

· 脑胶质瘤精准治疗专题 ·

脑胶质瘤中DNA损伤反应与治疗的新进展

赵云磊 胡靖泽 蔡金全

150001 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科

通信作者: 蔡金全, Email: caijinqun666777@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.01.007

【摘要】 人体内DNA每时每刻都会受到内源性或是外源性刺激的损伤,如碱基配对错误、修饰异常,甚至单链DNA以及双链DNA断裂也时常发生,这些DNA损伤大部分能由人体细胞通过各种DNA损伤修复方法进行代偿或者修复,但是有些DNA损伤超出了人体细胞代偿和修复能力,便会导致人体细胞异常的生命活动,进而使得人体患上各种各样的疾病甚至发生癌变产生肿瘤细胞。脑胶质瘤是成人最常见的原发性恶性脑部肿瘤,充分了解DNA损伤的形式以及领会DNA损伤修复途径对于预防和治疗人类脑胶质瘤有重要意义。本综述从不同的DNA损伤修复通路方面介绍脑胶质瘤相关的研究进展、治疗抵抗以及潜在的治疗脑胶质瘤的方向,以期为脑胶质瘤治疗提供参考。

【关键词】 神经胶质瘤; DNA损伤; 联合治疗; 治疗抵抗; 综述

基金项目: 黑龙江省教育科学“十四五”规划重点课题(GJB1422780)

Advances in DNA damage response and treatment in glioma Zhao Yunlei, Hu Jingze, Cai Jinqun
Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Cai Jinqun, Email: caijinqun666777@126.com

【Abstract】 DNA in the human body is constantly damaged by endogenous or exogenous stimuli, such as base pairing errors, abnormal modifications, and even single stranded and double stranded DNA breaks. Most of DNA damages can be compensated or repaired by human cells through various DNA damage repair methods. However, some DNA damage exceeds the compensatory and repair capacity of human cells, which will lead to abnormal life activities of human cells, resulting in various diseases and cancerous tumor cells. Gliomas are the most common primary malignant brain tumors in adults. A full understanding of the forms of DNA damage and a full appreciation of the DNA damage repair pathways is very helpful in adequately preventing as well as treating human gliomas. This review describes the research progress, treatment resistance, and potential new directions for the treatment of glioma in terms of different DNA damage repair pathways, in order to provide a reference for the treatment of glioma.

【Key words】 Glioma; DNA damage; Combined therapy; Treatment resistance; Review

Fund program: Key Project of the "14th Five-Year Plan" of Educational Science of Heilongjiang Province (GJB1422780)

人体细胞的内外环境并非恒定不变,遗传物质DNA时刻面临着内源性和外源性因素的挑战。这些因素可能导致DNA的结构和功能发生异常,如碱基改变、糖损伤、DNA交联和簇状损伤等^[1]。为了维护健康,了解DNA损伤及其修复机制至关重要,尤其是在脑胶质瘤治疗方面。DNA损伤的修复是人体自然的防御机制,通过错配修复、核苷酸切除修复、碱基切除修复、同源重组修复和非同源末端连接等途径进行。然而,当损伤超出修复能力时,可能导致肿瘤如脑胶质瘤发生。脑胶质瘤是一种起

源于胶质细胞的恶性肿瘤,具有高病死率和高治疗难度的特点。DNA损伤应答(DNA-damage response, DDR)是细胞对损伤的敏感反应,涉及多种酶和蛋白质。 γ H2AX、Mre11RAD50-NBS1复合体(MRE11-RAD50-NBS1 Complex, MRN Complex)等在DDR过程中发挥关键作用,可监测治疗效果和药物敏感性^[2-3]; Ku70/Ku80的表达增加与肿瘤对治疗的耐药性有关^[4]。这些发现为治疗人类脑胶质瘤提供了新的策略。目前临床对DNA损伤生物标志物和药物制剂的发现和研发仍有限。脑胶质瘤的治疗是一个大的挑

战,尽管采用了手术、放疗和化疗等综合治疗方法,但其疗效有限,胶质母细胞瘤患者的中位总生存期尤其短^[5-7]。因此,深入研究DNA损伤和修复机制,发现新的生物标志物和治疗药物,对提高脑胶质瘤患者的治疗效果和改善患者预后具有重要意义。本综述从不同的DNA损伤修复通路方面介绍脑胶质瘤相关的研究进展、相关的基因和物质以及可能存在的新的治疗方向。

一、DNA损伤修复过程

1. 错配修复(mismatch repair, MMR): 在脑胶质瘤的研究中,MMR系统对于维持基因组稳定性和治疗反应具有重要作用。MMR系统能够修复DNA复制过程中产生的错误,如碱基配对错误、甲基化修饰和氧化修饰异常,以及<4个核苷酸的插入或缺失造成的DNA损伤^[8]。这类修复过程对于脑胶质瘤的发生和发展至关重要。

MMR系统主要通过3个步骤来修复DNA损伤:首先是识别步骤,其中MSH2与MSH6组成的MutS α 复合体识别并结合到DNA的错配部位;其次是移除步骤,涉及多种蛋白质如EXO1、RPA和MLH1,它们协同工作以切除含有错误碱基的DNA片段^[9];最后是连接步骤,DNA聚合酶 δ 合成新的DNA片段来替换错误的碱基,并通过DNA连接酶封闭缺口,完成修复过程^[10]。

