶是一种核蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶,由 DNA-PKcs 和 Ku 蛋白组成。人 DNA-PKcs 基因位于 8q11^[31],其编码产物分子量为 470 kDa,由 4129 个氨基酸组成,构成 DNA 双链断裂的非同源末端连接修复的关键组成部分。利用 TCGA 对 DNA-PKcs 在多肿瘤中的体细胞突变分析发现,最常见于子宫内膜癌(16.64%),皮肤黑色素瘤次之(12.84%)^[13-14]。DNA-PKcs 也属于 PIKK 家族,催化位点位于 C 端 PIKK 结构域,通过邻近激酶基序的结构域(氨基酸 3002~3850)与 Ku 蛋白结合来介导后续的 DNA 修复^[32]。DNA-PKcs 为提高恶性肿瘤放射治疗疗效提供了新的潜在增敏靶点,有证据表明:DNA-PKcs 的表达与电离辐射敏感性相关。甲状腺癌中 DNA-PKcs 低表达的 TPC-1、KTC-1 细胞对放射敏感,而 DNA-PKcs 高表达的 FRO、KTC-2 细胞则具有放射抗性^[33]。HeLa 细胞中 24 kDa FGF-2 亚型表达对电离辐射具有抗性,这与 DNA-PKcs 的表达上调和活性增加有关^[34]。对 DNA-PKcs 的抑制可以提高辐射敏感性,低浓度的 DNA-PKcs 选择

性抑制剂 NU7441 可以增加非小细胞肺癌细胞的碳离子放射敏感性,而几乎不影响 DNA 双链断裂的修复^[35]。DNA-PKcs 与 Linc00312 结合后,向 Ku80 的募集受阻,从而抑制 NHEJ 中 DNA 损伤信号的传导,鼻咽癌细胞的放射敏感性也随之增加^[36]。即使在缺氧条件下,DNA-PKcs 抑制剂 M3814 也依然具备放射增敏的作用^[37],目前 peposertib (M3814) 的首次临床 1 期研究 NCT02316197 已经完成,其在人体可有效抑制 DNA-PK 的活性,并且耐受性良好,与放化疗联合的研究正在开展中^[38]。DNA-PKcs 抑制剂是癌症放射增敏治疗中极具前景的候选药物。

3 DNA 损伤修复与肿瘤放射治疗

3.1 同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR)

同源重组修复以同源姐妹染色体作为模版修复断裂受损的 DNA,是一种精确的修复形式,主要在 S 期和 G2 期发挥作用。在 DNA 双链断裂以后,以 5'→3' 的方式切除断裂,产生单链 DNA,然后被 RPA 迅速包被,BRCA2 等蛋白促进 RAD51 在完整的 DNA 双链中寻找同源模版。链入侵导致完整的 DNA 双链中的一条链发生置换,形成 D-loop 环,然后利用 D 环的同源模版合成 DNA^[39]。HR 是涉及多种蛋白参与的多步骤过程,主要包括 RAD51、RAD52、RAD54、BRCA2、RPA 等,任何环节的缺陷都有可能导致 DNA 损伤修复受损。反之,核心蛋白的过表达也可能会促进 DNA 修复。DNA 的修复效率直接影响细胞的放射敏感性,因此 HR 核心蛋白是影响肿瘤放射敏感性的重要靶点,如过表达 RAD51 会刺激 HRR,并增加哺乳动物细胞对电离辐射的抵抗力^[40]。在 H1299 和 A549 细胞中,HR 关键蛋白质表达因下调 hMOF 表达而减少,对 X 线的敏感性亦显著增加^[41]。临床相关的低 LET 质子和 200 keV 的光子照射后,具有 HRR 缺陷的细胞对质子照射更加敏感,细胞修复动力学也显著延迟,这为将来对于 HRR 缺陷细胞放射治疗方案的选择提供了一些依据^[42]。

3.2 非同源末端连接修复 (non-homologous end joining, NHEJ)

NHEJ 是最主要的 DNA 修复路径,因为它能够在细胞的任何周期内快速修复断裂 DNA。修复过程由 Ku70/80 异源二聚体和 DNA-PKcs 与断裂的 DNA 双链结合触发,随后 XRCC4、XLF、LIG4 以及

