

肿瘤组织中 BRCA1 和 RAP80 的表达与非小细胞肺癌铂类化疗预后的相关性研究

颜海¹, 何玲娟², 黄鑫², 王临润², 李范珠^{1*} (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 310000; 2.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310000)

摘要: 目的 探讨 DNA 损伤修复蛋白 BRCA1 和 RAP80 表达与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)铂类化疗预后的相关性。方法 回顾性研究 2010 年 6 月—2012 年 6 月在浙江大学医学院附属第一医院使用含铂方案化疗的 NSCLC 患者相关信息, 以免疫组织化学染色法检测患者病理组织标本 BRCA1 和 RAP80 的表达, 评价 BRCA1 和 RAP80 表达与 NSCLC 临床特征的相关性, 并以 Kaplan-Meier 生存曲线和 COX 回归风险比例模型评价与 NSCLC 铂类化疗预后的相关性。结果 共 95 例 NSCLC 患者纳入研究, 肿瘤组织中 BRCA1 和 RAP80 表达存在显著相关性($r=0.229$, $P=0.026$)。BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与年龄(<60 岁和 ≥ 60 岁)、性别、PS 评分、临床分期等临床特征无统计学差异; 而 RAP80 蛋白表达水平与组织学分型、吸烟状态具有显著相关性($P<0.05$)。BRCA1 或 RAP80 蛋白表达阳性患者的中位总生存期(overall survival, OS)显著低于阴性患者($P<0.05$)。此外, BRCA1 与 RAP80 二者表达都阴性的患者, 中位 OS 显著长于两者至少其中之一为阳性的患者($P<0.05$)。然而, BRCA1 和 RAP80 表达与疾病进展时间无显著相关性。多因素分析结果表明, 组织学分型及 RAP80 表达是 NSCLC 铂类化疗的独立预后因子($P=0.008$ 和 $P=0.017$)。结论 BRCA1 和 RAP80 表达阴性的 NSCLC 患者含铂方案化疗可带来明显的生存获益, RAP80 是潜在的疗效预测生物标志物。

关键词: BRCA1; RAP80; 非小细胞肺癌; 化疗; 预后价值

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)22-3000-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.015

引用本文: 颜海, 何玲娟, 黄鑫, 等. 肿瘤组织中 BRCA1 和 RAP80 的表达与非小细胞肺癌铂类化疗预后的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3000-3005.

Correlation Between the Expression of BRCA1 and RAP80 in Tumor Tissues and the Prognosis of Non-small-cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum-based Chemotherapy

YAN Hai¹, HE Lingjuan², HUANG Xin², WANG Linrun², LI Fanzhu^{1*} (1.School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; 2.The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the correlation of prognosis between BRCA1 and RAP80 in non-small cell lung cancer(NSCLC) treated with platinum-based chemotherapy. **METHODS** Patient-related information of NSCLC and receiving platinum-based chemotherapy in June 2010 to June 2012 in The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine was retrospectively studied. Immunohistochemical staining was conducted to determine the protein expression of BRCA1 and RAP80 with pathological tissue specimen of the patient, and the correlation between the expression of BRCA1 and RAP80 and the clinical characteristics of NSCLC was determined, then the correlation with the prognosis of platinum-based chemotherapy in NSCLC was evaluated by Kaplan-Meier survival curve and COX regression risk ratio model. **RESULTS** A total of 95 NSCLC patients were included in the study. A significant correlation was observed between BRCA1 and RAP80 expression($r=0.229$, $P=0.026$). There was no significant difference between the protein expression of BRCA1 and RAP80 and the clinical characteristics including age(<60 years and ≥ 60 years), sex, PS score, clinical stage and other. However, a significant correlation was observed between the expression of RAP80 protein and histological classification, smoking status($P<0.05$). The median overall survival(OS) in patients with BRCA1 expression or positive RAP80 expression was significantly lower than that of negative expression($P<0.05$). Besides, the median OS in patients with negative expression of both BRCA1 and RAP80 was significantly longer than that in patients with positive expression of BRCA1 or RAP80($P<0.05$). There was no significant correlation between the expression of BRCA1 and RAP80 and the time of tumor progression. multivariate regression analysis showed that RAP80 and histological types were the independent indicators for overall survival in NSCLC treated with platinum-based chemotherapy($P=0.008$ and $P=0.017$). **CONCLUSION** NSCLC patients with negative BRCA1 and RAP80 expression can benefit from platinum-based chemotherapy. It is expected that RAP80 will be a potential predictor for

