

骨甘蛋白在胃癌细胞干性维持及对化疗敏感性中的作用

邹岩¹, 姜桂春¹, 李辉^{2*}, 谢艳敏¹

1.辽宁省肿瘤医院 内镜中心, 辽宁 沈阳 110042

2.辽宁省肿瘤医院 护理部, 辽宁 沈阳 110042

【摘要】 目的 探究骨甘蛋白(OGN)对胃癌(GC)细胞干性与化疗耐药性的影响。方法 实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)、蛋白质印迹法、免疫组织化学(IHC)联合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析 OGN 在胃癌细胞和组织中的表达。CCK-8 和克隆形成评估细胞增殖能力变化, 通过流式细胞术对细胞凋亡进行测定, CCK-8 检测 OGN 在 GC 细胞化疗抵抗中的作用。蛋白质印迹法检测细胞干性相关分子标志物表达变化。结果 OGN 在 GC 细胞表达低于其在胃黏膜细胞中表达($P<0.05$); 过表达 OGN 的 GC 细胞侵袭能力减弱($P<0.05$), 凋亡增加($P<0.05$)。在铂类和氟尿嘧啶处理后, 细胞存活比例下降, 化疗抵抗减轻($P<0.05$), OGN 诱导了化疗耐药。过表达 OGN 抑制了干性标志物的表达。结论 OGN 在 GC 组织中低表达, 过表达的 OGN 能够抑制细胞干性, 影响化疗耐药。

【关键词】 胃癌; 骨甘蛋白; 增殖; 凋亡; 干性; 化疗耐药

The role of osteoglycin in the maintenance of gastric cancer cell stemness and sensitivity to chemotherapy

Zou Yan¹, Jiang Guichun¹, Li Hui^{2*}, Xie Yanmin¹

1. Endoscopy Center, Liaoning Province Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China

2. Nursing Department, Liaoning Province Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China

*Corresponding author: Li Hui, E-mail: lihui@cancerhosp-ln-cmu.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of osteoglycin (OGN) on the stemness and chemotherapy resistance of gastric cancer (GC) cells. **Method** Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), western-blot, immunohistochemistry (IHC) combined with The Cancer Genome Atlas (TCGA) database to analyze OGN in GC cells and tissues expression. CCK-8 and clone formation assay were used to assess changes in cell proliferation ability, and apoptosis was measured by flow cytometry. CCK-8 was used to detect the role of OGN in chemoresistance of GC cells. Western-blot detection of cell stemness-related molecular markers expression changes. **Result** The expression of OGN in GC cells was lower than that in gastric mucosal cells ($P<0.05$). Overexpressed OGN decreased the invasive ability of GC cells ($P<0.05$) and increased apoptosis ($P<0.05$). After platinum and fluorouracil treatment, the survival rate of cells decreased and chemotherapy resistance was alleviated ($P<0.05$), and OGN induced chemotherapy resistance. Overexpression of OGN suppressed the expression of stemness markers. **Conclusion** OGN is weakly expressed in GC tissues, and overexpressed OGN can inhibit cell stemness and affect chemotherapy resistance.

【Key words】 Gastric cancer; Osteoglycin; Proliferation; Apoptosis; Stemness; Chemoresistance

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 每年约有近百万新发病例, 其中 50%

以上的 GC 病例来自东亚^[1-2]。尽管在诊断技术、手术和综合治疗方面取得了重大进展, 但 GC 仍然是全球癌症死亡的第三大原因^[3], 患者的 5 年生存率依旧徘徊于 30%~40%^[4]。早期 GC 患者通过根治性手术可取得良好的治疗效果, 但是早期患

基金项目: 医工交叉联合基金(LD202118)

* 通信作者: 李辉, E-mail: lihui@cancerhosp-ln-cmu.com

者常因症状不典型且体检不及时而漏诊,当患者自感症状就诊时,多处于进展期或晚期,已经发生侵袭转移。识别与GC发病机制相关的新型生物标志物以改善对疾病进展的监测非常重要。

