

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322296

· 综述 ·

ATM 相关信号通路在鼻咽癌中的作用研究进展

周威邦¹, 杨佩宣¹, 程小凌¹, 张小兵²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要:鼻咽癌是一种与 EB 病毒感染密切相关的头颈部恶性肿瘤, 其发病机制尚未完全阐明。放射治疗是鼻咽癌最主要的治疗手段, 而放疗抵抗则容易使肿瘤复发或转移并最终导致放疗失败。共济失调毛细血管扩张突变 (ATM) 基因主要在 DNA 双链断裂时被激活, 可参与调控 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞和凋亡等过程。研究表明, ATM 在鼻咽癌发生发展的不同阶段以及治疗干预的过程中发挥不同的作用, 并在鼻咽癌的放疗抵抗中扮演着重要的角色。近年来, 通过抑制 ATM 活性来降低放疗抵抗已成为学者们研究的热点。本文就 ATM 相关信号通路在鼻咽癌中的作用研究进展进行简要综述, 为鼻咽癌的治疗提供参考。

关键词:鼻咽癌; 共济失调毛细血管扩张突变; DNA 损伤修复; 放疗抵抗

中图分类号: R739.63

Research progress on the role of ATM-related signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Weibang¹, YANG Peixuan¹, CHENG Xiaoling¹, ZHANG Xiaobing²

(1. *the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China*; 2. *Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China*)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a kind of head and neck malignant tumor closely related to Epstein-Barr virus infection, and its pathogenesis has not been fully elucidated. Radiotherapy is the main treatment for nasopharyngeal carcinoma, while radio-resistance is easy to cause tumor recurrence or metastasis and ultimately lead to radiotherapy failure. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) gene is mainly activated when DNA double-strand breaks. ATM can participate in the regulation of DNA damage repair, cell cycle arrest and apoptosis. Studies have shown that ATM plays different roles in different stages of NPC development and in the process of therapeutic intervention. ATM also plays an important role in the radio-resistance of NPC. In recent years, a method for reducing the radio-resistance of tumors by inhibiting ATM activity has become a research hotspot. This paper briefly reviews the role and research progress of ATM-related signaling pathways in NPC, which will provide reference for the treatment of NPC.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; ATM; DNA damage repair; Radio-resistance

鼻咽癌是一种与 EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 感染密切相关的上皮源性头颈部恶性肿瘤, 好发于中国南部、东南亚和北非地区^[1]。鼻咽癌大部分属于非角化性癌, 恶性程度较高。早期和局部晚期鼻咽癌患者的预后通常较好, 而复发和转移性鼻咽癌患者的预后非常差, 中位生存期仅 20 个月^[2]。因此, 探究鼻咽癌发病的分子机制并制定新的治疗策略对于改善鼻咽癌患者的预后具有重要的临床意义。

近年来, DNA 损伤修复在鼻咽癌发病与治疗中

的作用逐渐成为国内外学者研究的热点。其中共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 基因是参与 DNA 损伤修复的重要基因之一, 其主要通过调控 DNA 双链断裂 (double-strand breaks, DSB) 的修复、细胞周期阻滞和凋亡, 维持细胞基因组的稳定性和抑制肿瘤的发生发展^[3]。此外有研究表明, ATM 相关信号通路还可能通过诱导鼻咽癌细胞的放疗抵抗, 降低鼻咽癌的放疗效果^[4]。本文综述了 ATM 相关信号通路在 DNA 损伤

第一作者简介: 周威邦, 男, 在读硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 张小兵, Email: 2674564586@qq.com