作者简介: 颜海, 男

E-mail: 18067980033@188.com

*通信作者: 李范珠, 男, 博士, 教授

E-mail: lifanzhu@zcmu.edu.cn

chemotherapy in NSCLC patients.

KEYWORDS: BRCA1; RAP80; non-small cell lung cancer; chemotherapy; prognostic value

肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,并呈逐年上升趋势。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌患者的80%~90%,其中65%~70%的NSCLC就诊时已处于晚期,失去了手术根治的机会^[1]。对于NSCLC晚期患者,姑息化疗为主要治疗手段,一线化疗方案的选择是铂类化合物(顺铂或卡铂)和第2代或第3代细胞毒药物(丝裂霉素C、紫杉醇、吉西他滨、伊立替康或多西他赛)的联合方案^[2]。由于分子遗传学差异,同一种病理类型和分期的NSCLC患者对同一种化疗方案的敏感性仍会存在差异,因此对患者进行个体化的治疗在NSCLC治疗中占据非常重要的地位。

随着对化疗药物和靶向治疗药物疗效预测相关基因研究的深入,NSCLC个体化化疗和靶向治疗的开发和应用得到了极大的推进^[3]。在肿瘤治疗过程中,DNA损伤修复能力异常增高与肿瘤耐药性的形成有着密切关系^[4]。例如,乳腺癌易感基因BRCA1是一种抑癌基因,其可将细胞周期阻滞于G2/M期并诱导乳腺癌细胞凋亡。BRCA1通过直接与其他修复基因相互作用来调控DNA修复途径^[5]。有研究表明,BRCA1的表达上调会增加对顺铂的耐药性^[6]。NSCLC患者肿瘤组织中BRCA1的蛋白表达水平与化疗疗效和NSCLC生存期密切相关^[7]。RAP80作为BRCA1受体相关蛋白,可通过泛素化途径在BRCA1 DNA损伤修复过程中发挥重要作用^[8]。西班牙肺癌协会的一项对晚期NSCLC患者的前瞻性非随机II期临床试验发现,RAP80的mRNA水平对于低表达BRCA1的患者具有预后价值^[9]。国内也有报道,BRCA1和RAP80蛋白表达阴性组的化疗方案有效率高于蛋白表达阳性组^[10]。

本研究通过回顾性评估BRCA1和RAP80蛋白在NSCLC患者肿瘤组织中的表达并分析NSCLC患者中BRCA1、RAP80表达与患者临床特征及预后的相关性,以期深入了解肺癌患者对铂类化疗个体化反应的生物标志物,为进一步探索更有效的NSCLC患者个体化治疗方案提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

回顾性纳入2010年6月—2012年6月在浙江

大学医学院附属第一医院治疗且病理诊断为NSCLC的患者。入组患者均接受含铂双药方案辅助化疗或姑息化疗:顺铂($75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)或卡铂($\text{AUC}=5, \text{d1}$)联合吉西他滨 $1\ 200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}(\text{d1}, \text{d8})$ 或紫杉醇($175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}, \text{d1}$),每3周重复,治疗4~6个周期。同时收集患者手术治疗或者穿刺的NSCLC患者肿瘤组织石蜡标本,并对患者进行临床资料调取和生存期随访,主要监测指标为总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。OS定义为从化疗开始到患者死亡或最后一次临床随访的时间;PFS定义为从化疗开始到由胸部X射线和CT扫描评估疾病进展的时间或最后一次临床随访的时间。

