



电子、语音版

·综述·

DNA-PKcs 抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的作用与前景

方翔¹, 田国鹏¹, 白升伟¹, 罗玉松¹, 潘亚文^{1,2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

3. 兰州大学第二医院神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要: 胶质母细胞瘤是人类中枢神经系统肿瘤中恶性程度最高、预后最差的一类肿瘤, 尽管目前对于胶质母细胞瘤可采取手术、辅助放射、化学药物等治疗方式, 其预后仍然较差。新的起源学说认为胶质母细胞瘤中的胶质瘤干细胞可能起源于脑室下区, 并且与该区的神经干细胞相关。而这种具有干细胞特性的肿瘤细胞与其他干细胞一样, 拥有极强的 DNA 损伤修复能力, 并且可以通过这种 DNA 损伤修复作用来增强肿瘤对于放射治疗的顽固抗性。该文探讨通过抑制 DNA 损伤修复的关键酶来拮抗胶质母细胞瘤的放疗抗性, 提高患者预后的可能性。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 64–68]

关键词: 胶质母细胞瘤; DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基抑制剂; 胶质母细胞瘤干细胞; 放疗抗性

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.013

Role and prospect of DNA-PKcs inhibitors in treatment of glioblastoma

FANG Xiang¹, TIAN Guopeng¹, BAI Shengwei¹, LUO Yusong¹, PAN Yawen^{1,2,3}

1. The Second Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China.

2. Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China.

3. Institute of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China.

Corresponding author: PAN Yawen, Email: panyawen666@sohu.com

Abstract: Glioblastoma (GBM) is a type of human central nervous system tumor with the highest degree of malignancy and the worst prognosis. Although GBM is currently treated with surgical treatment, adjuvant radiotherapy, and chemotherapy, it still has a poor prognosis. At present, the new theory of origin believes that glioma stem cells in GBM may originate from the subventricular zone and are associated with the neural stem cells in this zone. Such tumor cells with stemness, like other stem cells, have a strong ability for DNA damage repair and can thus enhance the resistance of tumor to radiotherapy. This article describes the strategies for GBM against radiotherapy through the ability of glioma stem cells for DNA damage repair and explores the possibility of antagonizing GBM radiotherapy resistance by inhibiting key enzymes for DNA damage repair, so as to improve patient prognosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 64–68]

Keywords: glioblastoma; DNA-PKcs inhibitors; glioblastoma stem cells; radiotherapy resistance

中枢神经系统肿瘤一般是指起源于中枢神经系统的、通常具有占位效应的一类肿瘤。美国中央脑肿瘤登记处(CBTRUS)统计, 2014 年—2017 年, 所有种类的中枢神经系统肿瘤发病率约为 23.79/100 000 人, 约 29.7% 的

中枢神经系统肿瘤是恶性的, 其中最常见的恶性中枢神经系统肿瘤是胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM), 占所有肿瘤的 14.5%, 占恶性肿瘤的 48.6%^[1]。GBM 主要由分化不良的细胞组成, 其特征是肿瘤细胞快速增殖浸润和

收稿日期: 2022-08-19; 修回日期: 2023-01-10

作者简介: 方翔(1995—), 男, 兰州大学第二临床医学院攻读硕士学位, 主要从事神经外科学神经胶质瘤方向的研究。

通信作者: 潘亚文(1966—), 男, 兰州大学第二医院副院长, 主任医师, 博士学位, 主要从事神经外科学神经胶质瘤方向的研究。

侵袭、肿瘤频繁复发和患者预后不良^[2]。对于GBM,目前应用最广泛的治疗方式仍是多模式治疗,即尽可能最大范围的手术切除病灶,同期使用替莫唑胺化疗和放射治疗,但即使是经过多模式治疗,GBM患者的中位生存时间仅仅约为1年^[3]。