PAXX 被募集,它们使断裂的两端紧密对齐和相互连接^[21]。NHEJ 不需使用同源模版链,直接将断裂的 DNA 两端连接在一起,与 HRR 相比,这个过程虽快速,但更容易引入错误修复,导致序列缺失或突变。NHEJ 与肿瘤辐射抗性以及放射治疗敏感性相关联。长链非编码 RNA-LINP1 通过影响 NHEJ 路径中的 Ku80 和 DNA-PKcs,增强 DNA 损伤修复效率,导致宫颈癌细胞的辐射抗性^[43]。最近研究发现,在小鼠肿瘤模型和肿瘤细胞系中,将 SCR7 (NHEJ 抑制剂) 与放射治疗联合应用,可使有效放射剂量降低 ≥ 2 倍^[44],换言之,NHEJ 路径被抑制后,只需更少的放射剂量就可以控制肿瘤,同时也可降低高剂量放射导致的副作用。总之,靶向 NHEJ 为克服放射抗拒提供了新的治疗策略。

3.3 碱基切除修复 (base excision repair, BER)

DNA 分子的大多细微变化主要通过碱基切除修复机制完成,聚 (ADP-核糖) 聚合酶 1 和 2 (PARP1、PARP2) 是 BER 的关键分子。PARP 抑制剂不论是作为单一疗法抗肿瘤还是与放射疗法联合应用发挥协同作用,都显示出了巨大的潜力。基于 PARP 开发的靶向药物奥拉帕尼已成为 DNA 损伤修复靶向药物在肿瘤治疗领域的最佳应用。当 PARP 抑制剂与放疗联合,可以发挥一定的协同作用。7 h 的奥拉帕尼暴露就足以使放射治疗增敏,而增敏程度随奥拉帕尼剂量增加而增加,同时也与放射剂量以及 HRR 完整性相关^[45]。BMN673 (PARP 抑制剂) 通过调控 DNA 双链断裂修复路径引起明显的放射增敏作用^[46]。此外,在对铂类、放射抗拒的食管癌细胞中,奥拉帕尼在分级质子束照射中也具有增敏效果^[47]。这为开发基于奥拉帕尼以及其他 PARP 靶向药物作为肿瘤放疗增敏剂提供了可能性。

3.4 合成致死

对于细胞中两个基因,任何一个突变或缺陷并不会导致死亡,但当两者同时突变或缺陷时,细胞就会死亡,这就是“合成致死”理论。应用于 DDR 则表现为一条或多条 DNA 损伤修复通路的丧失导致对剩余修复路径的更大依赖。最佳应用当属 PARP 抑制剂。奥拉帕尼作为第一款口服 PARP 抑制剂,2014 年由 FDA 批准上市用于 BRCA 基因突变的卵巢癌患者^[48]。BRCA 缺陷通常被称为“BRCA-ness”,除 BRCA 外,参与 HRR 的很多关键分子的突变也可能导致“BRCA-ness”。目前,越来越多的研

究开始探索合成致死新组合,比如 ATM-ATR 和 RAD51-Wee1 等。在 ATM 缺陷的细胞中抑制 ATR 会增加辐射对乳腺上皮细胞的杀伤力^[49]。头颈部鳞状细胞癌中,敲降 RAD51 并联合使用 Wee1 抑制剂 AZD1775,诱导了 DNA 损伤、复制应激反应和细胞凋亡^[50]。