1.2 免疫组化

组织石蜡切片通过乙醇与二甲苯梯度法脱蜡脱水,载玻片在 $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中煮沸20 min来进行抗原修复,并在室温下冷却30 min。然后将切片放在0.3% H_2O_2 甲醇溶液中孵育20 min以阻断内源性过氧化物酶活性,并用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗。之后,用封闭液孵育20 min,再用BRCA1单抗或RAP80单抗(1:100倍稀释)4℃孵育过夜后,PBS清洗3次,将载玻片与相应的二抗在加湿室中孵育60 min,然后进行3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色和苏木素复染。每块切片在放大200倍的光学显微镜中对染色程度进行评分:分布评分为0分(0%)、1分(1%~50%)和2分(>50%),代表每个视野中阳性细胞的比例;染色强度评分为无阳性反应细胞为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;强度和分布分数相加为总分(0~5分),其中0~2分为阴性,3~5分为阳性。

1.3 统计分析

采用SPSS 15.0软件进行数据统计分析。在进行统计处理前,BRCA1与RAP80的蛋白表达(相对于 $\beta\text{-actin}$)以其中位数为界,分为高表达和低表达组。以双变量相关性分析评价BRCA1与RAP80的相关性。BRCA1和RAP80表达与NSCLC临床特征之间的相关性采用Spearman等级相关性分析。采用Kaplan-Meier生存曲线和COX风险比例回归分析BRCA1和RAP80蛋白表达对患者PFS和OS的影响。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

本研究共纳入 95 例来自浙江大学附属第一医院的 NSCLC 患者,均接受含铂双药方案辅助化疗或姑息化疗。在这 95 例患者中,大多数为男性(73.7%);中位年龄为 60 岁(范围为 33~76 岁);吸烟者占 62.0%;肺癌的组织学分型中包括腺癌 54 例,鳞癌 27 例,混合型 14 例;基于组织病理学分期,54.7%的患者处于肺癌早期(I~II 期),45.3%的患者处于肺癌中晚期(III~IV 期)。截至末次随访时间(2017 年 2 月),疾病进展 27 例,死亡 59 例,中位 OS 为 25.0 个月(95%CI: 20.8~29.2 个月)。患者临床基线特征见表 1。

表 1 患者临床基本特征($n=95$)

Tab. 1 Basic clinical characteristics of patients($n=95$)

类别	数量/例	百分比/%
年龄		
≥60	49	51.6
<60	46	48.4
性别		
男	70	73.7
女	25	26.3
吸烟史		
有	57	62.0
无	35	38.0
PS 评分		
0	71	74.7
1 和 2	22	23.2
类型		
腺癌	54	56.8
鳞癌	27	28.4
其他	14	14.7
分期		
I~II	52	54.7
III~IV	43	45.3

2.2 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达在 NSCLC 肿瘤组织中的相关性

为了进一步探索 NSCLC 患者中 BRCA1 与 RAP80 蛋白表达之间的关系,本研究采用免疫组化法对 95 例 NSCLC 患者的肿瘤组织样本进行分析,采用 χ^2 检验分析肿瘤组织中 BRCA1 与 RAP80 蛋白表达的相关性。结果显示,95 例 NSCLC 患者的肺癌组织中有 50 例 BRCA1 蛋白表达阳性,73 例 RAP80 蛋白表达阳性,其中 2 个蛋白均表达阳性的患者有 43 例。分析结果表明,在这些患者中 BRCA1 与 RAP80 蛋白表达具有显著相关性

($r=0.229$, $P=0.026$),见表 2。

表 2 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达相关性

Tab. 2 Correlation between BRCA1 and RAP80 protein expression

基因	数量	RAP80		P	r
		+	-		
BRCA1					
+	50	43	7	0.026	0.229
-	45	30	15		
合计	95	73	22		