骨甘蛋白(osteoglycin, OGN)是富含亮氨酸的小蛋白聚糖(small leucine-rich proteoglycans, SLRP),该家族的特点是具有多个富含亮氨酸重复序列的细胞外蛋白聚糖家族^[5-6]。作为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的成分, OGN可以结合胶原蛋白以及多种生长因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[7]、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptors, EGFR)和胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptors, IGFs)^[8],在ECM重塑和组织发育中发挥关键作用^[9-10]。最近的研究表明, OGN的下调与宫颈鳞癌、阴道癌、结直肠腺瘤和喉癌的进展和转移有关^[8, 11-12]。例如在结直肠癌中, OGN通过结合EGFR,促进其内吞作用和降解,它通过介导EGFR信号的负反馈控制发挥抗肿瘤作用^[13]。低表达OGN是结直肠癌中存活率降低和癌症复发率升高的重要指标^[8, 12, 14]。基因组转录分析显示,与非肿瘤胃组织相比,GC组织中OGN表达显著下调^[15]。但是目前为止OGN在GC中的功能机制尚不明确。

本研究发现OGN在GC细胞和组织中低表达,参与GC细胞干性的维持,诱导化疗耐药,具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞培养及组织标本 人胃腺癌细胞株(AGS和MKN-45)及正常胃黏膜细胞(GES-1)取自辽宁省肿瘤医院中心实验室。所有细胞系均在含10%胎牛血清(FBS,美国),100 U/ml链霉素和100 U/ml青霉素(Thermo Fisher Scientific,美国),RPMI-1640培养基(sigma,美国)中培养。培养条件37℃,5%CO₂。本研究中所用细胞在复苏后均经过2~4次传代。

本研究经辽宁省肿瘤医院伦理委员会批准(2019G0217),收集40例GC患者(2018年1月至2019年12月)胃癌组织及癌旁组织石蜡标本,所有患者签署同意书并均于辽宁省肿瘤医院进行根治性切除术。所有患者均未接受术前放化疗,无重大疾病史及其他肿瘤病史。病理诊断符合美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,

AJCC)第8版标准。

1.2 细胞转染 使用OGN克隆(Cat#:RC205138; OriGene)和pLenti-C-Myc-DDK-IRES-Puro(#PS100069, OriGene)构建过表达载体。根据说明书,使用慢病毒高滴度包装混合物(#6194, TaKaRa)混合表达载体(0.2 μ g)通过Lipofectamine 3000(#L3000015, Thermo Fisher Scientific)转染到细胞系中。

1.3 实时荧光聚合酶链反应 TRIzol法提总RNA,电泳检测纯度及浓度(图1)。反转录和PCR反应依据TAKARA公司说明书进行。每组重复3次, β -actin作为内参。PCR引物: OGN的上游引物序列为5'-TGTCTGCTGAAGGCCTTAAT-3',下游引物序列为5'-AACTAGTGGCCTGCTGACTG-3'; CD44的上游引物序列为5'-CACACCCTCCCCTCATTAC-3',下游引物序列为5'-TGGATGGCTGGTATGAGCTG-3'; CD47的上游引物序列为5'-TTGCGGCGTG-TATACCAATG-3',下游引物序列为5'-TCATTC-CTTTTGATTCTTTGAATGC-3'; β -actin作为内参进行相对定量, β -actin的上游引物序列为5'-ATTGGCAATGAGCGGTT-3',下游引物序列为5'-CGTGGATGCCACAGGACT-3'(生工,上海)。反转录试剂盒、SYBR Green染料(博士德,武汉)。

1.4 蛋白质印迹法 提取总蛋白,经10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)(Beyotime, 中国)。随后,转移到硝基纤维素膜(Millipore, 美国)。室温下用5%脱脂牛奶封闭1h,然后与OGN抗体(Proteintech, 美国, 1:1000), CD44(博士德, 武汉, 1:500), CD47(博士德, 武汉, 1:500)和 β -actin(Proteintech, 美国, 1:1000)孵育过夜。膜洗涤3次,二抗(1:5000, Proteintech, USA)室温孵育1h,显影成像,ImageJ分条带灰度值。

1.5 免疫组织化学及结果判定 将收集的蜡块标本进行切片,厚度约为4 μ m,予脱蜡,脱水,抗原修复后,低氘水(deuterium depleted water, DDW)孵育,滴加OGN一抗(1:1000),4℃孵育过夜。PBS清洗,加聚合酶辅助剂孵育,PBS清洗后加入IgG再孵育,DAB显色。未加一抗的PBS作为对照。光学显微镜下,由2名医生选取5个视野统计阳性细胞数。阳性细胞<10%为(-),10%~50%为弱阳(+),阳性细胞>50%为强阳(++).