除了典型的MMR作用外,MMR系统还在脑胶质瘤中发挥非典型作用,如参与细胞周期调节和应对DNA氧化应激损伤等^[11]。然而,MMR系统的异常可能导致DNA突变率的增加,从而增加脑胶质瘤的发病率。在MMR缺陷的细胞中,二次突变的机会显著增加^[12],这可能促进脑胶质瘤的发展和治疗抵抗。因此,深入理解MMR系统在脑胶质瘤中的作用对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2. 核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER): NER是细胞应对DNA损伤的关键机制,尤其在脑胶质瘤的治疗中扮演着重要角色^[13]。在脑胶质瘤的背景下,NER对于修复由紫外线、重金属等环境因素引起的DNA损伤至关重要,尤其是在处理铂类药物与DNA形成的加合物时显示出显著效果^[14]。NER过程的启动依赖于XP蛋白家族成员对DNA损伤的识别,随后DNA解离,XPG和ERCC1-XPF复合体切除受损区域。NER可分为2种模式:转录偶联修复(transcription-coupled repair nucleotide excision repair, TCR-NER)和全基因组修复(global-genome repair nucleotide excision repair, GGR-NER)^[15]。

TCR-NER主要针对活跃转录的基因区域,当RNA聚合酶因DNA损伤而停滞时,CSB/RECC6和CSA/RECC8复合体被招募至损伤位点,促进Cockayne综合征蛋白的参与。GGR-NER则针对非活跃转录区域,XPC/RAD23B/CETN2复合体识别并解开DNA螺旋,随后XPG和XPF/ERCC1切除受损DNA,最终由DNA连接酶封闭修复缺口^[16-18]。NER的有效运作对于维持基因组稳定性和防止癌变至关重要。在脑胶质瘤中,NER的异常可能导致治疗抵抗性增强,从而影响治疗效果。因此,进一步阐明NER通路在脑胶质瘤发生和发展的分子机制,对于探索潜在的治疗靶点并开发创新的治疗策略,以提高患者的治疗效果和改善预后具有重要意义。

3. 碱基切除修复(base excision repair, BER): 是细胞应对DNA损伤的一种关键机制,对于脑胶质瘤的基因组稳定性和治疗反应具有显著影响。BER主要负责修复由电离辐射引起的碱基损伤,如N-烷基嘌呤和8-氧代-7,8-二氢鸟嘌呤(8-OxoG)^[19-20]。该修复过程首先由特定的糖基酶识别并移除受损碱基,形成脱嘌呤/脱嘧啶位点(apurinic/apyrimidinic site)。随后,AP核酸内切酶1(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1)进一步切割AP位点,形成一个单链DNA的缺口。此缺口随后与单链结合蛋白(single-strand binding protein, SSB)相互作用,为下一步的核苷酸置换和DNA重新合成提供底物。完成切除和合成后,短片段BER通过连接酶III、XRCC1和PARP1进行封闭,而长片段BER则依赖于连接酶I和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)^[15]。因此,BER机制在脑胶质瘤的治疗策略中具有潜在的临床意义,针对BER通路的干预可能为克服脑胶质瘤的治疗抵抗性提供新的策略。未来的研究需要进一步探索BER在脑胶质瘤发展和治疗中的具体作用,以及如何通过调节BER通路来优化治疗方案。

4. 双链断裂修复(double-strand break repair, DSBR): 在脑胶质瘤的治疗与研究中,DNA DSBR机制具有显著的临床意义。DSB对正常体细胞和癌症细胞均构成严重威胁,其修复过程为癌症治疗提供了潜在的靶点。同源重组修复(homologous recombination repair, HR)是DSBR的一种精确机制,主要在细胞周期的S和G2期发生^[21]。HR依赖于姐妹染色体单体上的同源序列作为模板,通过MRN复合体(MRE11-RAD50-NBS1)和共济失调毛细血管扩张突变(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)激酶的激活,

以及BRCA1、BRCA2、PALB2和RAD51等关键蛋白的协同作用,实现对受损DNA链的精确修复^[22-26]。非同源末端链接(non-homologous end joining, NHEJ)则是另一种DSBR途径,它在哺乳动物细胞中占主导地位,不受细胞周期限制。NHEJ涉及Ku70/Ku80复合体、DNA-PKcs、Artemis、XRCC4、DNA连接酶IV和XLF等关键蛋白,通过直接连接DSB末端而不依赖同源序列^[15, 25-29]。NHEJ的效率和准确性较HR低,可能导致突变和染色体结构的异常,但在脑胶质瘤中,NHEJ的异常激活可能与治疗抵抗性相关。替代末端链接(alternative-non-homologous end-joining, Alt-NHEJ),也被称为微同源介导末端连接(microhomology-mediated end joining, MMEJ)^[30],也是DSBR的一条途径^[31],特别在G2期活性最高,保真度较NHEJ低,更容易发生染色体易位^[32]。其过程不依赖于Ku70、DNA-PKcs和XLF,而是依赖于微同源序列和PARP-1等蛋白^[25-26, 33-35]。Alt-NHEJ的异常可能导致免疫反应的激活,进而影响脑胶质瘤的治疗效果^[36]。

ATM和NBS1基因的突变可能与脑胶质瘤易感性增加有关^[37]。ATM在DSB信号通路中起到关键作用,通过磷酸化H2AX和其他底物,放大DSB信号并激活细胞周期检查点^[24],从而影响脑胶质瘤细胞对放疗和化疗的敏感性。故进一步深入解析该修复途径及其在脑胶质瘤发生、发展和治疗反应中的具体作用,对于识别潜在治疗靶点、优化个体化治疗方案并提升患者的治疗效果和预后具有重要的科学意义和临床价值。

二、脑胶质瘤相关的DNA损伤修复基因研究进展

1. MMR中关于脑胶质瘤基因的研究进展:自20世纪90年代起,替莫唑胺(temozolomide, TMZ)被批准用于脑胶质瘤的治疗后,DNA MMR基因突变导致的对烷化剂的耐药性成为了提高TMZ疗效的主要障碍。MMR突变型的脑胶质瘤因其缺乏有效的T细胞浸润、高度的肿瘤异质性、低生存率以及对PD-1阻断疗法反应不佳,成为脑胶质瘤治疗上的一大挑战。Touat等^[38]建立的一个模型中表明,与其他MMR缺陷肿瘤相比,MMR缺陷患者的免疫系统缺乏对MMR缺陷脑胶质细胞瘤的识别和对PD-1阻断的反应,并进一步表明MMR缺陷会导致脑胶质瘤发生超突变和获得性TMZ耐药。另有研究同样指出,MMR缺陷的脑胶质瘤患者免疫系统无法有效识别MMR缺陷的肿瘤细胞,且MMR缺陷与肿瘤的高突变率和对TMZ的耐药性密切相关^[39]。MSH6