修复中的作用,以及在鼻咽癌发病、治疗和放疗抵抗中的研究进展,并为鼻咽癌的治疗提供新的思路。

1 ATM 概述

1.1 ATM 基因结构

共济失调毛细血管扩张症(ataxia-telangiectasia, AT)是一种常染色体隐性遗传病,AT患者具有全身多系统的临床表现,包括进行性小脑共济失调、颜面部毛细血管扩张、免疫缺陷及代谢紊乱,同时表现出对恶性肿瘤的易感性和对放射线的敏感性^[5]。AT是由于ATM基因无义或错义突变导致ATM蛋白活性丧失所致^[6],该基因最早在1995年时由Savitsky等^[7]通过原位克隆技术发现并命名。人类染色体的ATM基因位于11q22.3,由66个外显子组成,编码一个13kb长度的转录区,编码的蛋白产物为ATM蛋白,由3056个氨基酸组成,分子量为350KDa,属于一种丝氨酸/苏氨酸激酶。此外,ATM基因的突变或缺失也被证实与多种恶性肿瘤的发病密切相关^[8]。

1.2 ATM在DNA损伤修复中的作用机制

在人体细胞所有DNA损伤类型中,DSB被认为是最严重的一种,主要由电离辐射、氧自由基和化学药物引起,基因组中DSB的积累可能会导致基因组不稳定、染色体重排、癌症以及细胞死亡^[9]。DSB是激活ATM的主要因素,激活后的ATM会诱导下游蛋白发生一系列复杂的级联反应,以协调细胞的DSB修复、细胞周期阻滞和凋亡过程。

1.2.1 ATM主要由DSB激活 过去认为,在人体细胞中ATM蛋白以无活性的二聚体形式存在,但最新研究发现ATM二聚体包括“闭合”二聚体和相对较活跃的“开放”二聚体两种形态^[10]。DSB激活ATM的主要方式是将ATM二聚体解离为活性单体,而“开放”二聚体则可能是“闭合”二聚体与单体之间的过渡形态。MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合物是DSB的传感器,在ATM的激活中发挥核心作用^[11]。当DSB发生时,检控蛋白Rad17和组蛋白 γ -H2AX可将MRN复合物募集到DSB位点。Wang等^[12]研究发现Rad17相关途径主要负责MRN复合物的早期募集,而 γ -H2AX相关途径则负责MRN复合物在DSB位点的后期积累。到达损伤处的MRN复合物可将ATM二聚体募集到DSB位点,并解离ATM二聚体、刺激ATM蛋白的活性以响应DSB^[13]。在人体细胞中,Ser1981位点的自动磷

酸化是ATM激活的重要标志,该残基的磷酸化也是ATM停留在DSB位点的关键。激活后的ATM磷酸化DSB周围的 γ -H2AX,这会将更多的MRN复合物募集到该位点,并在MRN复合物和ATM之间形成正反馈,这种正反馈对于高效的信号传导至关重要^[14]。目前关于DSB激活ATM的确切机制仍不清楚,有待进一步的研究,且DSB也并非只是激活ATM的唯一条件。研究表明,在缺少DSB和MRN复合物等条件的情况下,ATM也可以在细胞严重缺氧、氧化应激等条件下被激活^[15-16]。

1.2.2 DSB通过ATM信号通路阻滞细胞周期

ATM相关信号通路的一个重要功能是当DSB发生时激活细胞周期检查点,从而使细胞周期停滞,为DSB修复提供了时间,提高DSB修复的保真度^[17]。其中,细胞周期检查点激酶2(checkpoint kinase 2, Chk2)是ATM的关键靶蛋白^[18],对于DNA损伤诱导的细胞周期阻滞和凋亡至关重要,Thr68位点的磷酸化是Chk2二聚化和激活的关键。激活后的Chk2会使细胞分裂周期蛋白25(cell division cyclin 25, CDC25)家族及其他靶蛋白磷酸化。CDC25蛋白家族是调节细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的磷酸酯酶,其中CDC25A主要去磷酸化并激活CDK2,促进细胞周期在G1/S及S期的进展;CDC25C则激活CDK1,促进G2/M期的进展^[19]。磷酸化的CDC25A和CDC25C失去了催化活性,无法激活下游的CDK1和CDK2,最终阻止细胞周期在G1/S、S和G2/M期的进程。因此,ATM/Chk2/CDC25是ATM发挥细胞周期阻滞功能最主要的信号通路。