放射治疗是一种到目前为止被广泛用于早期肿瘤的局部控制及肿瘤转移阶段姑息的治疗方式,能够有效地杀伤肿瘤细胞,对于患者的治疗及预后起到积极作用。放射治疗也是GBM治疗的重要方式,然而在近十余年放疗技术的进步中,如超分割、加速分割、常规分割、立体定向放射外科等治疗方法并没有显著改善GBM患者的生存率^[4]。近年来,越来越多的研究表明,胶质母细胞瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSC)的存在似乎会增加GBM患者手术、化疗和放疗后复发的风险,这可能与GSC通过多种内在特征和适应性机制逃避治疗的影响有关^[5-6]。因此,进一步了解GBM的发病机制,探究肿瘤的起源及发生发展的分子机制,寻找GBM难治性背后的原因,对于提高患者的预后及生活质量至关重要。

1 脑室下区、神经干细胞和胶质瘤干细胞的关系

1.1 胶质母细胞瘤的起源学说

关于GBM的起源,传统理论认为GBM源于正常脑细胞DNA突变的不断积累,原癌基因表达、抑癌基因被抑制表达,产生不受控制的增殖以及一些选择性生长优势,从而导致肿瘤的形成^[7]。而在过去的几十年中,越来越多的研究发现,在GBM细胞中有一小部分癌细胞具有一些干细胞特征,包括自我更新能力、增殖、多向潜能和迁移能力,结合近些年兴起的肿瘤干细胞学说,这一类细胞被称为GSC。一些学者认为,GBM很有可能起源于这些已经具有增殖能力的肿瘤干细胞,而GSC的干细胞特性也是GBM普遍预后不良的原因之一^[8-10]。由此产生了GBM的新起源假说:胶质瘤干细胞起源假说。

1.2 脑室下区、神经干细胞和胶质瘤干细胞的关系

临床上,GBM患者预后通常较差,然而即便是在GBM中,接触脑室下区(subventricular zone, SVZ)的这一类GBM似乎拥有更强的抗药性、辐射抗性以及更高的复发率。2019年,Berendsen等^[11]在回顾了53例GBM患者后提出,接触SVZ是胶质母细胞瘤的预后影响因素,即接触SVZ的GBM具有更多的肿瘤恶性行为、预后更差且极易复发。实际上,早在2007年,Lim等^[12]也提出了类似的观点,并进一步提出GBM的恶性行为可能与SVZ神经干细胞最密切相关。SVZ具体位于侧脑室的边界,在室管膜和纹状体的实质之间,是成年啮齿动物大脑中包含神经干细胞(neural stem cells, NSC)并分化形成新的神经细胞的2个神经源性壁龛之一^[13]。在早期的研究中,Alcantara Llaguno等^[14]研究表明,GSC可能起源于SVZ的NSC,随后Lee等^[15]在最近的文章中提供了该问题的分子遗传

学证据,表明SVZ中的NSC可能是包含人类GBM驱动突变的起源细胞。这一重要发现无疑进一步明确了SVZ、NSC、GSC是相互联系、相互影响的。

在近年来的研究中,Yamaki等^[16]发现,干细胞标志物CD133在接触SVZ的GBM中更高,而其他两种SVZ相关标志物神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)、波形蛋白(vimentin)也展现出了类似的趋势。Wang等^[17]也通过分析GSCs和NSCs在转录组学、代谢谱、肿瘤细胞的生物学行为和单细胞RNA测序分析等方面的相似性,证明了两者的存在是存在内在相关性的。与此同时,在小鼠模型上进行的肿瘤发生实验也同样支持GBM样侵袭性肿瘤起源于SVZ的理论。Aguirre等^[18]发现在小鼠中,SVZ细胞可以通过喙状迁移流迁移到许多其他区域,包括嗅球、海马体和纹状体等,且这些细胞相较其他NSC具有更多的迁移潜力。而在最近的研究中,Ripari等^[19]在SVZ和肿瘤之间鉴定出大量的NSC,并提出NSC和GBM细胞之间存在双向串扰,这种行为会导致SVZ生物学以及GBM患者预后的变化。随后,Lee等^[20]证实小鼠中NSC的癌驱动基因诱变会导致突变细胞从SVZ迁移到远处的大脑,并通过少突胶质细胞前体谱系的异常生长发展高级别胶质瘤。这些研究无疑进一步表明了SVZ中的NSC是产生GBM驱动突变的起源细胞