1.6 CCK-8分析 取对数期生长细胞,将细胞以

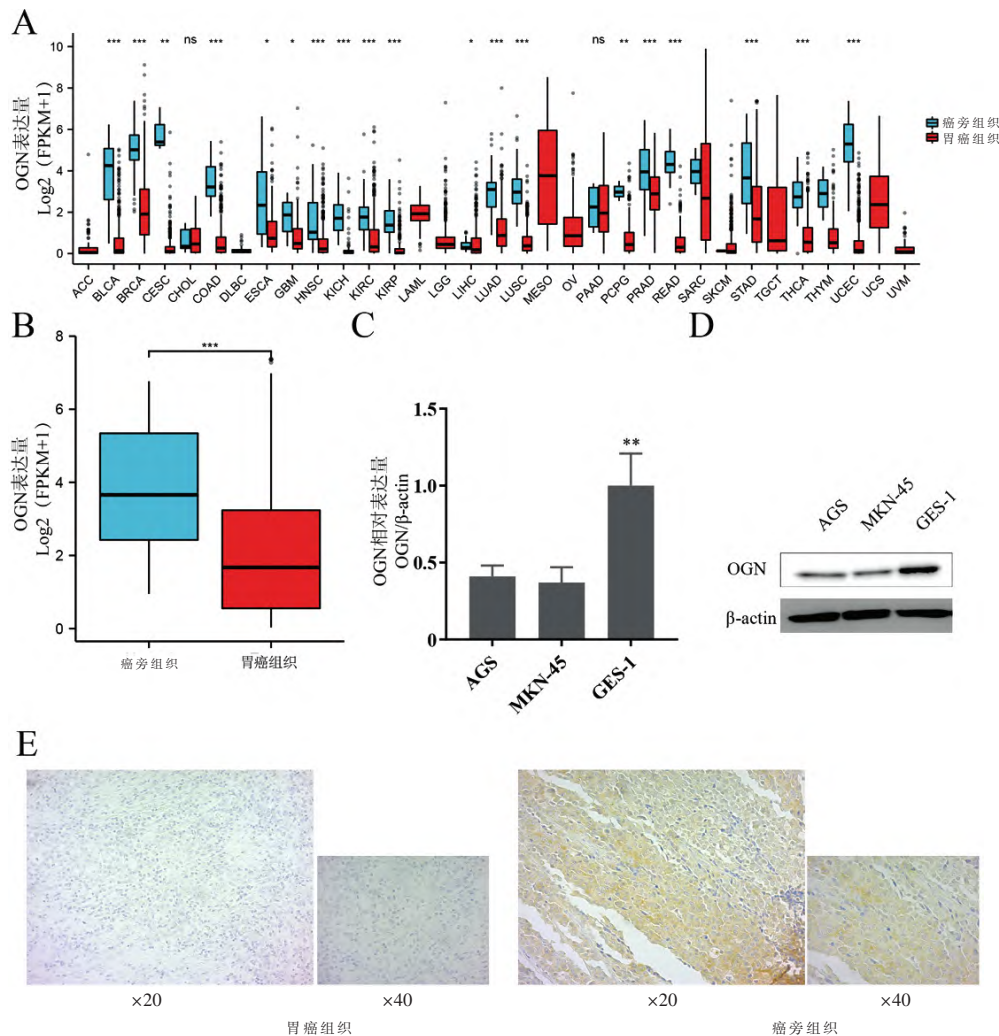


图1 OGN在癌组织中的表达

注:A, OGN在泛癌中的表达;B, OGN在GC组织中表达低于癌旁组织;C, 转录水平, OGN在癌细胞中的表达低于上皮细胞;D, 蛋白水平, OGN在癌细胞中的表达低于上皮细胞;E, 人组织样本 OGN在GC中表达低于癌旁组织。ACC, 肾上腺皮质癌;BLCA, 膀胱尿路上皮癌;BRCA, 乳腺浸润癌;CESC, 宫颈鳞癌和腺癌;CHOL, 胆管癌;COAD, 结肠癌;DLBC, 弥漫性大B细胞淋巴瘤;ESCA, 食管癌;GBM, 多形性胶质细胞瘤;HNSC, 头颈癌;KICH, 肾嫌色细胞瘤;KIRC, 肾透明细胞癌;KIRP, 肾乳头状细胞癌;LAML, 急性髓系白血病;LGG, 脑低级别胶质瘤;LIHC, 肝癌;LUAD, 肺腺癌;LUSC, 肺鳞状细胞癌;MESO, 间皮瘤;OV, 卵巢癌;PAAD, 胰腺癌;PCPG, 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;PRAD, 前列腺癌;READ, 直肠癌;SARC, 肉瘤;SKCM, 皮肤黑色素瘤;STAD, 胃癌;TGCT, 睾丸癌;THCA, 甲状腺癌;THYM, 胸腺瘤;UCEC, 子宫内膜样癌;UCS, 子宫癌肉瘤;UVM, 眼部黑色素瘤;FPKM, 每千个碱基的转录每百万映射读取的碎片;OGN, 骨甘蛋白;ns, 差异无统计学意义; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

每孔 1×10^3 的密度接种在96孔板中。用不同浓度的顺铂和5-Fu (Sigma, 美国, $0 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) 处理24 h后, 每孔中加入待测药物, 设置3个复孔。将培养板放在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 的培养箱中, 孵育24 h后加CCK-8溶液 $10 \mu\text{l}$ /孔, 孵育1 h后用酶标仪测定450 nm处的吸光度。以空白对照组调零, 计算细胞存活率。细胞存活率=实验孔平均吸光度/对照孔平均吸光度 $\times 100\%$ 。