1.2.3 DSB通过ATM信号通路促进细胞凋亡

ATM还可以直接或间接调控转录因子p53的活性。p53是一种肿瘤抑制因子,在多种应激反应中均发挥着重要作用。在正常情况下,p53通过泛素连接酶MDM2依赖的泛素化途径被降解,因此维持在一个低活性和低表达的水平^[20]。而DNA损伤后ATM对MDM2的磷酸化可解除MDM2对p53的负性调控,这是p53活化的重要机制^[21]。此外Chk2和ATM可以分别在Ser15和Ser20位点磷酸化p53,该过程对于p53的激活至关重要。活化的p53通过转录激活p21等细胞周期调节因子,p21可以与cyclin-CDK复合物发生相互作用并抑制其活性,阻滞细胞周期在G1/S和S期的进展^[22]。此外,当DNA损伤严重致无法修复或逃过细胞周期检查点而未修复时,ATM便会转而激活凋亡途径,其中p53依赖

的凋亡途径最为关键,也是目前研究得最多的凋亡机制。

1.2.4 ATM参与细胞周期不同阶段的DSB修复

真核细胞的DSB主要有两种修复方式:同源重组(homologous recombination, HR)和非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)。NHEJ在整个细胞周期都比较活跃,而HR在进入S期后才被激活。DNA末端切除是HR修复DSB的关键步骤,Wang等^[23]研究发现ATM在Thr859位点介导的CtIP蛋白磷酸化对于促进DNA末端切除具有重要意义,且CtIP蛋白的磷酸化能促使解旋酶BLM和核酸酶Exo1向DSB处聚集以启动HR修复。当ATM使CtIP过度磷酸化时,CtIP可以通过自身的降解并建立一个负反馈机制,从而限制DSB上的CtIP活性,防止DNA末端的过度切除^[24]。在G1期,ATM则可通过激活p53结合蛋白1并募集相关蛋白,限制DNA末端切除并促进NHEJ修复^[25]。

2 ATM相关信号通路与鼻咽癌

ATM相关信号通路对于维持基因组的稳定性和抑制细胞癌变至关重要。然而,对于已经逃脱了细胞监控系统的癌细胞而言,ATM则可能有利于癌细胞的存活,诱导癌细胞的放化疗抵抗,有助于癌细胞的增殖、侵袭和转移。ATM的靶向抑制剂在鼻咽癌的放化疗增敏中的应用则是近些年研究的热点。

2.1 ATM与鼻咽癌的发病

鼻咽癌的发病与遗传易感性、饮食因素、EBV感染等常见的危险因素密切相关^[1]。其中EBV感染是鼻咽癌最常见的病因,可以诱导抑癌基因的失活。ATM基因主要通过启动DNA损伤修复机制发挥其抑癌作用,而EBV感染可以抑制ATM及下游靶蛋白的活性,从而干扰DNA损伤修复途径的正常运作,导致EBV感染细胞基因组的不稳定和和相关肿瘤的发生^[26]。Bose等^[27]研究表明,仅在EBV阳性的鼻咽癌细胞株中可以观察到了ATM表达水平的显著下降,在EBV阴性的鼻咽癌细胞株中却无明显变化,且EBV阳性的鼻咽癌细胞株在 γ 射线照射后表现出有明显缺陷的DNA损伤修复,故推测EBV感染抑制ATM的表达,是鼻咽癌发病的重要环节。而这种抑制作用也可能与鼻咽癌细胞高度的放疗敏感性密切相关^[28]。