2 GSC与DNA损伤

2.1 干细胞与DNA损伤修复

干细胞一般是指具有自我更新、静止、增殖扩张的能力,能够分化为特定细胞谱系的一类细胞。而正是因为它的这种自我更新、增殖扩张、不断分化的能力,干细胞也通常表现出强大的DNA损伤反应。为了维持自身遗传信息的稳定,干细胞利用比正常体细胞更强的DNA损伤修复能力,来抵抗各种内源性及外源性损伤^[21]。而癌细胞,特别是癌干细胞(cancer stem cells, CSC)具有与胚胎干细胞或成体干细胞相似的能力,尤其是自我更新和分化,这也意味着CSC也同样拥有很强的DNA损伤修复能力^[22]。而CSC这种强大的DNA损伤修复能力也被证明和恶性肿瘤的治疗抵抗性息息相关。目前已有研究证明在CSC中,放射治疗后细胞的DNA损伤修复能力较治疗前变得更高^[23]。这已在多种肿瘤的CSC中得到证实,包括神经胶质瘤、鼻咽癌、前列腺癌和肺癌,其原因目前主要归于CSC在放疗后引起的双链断裂(double-strand breaks, DSB)检查点通路的激活^[24-27]。

放射治疗作为一种广泛的原发性肿瘤治疗方式,目前已经被广泛地应用于全身的肿瘤,特别是增殖活跃恶性肿瘤的局部控制治疗中,放射治疗发挥了可观的作用。放射治疗主要是对肿瘤组织进行电离辐射诱导损伤,而引起肿瘤细胞的DNA损伤凋亡、细胞周期停滞,达到抑制肿瘤增长、杀伤肿瘤细胞的目的^[28]。而对于恶性程度

比较高的肿瘤细胞则可以针对这一点,通过增强DNA损伤修复途径来增强对于放疗的抗性。2018年Chaiswing等^[29]指出,抗辐射的局部前列腺癌依赖于提高DNA修复系统的能力来增殖、自我更新和抵抗电离辐射损伤。相关研究也表明,在直肠癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、横纹肌肉瘤^[30-33]等肿瘤中,肿瘤细胞均可通过增强DNA损伤修复能力来增强自己对于放疗的抗性。

2.2 GSC与DNA损伤修复

有研究^[34]表明,表达CD133的神经胶质瘤细胞相对于大多数缺乏CD133的肿瘤细胞在电离辐射下存活的比例增加,表达CD133的肿瘤细胞可以激活DNA损伤检查点以响应辐射损伤,并且能够比不表达CD133的肿瘤细胞更有效地修复辐射诱导的DNA损伤。CD133阳性肿瘤细胞赋予了神经胶质瘤更强的放射抗性。无独有偶,已有研究表明,CD133是原始造血干细胞和NSC的标志物,CD133阳性的细胞表现出更强的干细胞特性^[35]。2017年,Ong等^[36]证明GSC通过上调与DNA损伤修复相关的增殖细胞核抗原相关因子(PAF)的表达来增强自己的自我更新、增殖扩张、不断分化的能力,从而产生对于放疗治疗的抗性。不难看出,GSC与其他干细胞一样,同样可以通过增强DNA损伤修复能力来提高自己的辐射抗性。