1.7 克隆形成 取对数期生长细胞, 将细胞以每孔 1×10^3 的密度接种在96孔板中。将培养板放在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 的培养箱中, 每3天更换培养基, 连

续培养9 d, 弃上清, PBS洗涤细胞3次。4%多聚甲醛1 ml、 4°C 固定细胞1 h, PBS洗涤3次, 加入 $200 \mu\text{l}$ 结晶紫染色2 min, ddH_2O 洗涤细胞3次, 干燥后拍照。

1.8 流式细胞分析 在含有1% BSA的PBS中将细胞浓度调整为 1×10^6 个/ml。细胞悬液与抗体室温孵育30 min, 用含1% BSA的PBS洗涤和离心2次, 将细胞沉淀悬浮于PBS中。流式细胞术使用FACSVerse (BD Biosciences) 仪器进行。使用FlowJo 3.3软件(Tree Star)分析流式细胞术数据。

1.9 细胞凋亡实验 收集含有漂浮凋亡细胞的

上清液,将贴壁细胞沉淀并与漂浮细胞结合。收集的细胞用PBS洗涤2次,每个沉淀以 1×10^7 个/ml重悬于Annexin V结合缓冲液中。细胞用Annexin V (#640918, BioLegend)和7-AAD (#420403, BioLegend)染色,并在室温下避光孵育15 min。将Annexin V结合缓冲液添加到每个样品中,并使用FACSVerse仪器(BD Biosciences)分析细胞。

1.10 生物信息学分析和统计分析 癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)分析 OGN在泛癌和GC中的表达差异,以R(3.6.3)采用Mann-Whitney *U* 检验对表达量进行统计,以ggplot2进行可视化。分子生物学实验数据,采用SPSS 22.0软件进行数据分析,两组间比较采用*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OGN在GC中低表达提示 分析TCGA中胃癌组织和癌旁组织的转录组数据,OGN在多种肿瘤中低表达(图1A)。其中,GC患者组织中的表达