2.2 ATM与鼻咽癌的进展

与其他疱疹病毒类似,EBV的生命周期包含潜

伏感染和裂解感染两个阶段^[29]。鼻咽癌大多是由潜伏感染发展而来,Lung等^[30]首次发现4种由EBV编码的miRNAs(BART5-5p、BART7-3p、BART9-3p和BART14-3p)可以通过协同作用抑制ATM依赖的DNA损伤修复,并以此维持EBV的潜伏感染,为后续鼻咽癌的发展提供了条件。在外界条件的刺激下,EBV可由潜伏感染期进入裂解感染期,并产生大量的病毒颗粒以感染更多的细胞。研究表明,EBV的裂解复制会诱导ATM依赖的DNA损伤修复以响应裂解性病毒DNA的合成,但EBV能够巧妙地避开宿主细胞周期检查点的监视系统,并创造有利于病毒裂解复制的类似“S期”的细胞环境^[31]。此外,EBV的裂解再激活是病毒发挥致病作用的重要因素,其功能包括诱导细胞基因组的不稳定、逃避免疫监视、抑制细胞凋亡以及促进肿瘤的发生^[32]。Hau等^[33]研究发现在EBV感染的鼻咽上皮细胞中,ATM对于EBV的裂解再激活具有促进作用,且ATM可以通过磷酸化转录因子Sp1参与病毒复制区的形成,表明ATM相关信号通路有助于鼻咽上皮细胞内EBV的裂解复制,促进鼻咽癌的进展。

2.3 ATM与鼻咽癌的治疗

2.3.1 ATM在鼻咽癌放化疗中的作用 单纯放射治疗是针对早期鼻咽癌的主要治疗手段。但在鼻咽癌的首诊患者中,局部晚期鼻咽癌患者的占比超过70%,联合铂类药物的同步放化疗已成为局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案^[34]。而对于复发和转移性鼻咽癌,含铂类药物的多药联合化疗则为一线治疗方案。放射线和部分化疗药物均可作用于鼻咽癌细胞的DNA双链并使其断裂,并激活ATM依赖的DSB修复途径,诱导细胞周期阻滞或启动凋亡程序引起细胞死亡,从而达到治疗的目的^[35]。此外,在对鼻咽癌患者进行放疗前,识别那些会对放疗产生过度反应的患者具有积极的临床意义。通过观察放疗后DNA损伤相关识别和修复蛋白的变化,Vogin等^[36]发现放疗后1h内磷酸化的ATM蛋白最大值与放疗后产生过度反应的严重程度密切相关。证明ATM蛋白可以作为评估放疗安全性的特异性指标。

2.3.2 ATM参与鼻咽癌的放疗抵抗 放射治疗的疗效取决于肿瘤细胞的放疗敏感性。一些肿瘤细胞在低放射剂量下表现出高度的放疗敏感性,而在放射剂量增加时则会表现出对放疗的抵抗性^[37]。放疗抵抗是导致鼻咽癌等恶性肿瘤放疗失败的主要原因,常会导致肿瘤的局部复发或远处转移。鼻咽癌的放疗抵抗机制错综复杂,与多种信号通路有关,而

鼻咽癌细胞中异常增强的 DSB 修复机制可能在其中扮演了重要角色。某些 EBV 编码的 miRNAs,如 EBV-miR-BART8-3p 可以通过激活 ATM 相关信号通路以响应放疗导致的 DSB,并诱导鼻咽癌细胞的放疗抵抗^[38]。而 ATM 相关信号通路的异常激活导致肿瘤放疗抵抗的机制尚不明确,可能与肿瘤细胞 DNA 损伤的异常修复及凋亡的调控异常有关。此外,EBV 编码的病毒蛋白也参与了 EBV 相关肿瘤的放疗抵抗。其中,潜伏膜蛋白 1(the latent membrane protein 1,LMP1)是一种由 EBV 编码的致癌蛋白,在超过 75% 的鼻咽癌患者中均有表达。Ma 等^[39]研究表明 LMP1 可通过 NF- κ B 途径与 ATM 基因的启动子结合以促进 ATM 的表达,从而参与鼻咽癌的放疗抵抗,同时发现抑制 ATM 的表达可能提高 LMP1 阳性细胞的放疗敏感性。因此,EBV 既可以在潜伏感染阶段通过下调 ATM 的表达来降低细胞的 DNA 修复能力,促进鼻咽癌的发病,又可以在鼻咽癌接受放疗时通过各种途径上调 ATM 的表达来诱导鼻咽癌细胞的放疗抵抗。此外,对于应用化学药物治疗的局部晚期、复发或转移性鼻咽癌患者,癌细胞对化疗药物的耐药性是治疗的重大阻碍。而 ATM 依赖的 DNA 损伤修复途径同样与鼻咽癌的化疗耐药机制密切相关^[40],常导致化疗失败和预后不良。