基因的失活被认为是脑胶质瘤细胞对TMZ产生耐药性的关键分子机制,而TMZ治疗与MMR基因缺失在脑胶质瘤患者中的关联性也得到了证实^[40]。

2. NER中与脑胶质瘤相关基因的研究进展:Adel Fahmideh等^[41]通过对多篇关于DNA修复基因的种系(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与脑胶质瘤风险进行Meta分析发现,NA修复基因ERCC1、ERCC2中的SNPs rs3212986、rs13181可能增加脑胶质瘤易感性,而DNA修复基因PARP-1和O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)中的多态性rs1136410和rs12917与脑胶质瘤易感性降低相关。Wrensch等^[42]通过对脑胶质瘤患者的数据分析发现,ERCC1和XPD基因的多态性可能在脑胶质瘤的易感性和生存中发挥重要作用。其中,ERCC1 118T/T和XPD 751Gln/Gln基因型的表达水平与脑胶质瘤的发生存在中等程度的相关性,并显著影响患者的预后。同时,XPD Lys751Gln的多态性可能适度增加脑胶质瘤的患病风险。然而,美国基于人群的大样本对照研究未发现ERCC1个体杂合基因型与脑胶质瘤风险之间的显著相关性。因此,ERCC1和XPD多态性与脑胶质瘤之间的关系仍需更大样本量和更全面的研究加以验证。

3. BER中与脑胶质瘤相关基因的研究进展:TMZ治疗脑胶质瘤疗效下降不仅是源于TMZ治疗导致的MMR获得性耐药, TMZ药物代谢中TMZ的外排过多也会造成TMZ疗效下降。Hong等^[43]研制了一种小分子抑制剂EPIC-1042(C20H28N6),通过阻止TMZ外排、自溶酶体诱导PARP1降解扰乱BER通路以及抑制后续自噬通量来增强TMZ的作用。

Yosunkaya等^[44]通过对119例脑胶质瘤患者以及180名对照受试者进行XRCC1 Arg399Gln和PARP1 Val762Ala多态性检测,观察到脑胶质瘤患者中XRCC1纯合子(GG)(31%)和杂合子(AG)(56%)的多态性基因型频率显著高于对照组;关于PARP1Val762Ala的多态性,只有Val/Ala(VA)基因型在对照组中更显著。将XRCC1和PARP1共同基因型组合(AA/VV)为参考,分析发现XRCC1 AG或GG与PARP1 VA或AA组合观察到患脑胶质瘤的风险增加,XRCC1 AG或GG和PARP1 VV组合似乎也与患脑胶质瘤风险的改变有关。具体表现在该研究结果中,XRCC1 Arg/Gln(AG)和Gln/Gln(GG)基因型是患脑胶质瘤的重要危险因素;PARP1 Val762Ala多态性不是危险因素,但Val/Ala(VA)基因型本身似

乎具有预防脑胶质瘤的作用。另外还有研究表明 XRCC1 中的 rs25487 可能增加脑胶质瘤易感性^[41]。

X线交叉互补组1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1)在BER中扮演着桥梁的角色,尽管其本身缺乏催化活性,但能够促进BER组分之间的相互作用,对于辐射诱导的DNA损伤修复具有重要作用。并且有多项研究表明, XRCC1在脑胶质瘤的治疗效果和预后中可能起到关键作用,尤其是在提高对放疗的敏感性方面^[17, 45-47]。

三、脑胶质瘤治疗抵抗的研究进展

1. DNA甲基化试剂治疗脑胶质瘤: TMZ和丙卡巴肼是常见的DNA甲基化试剂。特别是TMZ,作为一种常规口服药物,广泛用于治疗脑胶质瘤,构成了脑胶质瘤标准治疗的关键部分。TMZ的作用机制在于通过促进DNA甲基化来对脑胶质瘤细胞产生毒性作用从而实现治疗效果。该过程具有高度的pH依赖性的,具体涉及水分子在TMZ的C4位置发生反应,释放出CO₂,并生成中间产物5-(3-甲基-1-三氮烯)咪唑-4-羧酰胺(MTIC)^[48]。MTIC进一步降解为甲基重氮离子,引发DNA损伤,导致肿瘤细胞死亡,最终转化为5-氨基-4-甲酰胺咪唑(AIC)并排出体外^[49]。TMZ引起的DNA损伤主要发生在鸟嘌呤的N7位置,其次是腺嘌呤的O3位置和鸟嘌呤的O6位置。

尽管TMZ在治疗脑胶质瘤方面具有显著疗效,但其溶解度、水解性、非特异性毒性以及血脑屏障等因素会影响其药效的充分发挥。为了克服这些限制并提高TMZ的疗效,采用联合治疗策略已被证明是有效的。例如, TMZ与放疗的联合治疗、与其他化疗药物如紫杉醇或5-氟尿嘧啶的联合治疗、与核酸的联合治疗、与其他抑制剂的联合治疗,以及TMZ结合光动力疗法等,尤其是电离辐射(ionizing radiation, IR)与TMZ的联合治疗显示出较为显著的疗效^[50]。目前已知MGMT的甲基化状态是TMZ化疗反应的预测因子,有学者使用¹⁸F-DOPA PET引导的剂量递增放射治疗(dose-escalated radiation therapy, DERT)方法进行研究,发现¹⁸F-DOPA PET在识别生物侵袭性和残留胶质瘤方面具有潜在价值,并且分别提高了MGMT未甲基化和MGMT甲基化患者的无进展生存期和总生存期^[51]。