也低于其在正常组织中的表达(图1B)。随后,我们在细胞和组织中检测了OGN的表达。RT-PCR和蛋白质印迹法结果显示,相比于GES-1,OGN在AGS和MKN-45中的表达降低(图1C,1D)。同样的,OGN在癌组织中的表达也低于其在癌旁组织中的表达(图1E)。

2.2 低表达 OGN 促进 GC 增殖抑制凋亡 将过表达质粒转入GC细胞,可在mRNA水平和蛋白显著促进 OGN 表达(图2A,图2B)。CCK-8法和克隆形成评估 OGN 对细胞增殖的影响,在加入 OGN后,细胞增殖速率明显下降(图2C),形成的克隆数量也明显减少(图2D)。同时,我们采用Annexin V/7AAD染色评估 OGN 对细胞凋亡的影响(图2E)。

2.3 低表达 OGN 诱导化疗耐药 以顺铂和5-Fu分别处理GC细胞和GES-1细胞,CCK-8实验显示顺铂、5-Fu(图3A,3B)可以剂量依赖的方式抑制细胞活力。相比GES-1细胞,GC细胞具有明显化疗抗性,细胞存活量明显多于GES-1。以同样浓

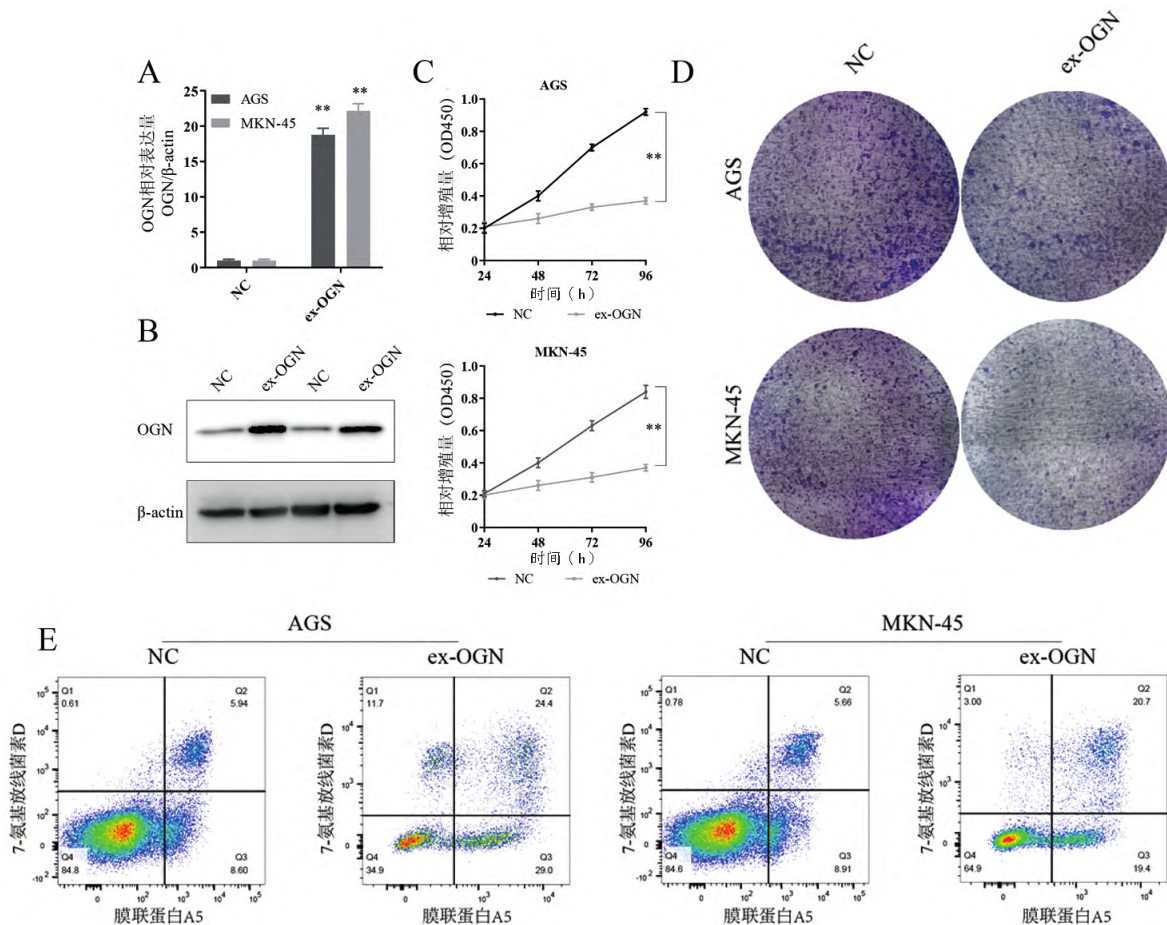


图2 过表达的 OGN 抑制细胞增殖促进凋亡

注:A~B, OGN质粒在转录水平和蛋白水平促进GC细胞中 OGN 的表达;C~D, CCK-8和克隆形成实验证实过表达的 OGN 可以抑制细胞增殖,右图为结晶紫染色的培养基无放大照片;E,膜联蛋白A5/7-氨基放线菌素D(Annexin V/7AAD)染色显示过表达的 OGN 促进细胞凋亡。GC,胃癌;OGN,骨甘蛋白; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