以上表明,ATM 在鼻咽癌中的作用具有双面性。一方面,它能够在 DSB 发生时诱导细胞周期阻滞和凋亡,并参与 DSB 修复,维持正常鼻咽上皮细胞的基因组稳定性并抑制早期鼻咽癌的发生发展^[41]。另一方面,放疗和许多化疗药物可以通过诱发 DSB 来攻击鼻咽癌细胞,而 ATM 依赖的 DSB 修复则可能使鼻咽癌细胞适应这些治疗并存活下来,导致鼻咽癌的放化疗抵抗。

2.3.3 ATM 抑制剂在鼻咽癌靶向治疗中的应用

目前认为,使用放疗增敏剂或相关信号通路的靶向抑制剂来增强肿瘤细胞的放射敏感性是提高放疗效果和患者生存率的重要手段。近年来,研发 DNA 损伤修复相关信号通路的靶向抑制剂已成为克服肿瘤放疗抵抗的一种极具吸引力的策略,且已经取得了一些重要的进展和突破^[42],ATM 是其中一个重要的作用靶点^[43]。对鼻咽癌而言,研发特异性的 ATM 抑制剂可起到放疗增敏的作用,选择性抑制 ATM 的表达,可引起鼻咽癌细胞的 DSB 修复障碍、凋亡率提高进而提高鼻咽癌放疗的成功率。然而当前 ATM 抑制剂的临床开发仍处于早期阶段,到目前为止,仅有 3 种特异性的 ATM 抑制剂进入了实体肿瘤的 I 期临床试验:

AZD0156、KU-60019 和 AZD1390^[44]。而 ATM 抑制剂在鼻咽癌治疗中的应用仅停留在体外实验或动物实验阶段,尚未能进入临床试验。其中,Zhou 等^[38]通过体外试验证明了 KU-60019 可促进鼻咽癌细胞在低放射剂量下的放疗敏感性。Wang 等^[45]研究发现应用 ATM 抑制剂 CGK-733 联合放疗组相较于单纯放疗组,鼻咽癌细胞株 CNE2 的增殖、迁移和侵袭性受到更明显的抑制,而凋亡率则明显提高,证明 CGK-733 在鼻咽癌治疗中的放疗增敏作用。除此之外,开发 ATM 相关信号通路中其他蛋白的特异性抑制剂,如特异性的 MRN 抑制剂、Chk2 抑制剂等,同样是未来鼻咽癌靶向治疗潜在的研究方向。

3 小结与展望

综上所述,ATM 是 DNA 损伤修复的关键启动者和协调者,ATM 相关信号通路可以通过调控 DSB 修复、细胞周期阻滞和凋亡等途径,维持细胞基因组的稳定并发挥抑癌作用。由于 ATM 依赖的 DNA 损伤修复途径与放疗抵抗关系密切,使 ATM 成为鼻咽癌等恶性肿瘤潜在的治疗靶点。在鼻咽癌放疗时联合使用特异性 ATM 抑制剂可能会提高放疗的敏感性和成功率,但 ATM 抑制剂的使用需要掌握一个平衡点,即在达到治疗需要的同时又能保证机体生理功能的正常运行。未来,继续深入研究鼻咽癌放疗抵抗的分子学机制,并开发新的分子靶向治疗药物和制定个体化治疗方案,对改善鼻咽癌患者的预后具有深远意义。

参考文献:

- [1] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695.
- [2] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Caponigro F, et al. Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1583-1591.
- [3] Phan LM, Rezaeian AH. ATM: main features, signaling pathways, and its diverse roles in DNA damage response, tumor suppression, and cancer development[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6): 845.
- [4] Nie X, Guo E, Wu C, et al. SALL4 induces radioresistance in nasopharyngeal carcinoma via the ATM/Chk2/p53 pathway[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1779-1792.
- [5] Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology[J]. *Pe-*