考虑到细胞内初级损伤易被修复的特点,将初级损伤转变为更加难以修复的二级损伤可能会是更好治疗脑胶质瘤的方法。Lin等^[52]开发了一种名为咪唑四嗪(imidazotetrazine,简称KL-50)的新型试剂,

该试剂能够在DNA的O6-鸟嘌呤位置引入2-氟乙基损伤。KL-50在体外实验中显示出对MGMT缺陷型脑胶质瘤细胞具有显著的抗肿瘤效果,且这种效果不受MMR状态的影响。KL-50对MGMT缺陷细胞的选择性毒性是其他2-氯乙基化剂的25倍,而在正常人成纤维细胞中的毒性并未增加,显示出其潜在的选择性抗肿瘤活性。尽管KL-50展现出了克服MMR突变引起的耐药性的潜力,但目前尚缺乏临床试验来验证其在脑胶质瘤治疗中的有效性。关于MGMT表达方面, Yang等^[53]研究发现K-M增强子能增强脑胶质瘤对TMZ的耐药性, Bortezomib可增加GBM对TMZ的敏感性。

此外,纳米技术在脑胶质瘤治疗领域也展现出巨大潜力。基于聚合物和脂质的纳米系统,通过提高TMZ的疗效对脑胶质瘤的治疗起到了积极作用^[54]。纳米级抑制剂,如BIP-MPC-NP,通过靶向EGFR和MET信号通路,有望成为治疗脑胶质瘤的新方法。BIP-MPC-NP通过将Inherbin3和cMBP偶联在NHS-PEG8-Mal修饰的MPC纳米颗粒表面,减少EGFR和MET信号通路之间的相互作用,并通过p38介导的磷酸化作用,降低E2F1的转录活性,从而增强TMZ的治疗效果^[55]。

综上,由于患者个体差异的存在,个体化治疗策略对于改善脑胶质瘤患者的预后至关重要。因此,需要进一步探索更多针对个体差异的治疗方法,以优化TMZ的治疗效果,提高患者的生活质量和生存率。

2. IR治疗脑胶质瘤: IR是一种常见的导致DNA损伤的原因, IR会引起细胞中产生各种活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)进而导致DNA损伤,借助这一特点,可以用IR来治疗脑胶质瘤。IR引起的DNA损伤大多数为碱基修饰,例如8-OxoG; IR还会导致DNA断裂。有研究报道, 1Gy IR会导致每个细胞约1 000个SSB和35个DSB^[56],虽然DSB所占比例不多,但是由于DSB对细胞的灾难性,使得DSB在IR诱导的细胞毒性中占有重要地位。常用的放疗辐射量为60 Gy,常规的放疗覆盖距离脑胶质瘤边缘2~3 cm。脑胶质瘤细胞被单纯IR照射容易出现辐射耐受的情况。因此想要进一步通过IR消除脑胶质瘤细胞,可以通过抑制DNA损伤修复信号通路中的特定物质来达到放射增敏的效果。

ATM以及与Rad3相关的共济失调毛细血管扩张(ataxia telangiectasia and Rad3 related protein, ATR)分别在不同的DNA损伤修复过程中起到关键作用,两者的底物显著重叠^[57]。其中ATR可以解决复制叉

停滞的问题,是细胞在基本条件下生存所必需的^[58]。有研究表明,ATM缺陷会导致肿瘤细胞对P53无关的放射增敏^[59],并且另有报道ATM的化学抑制可以有效地使P53突变的胶质母细胞瘤细胞对IR的敏感性增强^[60]。在修复DSB的过程中,HR和NHEJ存在部分冗余^[61],因此在IR的基础上,同时抑制ATM和DNA-PK似乎会是增强IR治疗效果的好方法。有临床试验证明,一种小分子抑制剂NVP-BE235,可以同时抑制PIKK、ATM和DNA-PK,是一种有效的放射增敏剂^[62],但是NVP-BE235的一个不足是抑制ATR的功能并不显著^[63],又由于ATR是细胞和机体生存所必需的,因此NVP-BE235的这一不足可以认为是优点。抑制检查点激酶信号或许是放射增敏的另一种方式,有研究表明Chk1抑制剂增强了包括IR在内的DSB诱导剂的毒性^[64],也有研究表明Chk1是通过对HR活性的抑制作用导致的放射增敏^[65]。

在大量研究DNA-PKcs缺陷的细胞和动物研究中发现,DNA-PKcs可以提高机体对放疗的敏感性。在放疗耐受的胶质母细胞瘤中,APLF作为调节NHEJ DNA末端切除的关键蛋白的含量增加,说明APLF可能是胶质母细胞瘤的一个潜在治疗靶点^[66]。Huang等^[67]通过Western blot法、荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、克隆形成实验等方法测量出不同剂量X线照射的脑胶质瘤细胞中酰辅酶A合成酶长链家族成员4(Acyl-CoA synthetase long chain family member4, ACSL4)的蛋白水平、铁死亡标志物、细胞内铁相关蛋白的相对mRNA水平以及评估脑胶质瘤细胞的放射敏感性等,发现电离辐射可诱导脑胶质瘤细胞脂质过氧化和铁死亡,铁死亡的增多与X线照射的脑胶质瘤细胞的存活成反相关,并且敲低CA9可增强脑胶质瘤细胞的放射敏感性。Fletcher-Sananikone等^[68]通过建立小鼠模型,研究者对受辐射小鼠大脑进行了转录组学分析和肿瘤形成潜能评估。结果表明,脑胶质瘤的复发部分归因于脑胶质瘤微环境中的正常细胞在放疗辐射后出现衰老,进一步导致细胞恶性转化,从而促进肿瘤的再次发生,即辐射肿瘤微环境中衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)因子通过激活受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)进而促进脑胶质瘤生长,也进一步强调了抗衰老药物对于降低脑胶质瘤复发可能性的潜在作用。这些研究为提高脑胶质瘤的放疗效果提供了新思路。