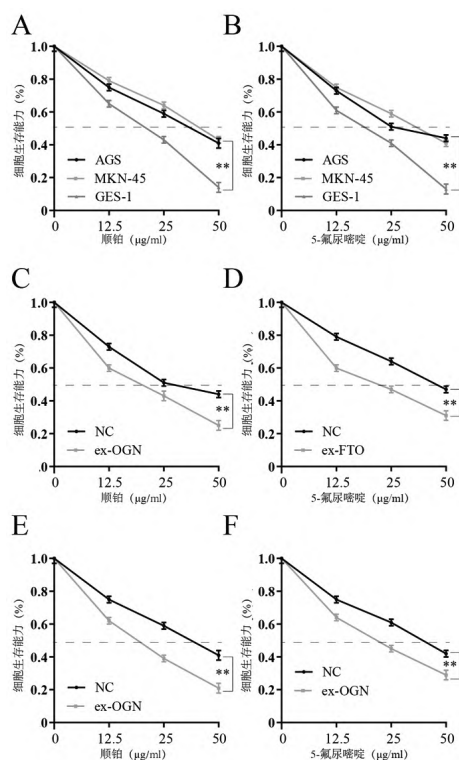


图3 骨甘蛋白与胃癌化疗抵抗有关

注:A,相比上皮细胞,胃癌细胞对铂类耐药;B,相比上皮细胞,胃癌细胞对5-氟尿嘧啶耐药;C,不同浓度铂类处理AGS细胞;D,不同浓度5-氟尿嘧啶处理AGS细胞;E,不同浓度铂类处理MKN-45细胞;F,不同浓度5-氟尿嘧啶处理MKN-45细胞; ** $P < 0.01$ 。

度的顺铂和5-Fu处理过表达OGN的AGS和MKN-45细胞,过表达OGN的GC细胞中细胞存活比例增加(图3C~3F)。

2.4 OGN对GC细胞干性的影响 鉴于细胞干性是诱导化疗抗性的关键因素,我们研究了OGN对GC细胞干性的影响;RT-PCR和蛋白质印迹法分析结果表明,OGN的过表达下调了这两种细胞系中干性相关调节因子(CD44、CD47)的表达水平(图4A~4D)。

3 讨论

GC是癌症相关死亡的主要原因之一,治疗选择有限^[16]。手术只能使少数患者治愈,大多数患者会进展为晚期。近年来,虽然分子靶向和免疫治疗在一些实体肿瘤中取得了令人振奋的效果,但GC的治疗并无重大突破。化疗仍然是晚期GC治疗的基石,但是以氟尿嘧啶类为基础的化疗在治疗过程中极易发生耐药,导致化疗效果不佳^[17]。有效的疾病生物标志物和药物靶点是研究的重要方向。