3 DNA依赖性蛋白激酶催化亚基抑制剂在治疗中的作用

DNA双链断裂(DSB)是最危险的DNA损伤类型,通常会引起严重的遗传信息丢失。细胞对于整个细胞周期中发生的DSB可以通过非同源DNA末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)途径和同源重组DNA末端连接(homologous recombination, HR)途径进行修复^[37]。NHEJ是指当DSB发生后,细胞不需要同源DNA分子模板的介导,而是通过Ku70-Ku80异源二聚体与DSB损伤位点结合,通过NHEJ聚合酶、核酸酶和连接酶复合物将2个DNA断端直接连接的修复途径^[38]。与HR途径相比,NHEJ途径的特点是修复速率快,可以发生在整个细胞周期中,但错配率相对较高。NHEJ是DSB修复的主要途径。而HR途径主要限于细胞周期S期和G2期,由于它主要依靠姐妹染色单体序列作为模板来介导修复,所以错配率相对较低^[39]。

DNA依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs)是由DNA激活蛋白激酶催化亚基肽(PRKDC)基因编码的酶,属于磷脂酰肌醇3激酶相关激酶蛋白家族。在NHEJ途径中,DNA-PKcs与Ku80-Ku70异源二聚体形成活性DNA-PK全酶,在随后的DNA损伤修复中发挥关键作用^[40]。作为检测和修复DSB的NHEJ途径关键参与者,是否可以通过抑制DNA-PKcs的活性,来减弱放疗后肿瘤细胞的DNA修复能力,从而达到对抗肿瘤细胞的放疗抗性,来提高疗效

呢?已有研究证明在白血病、淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、头颈癌、结肠癌、前列腺癌和肺癌中,DNA-PKcs抑制剂可以通过抑制DNA损伤修复的NHEJ途径增强肿瘤细胞对于放射治疗的敏感性^[41-43](见图1)。

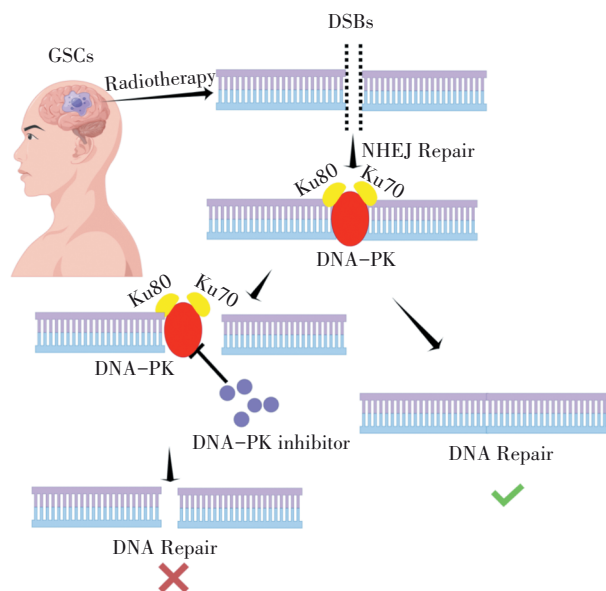


图1 DNA-PKcs抑制剂作用机制图

而在GBM中,Fang等^[44]研究发现,在小鼠成瘤模型中,可以通过抑制DNA-PK复合物与SOX-2(SRY-related HMG box-2, SOX-2)结合来抑制肿瘤细胞的DNA损伤修复能力,从而促进小鼠GBM对于放疗的敏感性。而Timme等^[45]也在早期的研究中证明了,DNA-PKcs抑制剂VX-984在原位GBM模型中显著增强了放疗效果,且单独使用VX-984不会影响肿瘤生长速率或荷瘤小鼠的存活率,表明这种DNA-PKcs抑制剂可作为经典的放射增敏剂。目前文献报道有2种DNA-PKcs抑制剂正在临床试验测试。M3814正在进行I期临床试验,主要被用于治疗晚期实体瘤和白血病患者^[46-47]。CC-115是一种新型化合物,可以与放射治疗、替莫唑胺化疗协同使用来改善恶性肿瘤患者的预后^[48]。