4 靶向 DDR 的挑战

不论是对于放射抵抗细胞亦或是增敏治疗,靶向 DDR 都是一种有益的治疗策略。DDR 抑制剂实现放射增敏的机制与 DNA 损伤持续、细胞周期检查点有关,但具体机制仍需深入研究。目前,关于 PARP 的耐药性时有报道,有些分子例如 ATR,作为人体发育和存活必需基因,对其抑制后,可能会导致严重的毒副作用。此外,由于个体差异,DDR 靶向疗法疗效可能因人、因肿瘤而异,这就需要更加详尽的识别肿瘤分子表型和 DDR 分子标志物,利用组学数据建立个体化肿瘤模型^[51],既可以预测放射抗性,对患者治疗反应进行精准评估,确定可能获益人群;又可以通过评估肿瘤修复能力对患者进行分层,制定个体化的靶向、联合治疗策略。总之,如何通过靶向 DDR 和 DNA 损伤修复环节来平衡患者肿瘤组织放射增敏和正常组织保护之间的天平,并根据肿瘤基因表型和生物标志物进行个体化精准治疗,是需要考虑和解决的核心问题。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 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 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] Knijnenburg TA, Wang L, Zimmermann MT, et al. Genomic and molecular landscape of DNA damage repair deficiency across the cancer genome atlas [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(1): 239-254.
- [5] Georgoulis A, Vorgias CE, Chrousos GP, et al. Genome instability and γ H2AX [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1979.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [7] O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer [J]. *Mol Cell*, 2015, 60(4): 547-560.
- [8] Terabayashi T, Hanada K. Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(5): 337-350.
- [9] Cousineau I, Abaji C, Belmaaza A. BRCA1 regulates RAD51 function in response to DNA damage and suppresses spontaneous sister chromatid replication slippage: implications for sister chromatid cohesion, genome stability, and carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11384-11391.
- [10] Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 51-57.
- [11] Sun J, Wang C, Zhang Y, et al. Genomic signatures reveal DNA damage response deficiency in colorectal cancer brain metastases [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3190.
- [12] Bartkova J, Horejsí Z, Koed K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis [J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 864-870.
- [13] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 401-404.
- [14] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11.
- [15] Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 179-204.
- [16] Melian E. Radiation therapy in neurologic disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1181-1198.
- [17] Prise KM, Schettino G, Folkard M, et al. New insights on cell death from radiation exposure [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(7): 520-528.
- [18] Begg K, Tavassoli M. Inside the hypoxic tumour: reprogramming of the DDR and radioresistance [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 77.
- [19] Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single *Ataxia telangiectasia* gene with a product similar to PI-3 kinase [J]. *Science*, 1995, 268(5218): 1749-1753.
- [20] Ahmed M, Li L, Pinnix C, et al. ATM mutation and radiosensitivity: an opportunity in the therapy of mantle cell lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 107: 14-19.
- [21] Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: the trinity at the heart of the DNA damage response [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 801-817.
- [22] Ayars M, Eshleman J, Goggins M. Susceptibility of ATM-deficient pancreatic cancer cells to radiation [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(10): 991-998.
- [23] Choi EK, Ji IM, Lee SR, et al. Radiosensitization of tumor cells by modulation of ATM kinase [J]. *Int J Radiat Biol*, 2006, 82(4): 277-283.
- [24] Durant ST, Zheng L, Wang Y, et al. The brain-penetrant clinical ATM inhibitor AZD1390 radiosensitizes and improves survival of preclinical brain tumor models [J]. *Sci Adv*, 2018, 4