3. PARP抑制剂治疗脑胶质瘤: PARP1是聚(ADP-核糖)聚合酶家族的重要成员,在调控包括DNA修复途径在内的生物行为中发挥重要作用。PARP1在调节DNA修复过程中催化ADP核糖的结合^[69]。PARP切割是细胞凋亡和半胱天冬酶激活的一个标志,通常与DNA损伤反应的取消有关。因此,抑制PARP1可诱导肿瘤中的DSB,而PARP抑制剂是治疗癌症的潜力药物。在异种移植小鼠模型中, TMZ联合奥拉帕尼相较于只用TMZ治疗,明显抑制HG7RNC组小鼠的肿瘤生长,使小鼠的生存期延长,免疫组化结果显示TMZ联合奥拉帕尼组显示 γ -H2AX增加,激活CASP3和裂解PARP1。以上结果表明,在TMZ耐药胶质瘤中,PARP抑制剂与TMZ联合通过抑制ATR介导的PARP1来抑制胶质瘤的生长^[7]。

α 地中海贫血/智力迟钝综合征x连锁(Alpha Thalassemia/Retardation X-Linked, ATRX)是染色质重塑的SWI/SNF样家族之一。ATRX的缺失是神经胶质瘤中最常见的遗传异常之一。ATRX通过介导H3.3在染色质上的沉积,在基因组重塑和稳定中发挥作用; ATRX还可以募集修饰酶,促进H3K9me3的维持,调节ATM信号通路的激活^[7]。在TMZ耐药胶质瘤细胞中, ATRX通过STAT5b/TET2复合物介导的DNA去甲基化而上调, ATRX通过抑制FADD启动子区域H3K27me3的富集而下调FADD,从而促进PARP1的稳定。进一步证明PARP抑制剂可能是克服ATRX介导的TMZ耐药脑胶质瘤的潜在佐剂^[7]。FADD是调节PARP1裂解的肿瘤坏死因子。FADD与受体的死亡结构域相互作用,导致半胱氨酸-天冬氨酸特异性蛋白酶-8(cysteiny aspartate specific proteinase-8, CASP8)活化,随后激活下游几种级联反应,最终诱导细胞凋亡^[7]。

Higuchi等^[70]研究发现,分别用veliparib、TMZ以及TMZ联合veliparib治疗LN229-shNS和LN229-shMSH6侧腹肿瘤的裸小鼠, TMZ联合veliparib对LN229-shNS肿瘤生长抑制效果明显,但与单独用药的治疗效果没有显著改变, TMZ联合veliparib治疗LN229-shMSH6肿瘤优于单药治疗,并与体外试验一致,因此得出结论veliparib联合TMZ可抑制MSH6缺陷胶质母细胞瘤的肿瘤生长,并且该团队继续证实了PARP抑制剂可恢复MSH6缺乏、MMR缺乏的TMZ耐药的脑胶质瘤对TMZ的敏感性。

4. 拓扑异构酶(topoisomerases, TOPs)抑制剂治疗脑胶质瘤: TOPs是一种切割DNA链,会将DNA超螺旋结构解螺旋,接着再连接松弛DNA超螺旋结

构的蛋白质, TOPs抑制剂通过阻断其中的再连接步骤导致DNA链断裂累积,使得细胞功能异常进而导致细胞死亡。喜树碱和拓扑替康等拓扑异构酶 I (TOP I) 抑制剂通过切割一条DNA链导致单链DNA断裂(single-strand breaks, SSBs) 累积,使得S期的复制叉停滞,进而将SSBs转换为细胞致死性更强的DSB;依托泊苷和蒽环类药物等拓扑异构酶 II (TOP II) 抑制剂通过切割2条DNA链导致DSB累积^[71],因此, TOPs抑制剂可作为治疗脑胶质瘤的一种潜在策略。已有研究表明,拓扑异构酶 II β (TOP2B) 对人类脑胶质瘤中的PDGFRA和MYC基因具有调控作用。通过动物模型和细胞实验发现,对于TOP2B高表达或活性较高的脑胶质瘤, TOP2B可能成为一种有效的治疗靶点^[72]。

TOPs抑制剂在纳米载体方面的研究取得了重要进展。一种基于铁蛋白的纳米载体The-0504,由于其高生物相容性和优异的水溶性,能够高效负载TOPs抑制剂Genz-644282。通过与脑胶质瘤细胞表面高表达的转铁蛋白受体(TfR1)结合, The-0504实现了对脑胶质瘤细胞的精准靶向,展现出显著的治疗潜力,除了经典的静脉给药外,鼻脑途径是一种特殊的给药方式,并在动物实验中证明了鼻脑给药是安全且耐受性良好的给药途径^[73]。Li等^[74]研究发现直径 < 5 nm的超细氧化铁纳米粒子(ultra-small iron oxide nanoparticles, USIONPs)也可作为良好的给药载体,它可通过pH敏感的方式将TOP I抑制剂SN38在肿瘤微环境中释放,从而减少了对正常组织的损伤。一种新型聚合物名为PEAMotecan, Allen等^[75]发现该聚合物通过共轭喜树碱可在特定情况下缓慢释放喜树碱,使得喜树碱在体内保持活性的时间被延长,并在被释放后仍具有保护作用。