GBM是目前发现恶性程度最高的脑肿瘤,放射治疗具有无创、无痛、局部及可控性强等诸多优点,被广泛用于GBM的治疗中。GBM可以通过激活GSC的DNA损伤修复能力,通过NHEJ途径快速响应对抗放射治疗。DNA-PKcs在DNA损伤修复的NHEJ途径中发挥重要作用,是该途径的关键酶,我们可以通过抑制DNA-PKcs活性来增强GBM对于放射治疗的敏感性。虽然目前暂时没有可应用于临床的相关药物,但我们理由相信在不远的将来,经过进一步科学研究验证优化后,DNA-PKcs抑制剂可以在GBM的治疗中发挥作用。

参 考 文 献

- [1] OSTROM QT, PATIL N, CIOFFI G, et al. Corrigendum to: CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(7): 1214.
- [2] 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.
- [3] TAN AC, ASHLEY DM, LÓPEZ GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 299-312.
- [4] CABRERA AR, KIRKPATRICK JP, FIVEASH JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2016, 6(4): 217-225.
- [5] TAIAROL L, FORMICOLA B, FAGIOLI S, et al. The 3.0 cell communication: new insights in the usefulness of tunneling nanotubes for glioblastoma treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4001.
- [6] STEVANOVIC M, KOVACEVIC-GRUJICIC N, MOJSIN M, et al. SOX transcription factors and glioma stem cells: choosing between stemness and differentiation[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(10): 1417-1445.
- [7] GREAVES M, MALEY CC. Clonal evolution in cancer[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 306-313.
- [8] TANG XJ, ZUO CH, FANG PC, et al. Targeting glioblastoma stem cells: a review on biomarkers, signal pathways and targeted therapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 701291.
- [9] VOLOVETZ J, BEREZOVSKY AD, ALBAN T, et al. Identifying conserved molecular targets required for cell migration of glioblastoma cancer stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 152.
- [10] SHARIFZAD F, GHAVAMI S, VERDI J, et al. Glioblastoma cancer stem cell biology: potential theranostic targets[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 42: 35-45.
- [11] BERENDSEN S, VAN BODEGRAVEN E, SEUTE T, et al. Adverse prognosis of glioblastoma contacting the subventricular zone: biological correlates[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0222717.
- [12] LIM DA, CHA S, MAYO MC, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype[J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(4): 424-429.
- [13] ERIKSSON PS, PERFILIEVA E, BJÖRK-ERIKSSON T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus[J]. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1313-1317.
- [14] ALCANTARA LLAGUNO S, CHEN J, KWON CH, et al. Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 45-56.
- [15] LEE JH, LEE JE, KAHNG JY, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 243-247.
- [16] YAMAKI T, SHIBAHARA I, MATSUDA KI, et al. Relationships between recurrence patterns and subventricular zone involvement or CD133 expression in glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(3): 489-499.
- [17] WANG ZY, ZHANG H, XU SC, et al. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 124.
- [18] AGUIRRE A, GALLO V. Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(46): 10530-10541.
- [19] RIPARI LB, NORTON ES, BODOQUE-VILLAR R, et al. Glioblastoma proximity to the lateral ventricle alters neurogenic cell populations of the subventricular Zone[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 650316.
- [20] LEE JH, LEE JH. The origin-of-cell harboring cancer-driving mutations in human glioblastoma[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(10): 481-483.
- [21] PILZECKER B, BUONINFANTE OA, JACOBS H. DNA damage tolerance in stem cells, ageing, mutagenesis, disease and cancer therapy[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(14): 7163-7181.
- [22] STEINBICHLER TB, DUDÁS J, SKVORTSOV S, et al. Therapy resistance mediated by cancer stem cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 156-167.
- [23] YANG ZX, SUN YH, HE JG, et al. Increased activity of CHK enhances the radioresistance of MCF-7 breast cancer stem cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6): 3443-3449.
- [24] ROPPOLO M, DAGA A, GRIFFERO F, et al. Comparative analysis of DNA repair in stem and nonstem glioma cell cultures[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(3): 383-392.
- [25] WANG WJ, WU SP, LIU JB, et al. MYC regulation of CHK1 and CHK2 promotes radioresistance in a stem cell-like population of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1219-1231.
- [26] COJOC M, PEITZSCH C, KURTH I, et al. Aldehyde dehydrogenase is regulated by β -Catenin/TCF and promotes radioresistance in prostate cancer progenitor cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1482-1494.
- [27] DESAI A, WEBB B, GERSON SL. CD133⁺ cells contribute to radioresistance via altered regulation of DNA repair genes in human lung cancer cells[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 538-545.
- [28] ALBI E, CATALDI S, LAZZARINI A, et al. Radiation and thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 911.
- [29] CHAISWING L, WEISS HL, JAYSWAL RD, et al. Profiles of radioresistance mechanisms in prostate cancer[J]. *Crit Rev Oncol*, 2018, 23(1-2): 39-67.
- [30] CHANG H, WEI JW, TAO YL, et al. *CCR6* is a predicting biomarker of radiosensitivity and potential target of radiosensitization in rectal cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(4): 1203-1213.
- [31] LYNAM-LENNON N, REYNOLDS JV, MARIGNOL L, et al. Mi-