- (6): eaat1719.
- [25] Ruzankina Y, Pinzon-Guzman C, Asare A, et al. Deletion of the developmentally essential gene *ATR* in adult mice leads to age-related phenotypes and stem cell loss [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(1): 113–126.
- [26] Maréchal A, Zou L. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(9): a012716.
- [27] Yap TA, Tan DSP, Terbuch A, et al. First-in-human trial of the oral *Ataxia telangiectasia* and RAD3-related (*ATR*) inhibitor BAY 1895344 in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 80–91.
- [28] Dillon MT, Barker HE, Pedersen M, et al. Radiosensitization by the ATR inhibitor AZD6738 through generation of acentric micronuclei [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(1): 25–34.
- [29] Fujisawa H, Nakajima NI, Sunada S, et al. VE-821, an ATR inhibitor, causes radiosensitization in human tumor cells irradiated with high LET radiation [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 175.
- [30] Pires IM, Olcina MM, Anbalagan S, et al. Targeting radiation-resistant hypoxic tumour cells through ATR inhibition [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(2): 291–299.
- [31] Jackson SP. DNA-dependent protein kinase [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(7): 935–938.
- [32] Dip R, Naegeli H. More than just strand breaks: the recognition of structural DNA discontinuities by DNA-dependent protein kinase catalytic subunit [J]. *FASEB J*, 2005, 19(7): 704–715.
- [33] Ihara M, Ashizawa K, Shichijo K, et al. Expression of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is associated with the radiosensitivity of human thyroid cancer cell lines [J]. *J Radiat Res*, 2019, 60(2): 171–177.
- [34] Ader I, Muller C, Bonnet J, et al. The radioprotective effect of the 24 kDa FGF-2 isoform in HeLa cells is related to an increased expression and activity of the DNA dependent protein kinase (DNA-PK) catalytic subunit [J]. *Oncogene*, 2002, 21(42): 6471–6479.
- [35] Sunada S, Kanai H, Lee Y, et al. Nontoxic concentration of DNA-PK inhibitor NU7441 radio-sensitizes lung tumor cells with little effect on double strand break repair [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1250–1255.
- [36] Guo Z, Wang YH, Xu H, et al. LncRNA linc00312 suppresses radiotherapy resistance by targeting DNA-PKcs and impairing DNA damage repair in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 69.
- [37] Klein C, Dokic I, Mairani A, et al. Overcoming hypoxia-induced tumor radioresistance in non-small cell lung cancer by targeting DNA-dependent protein kinase in combination with carbon ion irradiation [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 208.
- [38] van Bussel MTJ, Awada A, de Jonge MJA, et al. A first-in-man phase 1 study of the DNA-dependent protein kinase inhibitor peposertib (formerly M3814) in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 728–735.
- [39] Barker CA, Powell SN. Enhancing radiotherapy through a greater understanding of homologous recombination [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(4): 267–273.
- [40] Vispé S, Cazaux C, Lesca C, et al. Overexpression of Rad51 protein stimulates homologous recombination and increases resistance of mammalian cells to ionizing radiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(12): 2859–2864.
- [41] Li N, Tian GW, Tang LR, et al. hMOF reduction enhances radiosensitivity through the homologous recombination pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3065–3075.
- [42] Grosse N, Fontana AO, Hug EB, et al. Deficiency in homologous recombination renders Mammalian cells more sensitive to proton versus photon irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1): 175–181.
- [43] Wang X, Liu H, Shi L, et al. LINP1 facilitates DNA damage repair through non-homologous end joining (NHEJ) pathway and subsequently decreases the sensitivity of cervical cancer cells to ionizing radiation [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(4): 439–447.
- [44] Gopalakrishnan V, Sharma S, Ray U, et al. SCR7, an inhibitor of NHEJ can sensitize tumor cells to ionization radiation [J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(9): 627–643.
- [45] Verhagen CV, de Haan R, Hageman F, et al. Extent of radiosensitization by the PARP inhibitor olaparib depends on its dose, the radiation dose and the integrity of the homologous recombination pathway of tumor cells [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 116(3): 358–365.
- [46] Soni A, Li F, Wang Y, et al. Inhibition of Parp1 by BMN673 effectively sensitizes cells to radiotherapy by upsetting the balance of repair pathways processing DNA double-strand breaks [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(10): 2206–2216.
- [47] Kageyama SI, Du J, Hojo H, et al. PARP inhibitor olaparib sensitizes esophageal carcinoma cells to fractionated proton irradiation [J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(2): 177–186.
- [48] Moore KN, Monk BJ. Patient counseling and management of symptoms during olaparib therapy for recurrent ovarian cancer [J]. *Oncologist*, 2016, 21(8): 954–963.
- [49] Cui Y, Pali SS, Innes CL, et al. Depletion of ATR selectively sensitizes ATM-deficient human mammary epithelial cells to ionizing radiation and DNA-damaging agents [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(22): 3541–3550.
- [50] Lindemann A, Patel AA, Tang L, et al. Combined inhibition of Rad51 and Wee1 enhances cell killing in HNSCC through induction of apoptosis associated with excessive DNA damage and replication stress [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(7): 1257–1269.
- [51] Sajjad H, Imtiaz S, Noor T, et al. Cancer models in preclinical research: a chronicle review of advancement in effective cancer research [J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4(2): 87–103.