四、总结与展望

脑胶质瘤是CNS中最具侵袭性的恶性肿瘤之一,既对患者的生理健康构成严重威胁,也显著影响其心理。其治疗与研究面临重大挑战,这不仅源于其特殊的生长部位,还因其生物学特性,如治疗的高度抵抗性和对患者生活质量的严重影响。肿瘤细胞通过遗传变异和DNA修复缺陷,破坏正常的基因组稳定性,显著增加脑胶质瘤的发生风险。

DNA作为遗传信息的核心载体,其完整性对细胞功能和生命体存续至关重要。然而,DNA持续受到内外部因素的损伤,包括ROS、化学致癌物和紫外线辐射等。为维持基因组稳定性,细胞演化出复杂的DNA损伤反应机制,涵盖损伤检测、信号传导

及修复过程。这一机制不仅对预防遗传信息丢失和突变至关重要,还与细胞周期调控、凋亡及信号传导等关键生物学过程密切相关。这些机制在脑胶质瘤的发生和进展中发挥核心作用,是深入研究和开发新型治疗策略的重要基础。

目前,脑胶质瘤的治疗主要包括手术、放疗和化疗。放疗通过诱导DSB来杀伤肿瘤细胞,而化疗利用DNA甲基化试剂和TOPs抑制剂等手段增强肿瘤细胞的DNA损伤^[71, 76]。然而,这些治疗策略的疗效受到多种因素的限制,包括肿瘤细胞的治疗抵抗性、治疗后的高复发率以及对正常细胞的毒性。此外,血脑屏障的存在使许多潜在药物难以有效到达肿瘤部位,从而进一步削弱了治疗效果。

此外,脑胶质瘤的治疗抵抗机制极为复杂,涉及多个生物学过程,包括DNA修复途径的激活、细胞周期调控的异常以及凋亡信号通路的抑制等。此外,个体间的遗传背景、肿瘤特性及治疗敏感性差异,也显著影响治疗效果。化疗药物靶向性不足导致全身毒性增加,而治疗效果与不良反应的平衡仍是当前治疗中的主要挑战。与此同时,预后评估的不确定性和研究方法的局限性,进一步限制了对脑胶质瘤病理机制的深入理解。

为了克服以上局限性,研究者正在积极探索新型治疗策略,包括靶向治疗、免疫治疗和基因治疗等。靶向治疗针对肿瘤细胞的特定分子标记或信号通路,以减少对正常细胞的影响;免疫治疗通过激活患者免疫系统来识别并清除肿瘤细胞;基因治疗则试图通过修复或编辑肿瘤相关基因来抑制肿瘤生长。此外, EZH2抑制剂、HDAC抑制剂、BCL-2抑制剂和mTOR抑制剂等新型药物正展现出潜在的治疗价值^[77]。在结构生物学领域, G4结构可能为脑胶质瘤治疗提供突破性方向^[78];细胞代谢研究中,铁死亡机制的探索也引发了关注^[79];外泌体研究显示,突变型KRAS和EGFRvIII表达的肿瘤细胞可分泌含特定蛋白的外泌体^[80],这为靶向治疗提供了新的思路。

综上所述,未来的研究需聚焦于脑胶质瘤的分子机制,开发更为精准和高效的治疗方法,以改善患者的治疗效果和生活质量。同时,跨学科协作与国际合作将为攻克脑胶质瘤这一医学难题提供重要支持。新兴治疗方法的探索与临床应用,正为脑胶质瘤治疗带来前所未有的希望。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思设计、论文修订为蔡金全,数据分析和解释、论文撰写为赵云磊、胡靖洋