- croRNA-31 modulates tumour sensitivity to radiation in oesophageal adenocarcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(12): 1449-1458.
- [32] HESS J, UNGER K, ORTH M, et al. Genomic amplification of Fanconi anemia complementation group A (FancA) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Cellular mechanisms of radioresistance and clinical relevance[J]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 87-99.
- [33] PETRAGNANO F, PIETRANTONI I, CAMERO S, et al. Clinically relevant radioresistant rhabdomyosarcoma cell lines: functional, molecular and immune-related characterization[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 90.
- [34] BAO SD, WU QL, MCLENDON RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 756-760.
- [35] MIZRAK D, BRITTAN M, ALISON MR. CD133: molecule of the moment[J]. *J Pathol*, 2008, 214(1): 3-9.
- [36] ONG DST, HU BL, HO YW, et al. PAF promotes stemness and radioresistance of glioma stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(43): E9086-E9095.
- [37] JACKSON SP, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7267): 1071-1078.
- [38] CHANG HHY, PANNUNZIO NR, ADACHI N, et al. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(8): 495-506.
- [39] 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.
- [40] YUE XQ, BAI CJ, XIE DF, et al. DNA-PKcs: a multi-faceted player in DNA damage response[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 607428.
- [41] TSUJI T, SAPINOSO LM, TRAN T, et al. CC-115, a dual inhibitor of mTOR kinase and DNA-PK, blocks DNA damage repair pathways and selectively inhibits ATM-deficient cell growth *in vitro*[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74688-74702.
- [42] GIGUÈRE V. DNA-PK, nuclear mTOR, and the androgen pathway in prostate cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(4): 337-347.
- [43] WISE HC, IYER GV, MOORE K, et al. Activity of M3814, an oral DNA-PK inhibitor, in combination with topoisomerase II inhibitors in ovarian cancer models[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18882.
- [44] FANG XG, HUANG Z, ZHAI K, et al. Inhibiting DNA-PK induces glioma stem cell differentiation and sensitizes glioblastoma to radiation in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(600): eabc7275.
- [45] TIMME CR, RATH BH, O'NEILL JW, et al. The DNA-PK inhibitor VX-984 enhances the radiosensitivity of glioblastoma cells grown *in vitro* and as orthotopic xenografts[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(6): 1207-1216.
- [46] MOHIUDDIN IS, KANG MH. DNA-PK as an emerging therapeutic target in cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 635.
- [47] BIAU J, CHAUTARD E, VERRELLE P, et al. Altering DNA repair to improve radiation therapy: specific and multiple pathway targeting[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1009.
- [48] MUNSTER P, MITA M, MAHIPAL A, et al. First-in-human phase I study of a dual mTOR kinase and DNA-PK inhibitor (CC-115) in advanced malignancy[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10463-10476.

责任编辑:王荣兵