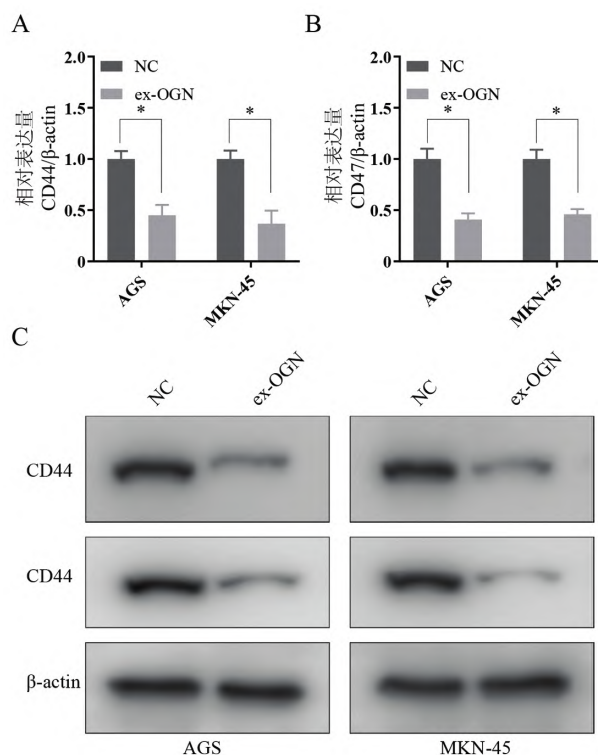


图4 过表达OGN抑制肿瘤干性标志物的表达

注:A~B,过表达OGN抑制CD44和CD47转录水平的表达;C~D,过表达OGN抑制CD44和CD47蛋白水平的表达;OGN,骨甘蛋白; * $P < 0.05$ 。

最近研究表明,OGN在乳腺癌、肝癌、结直肠癌等中表达下调,与肿瘤进展呈负相关^[12,18],这都提示其可能发挥的肿瘤抑制作用。结肠癌中,OGN通过增强EGFR二聚化和内吞作用降低EGFR/Akt/Zeb-1活性,从而抑制上皮间质转化,减少结肠癌细胞的细胞增殖和侵袭^[13]。有研究表明,在OGN基因中有一个能够被p53 DNA识别和结合序列,因此OGN基因表达被认为是著名抑制基因p53的作用分子^[19]。而巧合的是,p53在肿瘤中经常发生突变而失活,进而导致OGN基因失活^[20]。值得注意的是,最近研究表明,OGN在肿瘤进展中的发挥免疫调节作用,OGN通过弱化HIF-1 α /VEGF信号轴,从而增强CD8⁺T淋巴细胞的浸润,研究认为OGN与TLR之间的相互作用可能是导致免疫细胞表型明显改变的原因^[8,21]。

OGN在GC细胞和组织中低表达,促进肿瘤细胞的增殖并诱导凋亡,过表达的OGN可以改善GC的化疗抵抗。而这些可能都是OGN通过影响GC的干性决定的。目前研究表明肿瘤干细胞