参 考 文 献

- [1] Couv  S, Ishchenko AA, Fedorova OS, et al. Direct DNA lesion reversal and excision repair in *Escherichia coli* [J]. *EcoSal Plus*, 2013, 5(2). DOI: 10.1128/ecosalplus.7.2.4.
- [2] Podhorecka M, Skladanowski A, Bozko P. H2AX phosphorylation: its role in DNA damage response and cancer therapy [J]. *J Nucleic Acids*, 2010; 920161. DOI: 10.4061/2010/920161.
- [3] Peddibhotla S, Lam MH, Gonzalez-Rimbau M, et al. The DNA-damage effector checkpoint kinase 1 is essential for chromosome segregation and cytokinesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(13): 5159-5164. DOI: 10.1073/pnas.0806671106.
- [4] Baptistella AR, Landemberger MC, Dias M, et al. Rab5C enhances resistance to ionizing radiation in rectal cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(6): 855-869. DOI: 10.1007/s00109-019-01760-6.
- [5] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [6] Meng X, Duan C, Pang H, et al. DNA damage repair alterations modulate M2 polarization of microglia to remodel the tumor microenvironment via the p53-mediated MDK expression in glioma [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 185-199. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.067.
- [7] Han B, Meng X, Wu P, et al. ATRX/EZH2 complex epigenetically regulates FADD/PARP1 axis, contributing to TMZ resistance in glioma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(7): 3351-3365. DOI: 10.7150/thno.41219.
- [8] Latham A, Shia J, Patel Z, et al. Characterization and clinical outcomes of DNA mismatch repair-deficient small bowel adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1429-1437. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2892.
- [9] Bowen N, Kolodner RD. Reconstitution of *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase ϵ -dependent mismatch repair with purified proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(14): 3607-3612. DOI: 10.1073/pnas.1701753114.
- [10] Motegi A, Masutani M, Yoshioka KI, et al. Aberrations in DNA repair pathways in cancer and therapeutic significances [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 58: 29-46. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.02.005.
- [11] Allmann S, Mayer L, Olma J, et al. Benzo[a]pyrene represses DNA repair through altered E2F1/E2F4 function marking an early event in DNA damage-induced cellular senescence [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(21): 12085-12101. DOI: 10.1093/nar/gkaa965.
- [12] Dalhus B, Laerdahl JK, Backe PH, et al. DNA base repair-recognition and initiation of catalysis [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2009, 33(6): 1044-1078. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00188.x.
- [13] da Costa A, Baiocchi G. Genomic profiling of platinum-resistant ovarian cancer: the road into druggable targets [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 77: 29-41. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.016.
- [14] Reed E. ERCC1 measurements in clinical oncology [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 1054-1055. DOI: 10.1056/NEJMe068162.
- [15] Christmann M, Tomicic MT, Roos WP, et al. Mechanisms of human DNA repair: an update [J]. *Toxicology*, 2003, 193(1/2): 3-34. DOI: 10.1016/s0300-483x(03)00287-7.
- [16] Spivak G. Nucleotide excision repair in humans [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2015, 36: 13-18. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.09.003.
- [17] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15): 1475-1485. DOI: 10.1056/NEJMra0804615.
- [18] Westerveld A, Hoeijmakers JH, van Duin M, et al. Molecular cloning of a human DNA repair gene [J]. *Nature*, 1984, 310(5976): 425-429. DOI: 10.1038/310425a0.
- [19] Dianov GL, Hubscher U. Mammalian base excision repair: the forgotten archangel [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(6): 3483-3490. DOI: 10.1093/nar/gkt076.
- [20] Wityk P, Piątek R, Nowak R, et al. Generation and characterization of a DNA-GCN4 oligonucleotide-peptide conjugate: the impact DNA/protein interactions on the sensitization of DNA [J]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3630. DOI: 10.3390/molecules25163630.
- [21] Cromie GA, Connelly JC, Leach DR. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans [J]. *Mol Cell*, 2001, 8(6): 1163-1174. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00419-1q.
- [22] Huen MS, Sy SM, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(2): 138-148. DOI: 10.1038/nrm2831.
- [23] Mimitou EP, Symington LS. Sae2, Exo1 and Sgs1 collaborate in DNA double-strand break processing [J]. *Nature*, 2008, 455(7214): 770-774. DOI: 10.1038/nature07312.
- [24] Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 179-204. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.019.
- [25] Tazzite A, Jouhadi H, Benider A, et al. BRCA mutational status is a promising predictive biomarker for platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(10): 962-973. DOI: 10.2174/1389450121666200203162541.
- [26] Cruz SM, Miller RE. Targeted therapies in gynaecological cancers [J]. *Histopathology*, 2020, 76(1): 157-170. DOI: 10.1111/his.14009.
- [27] Goldstein M, Derheimer FA, Tait-Mulder J, et al. Nucleolin mediates nucleosome disruption critical for DNA double-strand break repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(42): 16874-16879. DOI: 10.1073/pnas.1306160110.
- [28] Caston RA, Gampala S, Armstrong L, et al. The multifunctional APE1 DNA repair-redox signaling protein as a drug target in human disease [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(1): 218-228. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.10.015.
- [29] Leber R, Wise TW, Mizuta R, et al. The XRCC4 gene product is a target for and interacts with the DNA-dependent protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(3): 1794-1801. DOI: 10.1074/jbc.273.3.1794.
- [30] Truong LN, Li Y, Shi LZ, et al. Microhomology-mediated end joining and homologous recombination share the initial end resection step to repair DNA double-strand breaks in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(19): 7720-7725. DOI: 10.1073/pnas.1213431110.
- [31] Scully R, Panday A, Elango R, et al. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 698-714. DOI: 10.1038/s41580-019-0152-0.

- [32] Iliakis G, Murmann T, Soni A. Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: implications for the formation of chromosome translocations[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2015, 793: 166-175. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.07.001.
- [33] Ahrabi S, Sarkar S, Pfister SX, et al. A role for human homologous recombination factors in suppressing microhomology-mediated end joining[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(12): 5743-5757. DOI: 10.1093/nar/gkw326.
- [34] Ghezraoui H, Piganeau M, Renouf B, et al. Chromosomal translocations in human cells are generated by canonical nonhomologous end-joining [J]. *Mol Cell*, 2014, 55(6): 829-842. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.002.
- [35] Dunphy G, Flannery SM, Almine JF, et al. Non-canonical activation of the DNA sensing adaptor STING by ATM and IFI16 mediates NF- κ B signaling after nuclear DNA damage[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(5): 745-760.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.034.
- [36] Almine JF, O'Hare CA, Dunphy G, et al. IFI16 and cGAS cooperate in the activation of STING during DNA sensing in human keratinocytes[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14392. DOI: 10.1038/ncomms14392.
- [37] Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia and the Nijmegen breakage syndrome: related disorders but genes apart[J]. *Annu Rev Genet*, 1997, 31: 635-662. DOI: 10.1146/annurev.genet.31.1.635.
- [38] Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas[J]. *Nature*, 2020, 580(7804): 517-523. DOI: 10.1038/s41586-020-2209-9.
- [39] Yip S, Miao J, Cahill DP, et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4622-4629. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3012.
- [40] Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, et al. Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2038-2045. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2149.
- [41] Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumentio P, et al. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(6): 807-814. DOI: 10.1093/neuonc/nou003.
- [42] Wrensch M, Kelsey KT, Liu M, et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms and adult glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2005, 7(4): 495-507. DOI: 10.1215/S1152851705000037.
- [43] Hong B, Yang E, Su D, et al. EPIC-1042 as a potent PTRF/Cavin1-caveolin-1 interaction inhibitor to induce PARP1 autophagic degradation and suppress temozolomide efflux for glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1): 100-114. DOI: 10.1093/neuonc/noad159.
- [44] Yosunkaya E, Kucukyuruk B, Onaran I, et al. Glioma risk associates with polymorphisms of DNA repair genes, XRCC1 and PARP1[J]. *Br J Neurosurg*, 2010, 24(5): 561-565. DOI: 10.3109/02688697.2010.489655.
- [45] Whitehouse CJ, Taylor RM, Thistlethwaite A, et al. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair[J]. *Cell*, 2001, 104(1): 107-117. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00195-7.
- [46] Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7267): 1071-1078. DOI: 10.1038/nature08467.
- [47] Cleaver JE, Lam ET, Revet I. Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(11): 756-768. DOI: 10.1038/nrg2663.
- [48] Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(7): 2585-2597.
- [49] Spassova MK, Golovinsky EV. Pharmacobiochemistry of arylalkyltriazenes and their application in cancer chemotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 1985, 27(3): 333-352. DOI: 10.1016/0163-7258(85)90074-9.
- [50] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
- [51] Laack NN, Pafundi D, Anderson SK, et al. Initial results of a phase 2 trial of (18)F-DOPA PET-guided dose-escalated radiation therapy for glioblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(5): 1383-1395. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.032.
- [52] Lin K, Gueble SE, Sundaram RK, et al. Mechanism-based design of agents that selectively target drug-resistant glioma[J]. *Science*, 2022, 377(6605): 502-511. DOI: 10.1126/science.abn7570.
- [53] Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39. DOI: 10.1186/s12943-022-01513-z.
- [54] Iturrioz-Rodríguez N, Sampron N, Matheu A. Current advances in temozolomide encapsulation for the enhancement of glioblastoma treatment[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2734-2756. DOI: 10.7150/thno.82005.
- [55] Meng X, Zhao Y, Han B, et al. Dual functionalized brain-targeting nanoinhibitors restrain temozolomide-resistant glioma via attenuating EGFR and MET signaling pathways[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 594. DOI: 10.1038/s41467-019-14036-x.
- [56] Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(9): 5057-5062. DOI: 10.1073/pnas.0830918100.
- [57] Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 316-323. DOI: 10.1038/nature03097.
- [58] Brown EJ, Baltimore D. ATR disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(4): 397-402.
- [59] Westphal CH, Hoyes KP, Canman CE, et al. Loss of atm radiosensitizes multiple P53 null tissues[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(24): 5637-5639.
- [60] Biddlestone-Thorpe L, Sajjad M, Rosenberg E, et al. ATM kinase inhibition preferentially sensitizes p53-mutant glioma to ionizing radiation[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3189-3200. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3408.
- [61] Takata M, Sasaki MS, Sonoda E, et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells[J]. *EMBO J*, 1998, 17(18): 5497-5508. DOI: 10.1093/emboj/17.18.5497.