- diatr Allergy Immunol, 2019, 30(3): 277–288.
- [6] Lee JH, Paull TT. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(12): 796–814.
- [7] 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.
- [8] Putti S, Giovinazzo A, Merolle M, et al. ATM Kinase Dead: From ataxia telangiectasia syndrome to cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5498.
- [9] Ray U, Raghavan SC. Understanding the DNA double-strand break repair and its therapeutic implications [J]. DNA Repair (Amst), 2021, 106: 103177.
- [10] Baretic D, Pollard HK, Fisher DI, et al. Structures of closed and open conformations of dimeric human ATM[J]. Sci Adv, 2017, 3(5): e1700933.
- [11] Qiu S, Huang J. MRN complex is an essential effector of DNA damage repair[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2021, 22(1): 31–37.
- [12] Wang Q, Goldstein M, Alexander P, et al. Rad17 recruits the MRE11-RAD50-NBS1 complex to regulate the cellular response to DNA double-strand breaks[J]. EMBO J, 2014, 33(8): 862–877.
- [13] Lee JH, Paull TT. ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-Nbs1 complex [J]. Science, 2005, 308(5721): 551–554.
- [14] Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM kinase and its relevance to hereditary tumors[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 523.
- [15] Olcina MM, Foskolou IP, Anbalagan S, et al. Replication stress and chromatin context link ATM activation to a role in DNA replication[J]. Mol Cell, 2013, 52(5): 758–766.
- [16] Guo Z, Kozlov S, Lavin MF, et al. ATM activation by oxidative stress[J]. Science, 2010, 330(6003): 517–521.
- [17] Shibata A, Jeggo PA. ATM's role in the repair of DNA double-strand breaks[J]. Genes (Basel), 2021, 12(9): 1370.
- [18] Garcia-santesteban I, Llopis A, Krenning L, et al. Sustained CHK2 activity, but not ATM activity, is critical to maintain a G1 arrest after DNA damage in untransformed cells[J]. BMC Biol, 2021, 19(1): 35.
- [19] Liu K, Zheng M, Lu R, et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 213.
- [20] Cheng Q, Chen J. Mechanism of p53 stabilization by ATM after DNA damage[J]. Cell Cycle, 2010, 9(3): 472–478.
- [21] Magnussen HM, Ahmed SF, Sibbet GJ, et al. Structural basis for DNA damage-induced phosphoregulation of MDM2 RING domain [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2094.
- [22] Georgakilas AG, Martin OA, Bonner WM. p21: A two-faced genome guardian[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(4): 310–319.
- [23] Wang H, Shi LZ, Wong CC, et al. The interaction of CtIP and Nbs1 connects CDK and ATM to regulate HR-mediated double-strand break repair[J]. PLoS Genet, 2013, 9(2): e1003277.
- [24] Han J, Wan L, Jiang G, et al. ATM controls the extent of DNA end resection by eliciting sequential posttranslational modifications of CtIP [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(12): e2022600118.
- [25] Mirman Z, De Lange T. 53BP1: a DSB escort [J]. Genes Dev, 2020, 34(1–2): 7–23.
- [26] Hau PM, Deng W, Jia L, et al. Role of ATM in the formation of the replication compartment during lytic replication of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal epithelial cells[J]. J Virol, 2015, 89(1): 652–668.
- [27] Bose S, Yap LF, Fung M, et al. The ATM tumour suppressor gene is down-regulated in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. J Pathol, 2009, 217(3): 345–352.
- [28] Ko JJ, Klimowicz AC, Jagdis A, et al. ATM, THMS, and RRM1 protein expression in nasopharyngeal carcinomas treated with curative intent[J]. Head Neck, 2016, 38(Suppl 1): E384–391.
- [29] Frappier L. Epstein-Barr virus: Current questions and challenges [J]. Tumour Virus Res, 2021, 12: 200218.
- [30] Lung RW, Hau PM, Yu KH, et al. EBV-encoded miRNAs target ATM-mediated response in nasopharyngeal carcinoma [J]. J Pathol, 2018, 244(4): 394–407.
- [31] Kudoh A, Fujita M, Zhang L, et al. Epstein-Barr virus lytic replication elicits ATM checkpoint signal transduction while providing an S-phase-like cellular environment [J]. J Biol Chem, 2005, 280(9): 8156–8163.
- [32] Hu J, Li H, Luo X, et al. The role of oxidative stress in EBV lytic reactivation, radioresistance and the potential preventive and therapeutic implications[J]. Int J Cancer, 2017, 141(9): 1722–1729.
- [33] Hau PM, Tsao SW. Epstein-Barr Virus hijacks DNA damage response transducers to orchestrate its life cycle [J]. Viruses, 2017, 9(11): 341.
- [34] Guan S, Wei J, Huang L, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Med Chem, 2020, 207: 112758.
- [35] Li MY, Liu JQ, Chen DP, et al. Radiotherapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma via the ATM and Smad pathways[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(9): 681–693.
- [36] Vogin G, Bastogne T, Bodgi L, et al. The phosphorylated ATM immunofluorescence assay: A high-performance radiosensitivity assay to predict postradiation therapy overreactions[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(3): 690–693.
- [37] Wang Q, Chen Y, Chang H, et al. The role and mechanism of ATM-mediated autophagy in the transition from hyper-radiosensitivity to induced radioresistance in lung cancer under low-dose radiation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 650819.
- [38] Zhou X, Zheng J, Tang Y, et al. EBV encoded miRNA BART8-3p promotes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by regulating ATM/ATR signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2019, 39(9): BSR20190415.