(cancer stem cells, CSCs) 对常规放化疗表现出强烈的抵抗能力,被认为是肿瘤发生、耐药、转移与复发的根源^[22]。CSCs 是肿瘤细胞内一小群具有自我更新、无限增殖及多向分化潜能的细胞,CSCs可能通过亚群休眠^[23]、药物外排转运^[24]、激活 DNA 修复^[25]、减少凋亡途径^[26]、同肿瘤微环境的相互调节^[27]等方式诱导化疗耐药。总之,这些结果表明 OGN 下调可能参与 GC 的进展,是 GC 治疗的潜在分子靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] THRIFT AP, EL-SERAG HB. Burden of Gastric Cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542.
- [3] POLKOWSKA-PRUSZYŃSKA B, RAWICZ-PRUSZYŃSKI K, CISELB, et al. Liver metastases from gastric carcinoma: A Case report and review of the literature [J]. Curr Probl Cancer, 2017, 41(3): 222-230.
- [4] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [5] YANG M, HU H, WU S, et al. EIF4A3-regulated circ_0087429 can reverse EMT and inhibit the progression of cervical cancer via miR-5003-3p-dependent upregulation of OGN expression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 165.
- [6] WOESSNER MN, HIAM D, SMITH C, et al. Osteoglycin Across the Adult Lifespan [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4): e1426-e1433.
- [7] YANO K, WASHIO K, TSUMANUMA Y, et al. The role of Tsukushi (TSK), a small leucine-rich repeat proteoglycan, in bone growth [J]. Regen Ther, 2017, 7: 98-107.
- [8] HU X, LI YQ, LI QG, et al. Osteoglycin-induced VEGF Inhibition Enhances T Lymphocytes Infiltrating in Colorectal Cancer [J]. EBioMedicine, 2018, 34: 35-45.
- [9] ANDEN'S K, LUNDE IG, MOHAMMADZADEH N, et al. The extracellular matrix proteoglycan fibromodulin is upregulated in clinical and experimental heart failure and affects cardiac remodeling [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201422.
- [10] SEHER A, NICKEL J, MUELLER TD, et al. Gene expression profiling of connective tissue growth factor (CTGF) stimulated primary human tenon fibroblasts reveals an inflammatory and wound healing response in vitro [J]. Mol Vis, 2011, 17: 53-62.
- [11] LI L, ZHANG Z, WANG C, et al. Quantitative proteomics approach to screening of potential diagnostic and therapeutic targets for laryngeal carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90181.
- [12] XU T, ZHANG R, DONG M, et al. Osteoglycin(OGN) Inhibits Cell Proliferation and Invasiveness in Breast Cancer via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10639-10650.
- [13] HU X, LI YQ, LI QG, et al. Osteoglycin(OGN) reverses epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in colorectal cancer via EGFR/Akt pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 41.
- [14] DIMBERG A. Osteoglycin-A switch from angiogenesis to T-cell recruitment? [J]. EBioMedicine, 2018, 35: 22-23.
- [15] LEE JY, EOM EM, KIM DS, et al. Analysis of gene expression profiles of gastric normal and cancer tissues by SAGE [J]. Genomics, 2003, 82(1): 78-85.
- [16] ZHANG LH, WANG Z, LI LH, et al. Vestigial like family member 3 is a novel prognostic biomarker for gastric cancer [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(15): 1954-1963.
- [17] SHITARA K. Chemotherapy for advanced gastric cancer: future perspective in Japan [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1): 102-110.
- [18] CUI X, SONG B, HOU L, et al. High expression of osteoglycin decreases the metastatic capability of mouse hepatocarcinoma Hca-F cells to lymph nodes [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2008, 40(4): 349-355.
- [19] TASHEVA ES, MAKI CG, CONRAD AH, et al. Transcriptional activation of bovine mimecan by p53 through an intronic DNA-binding site [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1517(3): 333-338.
- [20] WANG Y, MA Y, Lü B, et al. Differential expression of mimecan and thioredoxin domain-containing protein 5 in colorectal adenoma and cancer: a proteomic study [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2007, 232(9): 1152-1159.
- [21] WU QH, MA Y, RUAN CC, et al. Loss of osteoglycin promotes angiogenesis in limb ischaemia mouse models via modulation of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 signalling pathway [J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(1): 70-80.
- [22] CLARKE MF. Clinical and Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells. Reply [J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): e19.
- [23] TOUIL Y, IGOUDJIL W, CORVAISIER M, et al. Colon cancer cells escape 5FU chemotherapy-induced cell death by entering stemness and quiescence associated with the c-Yes/YAP axis [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(4): 837-846.
- [24] CHEN Z, SHI T, ZHANG L, et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette(ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade [J]. Cancer Lett, 2016, 370(1): 153-164.
- [25] POLETTI M, YANG D, FLETCHER SC, et al. Modulation of proteostasis counteracts oxidative stress and affects DNA base excision repair capacity in ATM-deficient cells [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(17): 10042-10055.
- [26] PEARL LH, SCHIERZ AC, WARD SE, et al. Therapeutic opportunities within the DNA damage response [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(3): 166-180.
- [27] BOSO D, RAMPAZZO E, ZANON C, et al. HIF-1 α /Wnt signaling-dependent control of gene transcription regulates neuronal differentiation of glioblastoma stem cells [J]. Theranostics, 2019, 9(17): 4860-4877.