- [62] Konstantinidou G, Bey EA, Rabellino A, et al. Dual phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin blockade is an effective radiosensitizing strategy for the treatment of non-small cell lung cancer harboring K-RAS mutations[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7644-7652. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0823.
- [63] Toledo LI, Murga M, Zur R, et al. A cell-based screen identifies ATR inhibitors with synthetic lethal properties for cancer-associated mutations[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(6): 721-727. DOI: 10.1038/nsmb.2076.
- [64] Shao RG, Cao CX, Shimizu T, et al. Abrogation of an S-phase checkpoint and potentiation of camptothecin cytotoxicity by 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in human cancer cell lines, possibly influenced by P53 function[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(18): 4029-4035.
- [65] Engelke CG, Parsels LA, Qian Y, et al. Sensitization of pancreatic cancer to chemoradiation by the Chk1 inhibitor MK8776 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4412-4421. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3748.
- [66] Dong W, Li L, Teng X, et al. End processing factor APLF promotes NHEJ efficiency and contributes to TMZ- and ionizing radiation-resistance in glioblastoma cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10593-10605. DOI: 10.2147/OTT.S254292.
- [67] Huang W, He Y, Yang S, et al. CA9 knockdown enhanced ionizing radiation-induced ferroptosis and radiosensitivity of hypoxic glioma cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2023, 99(12): 1908-1924. DOI: 10.1080/09553002.2023.2235433.
- [68] Fletcher-Sananikone E, Kanji S, Tomimatsu N, et al. Elimination of radiation-induced senescence in the brain tumor microenvironment attenuates glioblastoma recurrence[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5935-5947. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0752.
- [69] Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 329(1): 110-115. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.07.004.
- [70] Higuchi F, Nagashima H, Ning J, et al. Restoration of temozolomide sensitivity by PARP inhibitors in mismatch repair deficient glioblastoma is independent of base excision repair[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1690-1699. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2000.
- [71] Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 129-143. DOI: 10.1146/annurev-med-081313-121208.
- [72] Gonzalez-Buendia E, Zhao J, Wang L, et al. TOP2B enzymatic activity on promoters and introns modulates multiple oncogenes in human gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5669-5680. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0312.
- [73] Marrocco F, Falvo E, Mosca L, et al. Nose-to-brain selective drug delivery to glioma via ferritin-based nanovectors reduces tumor growth and improves survival rate[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 262. DOI: 10.1038/s41419-024-06653-2.
- [74] Li Y, Xie M, Jones JB, et al. Targeted delivery of DNA topoisomerase inhibitor SN38 to intracranial tumors of glioblastoma using Sub-5 ultrafine iron oxide nanoparticles[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(14): e2102816. DOI: 10.1002/adhm.202102816.
- [75] Allen J, Wang J, Zolotarskaya OY, et al. PEAMotecan, a novel chronotherapeutic polymeric drug for brain cancer[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 36-48. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.02.003.
- [76] Hickman MJ, Samson LD. Role of DNA mismatch repair and p53 in signaling induction of apoptosis by alkylating agents[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(19): 10764-10769. DOI: 10.1073/pnas.96.19.10764.
- [77] Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 201. DOI: 10.1038/s41392-021-00572-w.
- [78] Varshney D, Spiegel J, Zyner K, et al. The regulation and functions of DNA and RNA G-quadruplexes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 459-474. DOI: 10.1038/s41580-020-0236-x.
- [79] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [80] Kalluri R, LeBleu VS. The Biology, Function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.

(收稿日期: 2024-01-20)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部