- [39] Ma X, Yang L, Xiao L, et al. Down-regulation of EBV-LMP1 radio-sensitizes nasal pharyngeal carcinoma cells via NF-kappaB regulated ATM expression [J]. PLoS One, 2011, 6 (11): e24647.
- [40] Zhang B, Cui B, Du J, et al. ATR activated by EB virus facilitates chemotherapy resistance to cisplatin or 5-fluorouracil in human nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 573 - 585.
- [41] Poon RY. DNA damage checkpoints in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2014, 50(5): 339 - 344.
- [42] Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 60.
- [43] Sadoughi F, Mirsaefi L, Dana PM, et al. The role of DNA damage response in chemo- and radio-resistance of cancer cells: Can DDR inhibitors solve the problem? [J]. DNA Repair (Amst), 2021, 101: 103074.
- [44] Jin MH, Oh DY. ATM in DNA repair in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2019, 203: 107391.
- [45] Wang M, Liu G, Shan GP, et al. In vivo and in vitro effects of ATM/ATR signaling pathway on proliferation, apoptosis, and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2017, 32(6): 193 - 203.

(收稿日期:2022-07-04;网络首发:2022-11-02)

本文引用格式:周威邦,杨佩宣,程小凌,等. ATM 相关信号通路在鼻咽癌中的作用研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(4):96 - 101. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322296

Cite this article as:ZHOU Weibang, YANG Peixuan, CHENG Xiaoling, et al. Research progress on the role of ATM-related signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023, 29(4):96 - 101. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322296

(上接第95页)

- [3] Deniz T, Nil MM, Sergulen D, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome [J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(5): 420 - 426.
- [4] Yeshvanth SK, Ninan K, Bhandary SK, et al. Rare case of extraskelatal Ewing's sarcoma of the sinonasal tract [J]. J Cancer Res Ther, 2012, 8(1): 142 - 144.
- [5] Maxwell AWP, Wood S, Dupuy DE. Primary extraskelatal Ewing's sarcoma of the stomach: a rare disease in an uncommon location [J]. Clin Imaging, 2016, 40(5): 843 - 845.
- [6] 兰观华,邵增务. 尤文氏肉瘤分子靶向治疗研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2008, 29(4): 244 - 246.
- [7] 林小龙,吕海菱,王静,等. 颈部骨外尤文氏肉瘤 1 例报道并文献复习 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(4): 473 - 476.
- [8] Kang MS, Yoon HK, Choi JB, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma of the hard palate [J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(4): 687 - 690.
- [9] 李文雅,李旋,姜秀文,等. 鼻腔尤文肉瘤一例 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(5): 428 - 429.

(收稿日期:2022-05-19)

本文引用格式:蔡博宇,林柏键,查旭东,等. 原发性会厌尤文肉瘤 1 例 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(4): 94 - 95, 101. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322214