2.3 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与患者临床特征的相关性

本研究采用 χ^2 检验进一步评估患者的临床特征与 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达水平的关系。研究观察到肿瘤组织中的 RAP80 蛋白表达水平与组织学分型($P<0.01$)、吸烟状态($P<0.05$)具有显著相关性,而 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与年龄(<60 岁和≥60 岁)、性别、PS 评分、临床分期等临床特征差异无统计学意义。结果见表 3。

表 3 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与患者临床特征之间的关系

Tab. 3 Relationship between BRCA1 and RAP80 protein expression and clinical characteristics of patients

临床特征	例数	BRCA1		χ^2 值	P 值	RAP80		χ^2 值	P 值
		+	-			+	-		
年龄									
<60	46	21	25	1.743	0.187	33	13	1.305	0.253
≥60	49	29	20			40	9		
性别									
女性	25	11	14	1.014	0.314	16	9	3.144	0.076
男性	70	39	31			57	13		
吸烟状态									
是	57	33	24	1.965	0.161	48	9	5.434	0.020
否	35	15	20			22	13		
PS 评分									
0	73	39	34	0.080	0.778	55	18	0.398	0.528
1 和 2	22	11	11			18	4		
组织学分型									
鳞癌	27	17	10	1.630	0.443	25	2	10.172	0.006
腺癌	54	26	28			35	19		
其他	14	7	7			13	1		
分期									
I~II	52	25	27	0.956	0.328	40	12	0.000	0.984
III~IV	43	25	18			33	10		

2.4 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与患者预后的相关性

本研究采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 COX 风

险比例回归分析 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达对患者 PFS 与 OS 的影响。本研究中, 共有 59 例患者死亡, 中位 OS 为 25.0 月, 中位 PFS 为 8.0 月。BRCA1 蛋白表达(中位 OS, 21.0 vs 32.0 月; $P=0.026$; HR=1.835; 95%CI=1.076~3.128, 见图 1A)或 RAP80 表达(24.0 vs 30.0 月; $P=0.004$, HR=3.806; 95%CI=1.519~9.536, 见图 1B)阳性患者的中位 OS 显著低于其蛋白表达阴性的患者, 且具有统计学差异。此外, BRCA1 与 RAP80 表达均为阴性的患者中位 OS 显著长于两者至少其中之

一为阳性的患者(36.0 vs 24.0 月; $P=0.015$; HR=3.542; 95% CI=1.279~9.812, 图 1C)。然而, 各组之间的中位 PFS 差异均无统计学意义, 结果见表 4 和图 1。

本研究采用 COX 模型对患者预后进行单因素及多因素分析并明确影响患者预后的相关特征, 包括性别、年龄、吸烟状况、PS 评分、组织学分型、BRCA1、RAP80 表达水平等。多变量分析结果表明, 组织学分型和 RAP80 表达水平是影响 OS 的主要预后因子($P<0.05$), 结果见表 5。

表 4 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与 OS、PFS 相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of BRCA1 and RAP80 protein expression with OS and PFS

分组	中位 OS/月	例数	HR(95%CI)	<i>P</i> 值	中位 PFS/月	例数	HR(95%CI)	<i>P</i> 值
BRCA1								
—	32.0	45	1.835(1.076~3.128)	0.026	11.0	35	1.365(0.613~3.043)	0.446
+	21.0	50			8.0	41		
RAP80								
—	30.0	22	3.806(1.519~9.536)	0.004	8.0	15	0.769(0.288~2.052)	0.600
+	24.0	73			8.0	61		
BRCA1 与 RAP80 均为阴性								
—	36.0	15	3.542(1.279~9.812)	0.015	8.0	10	1.082(0.323~3.628)	0.898
其他	24.0	80			8.0	66		

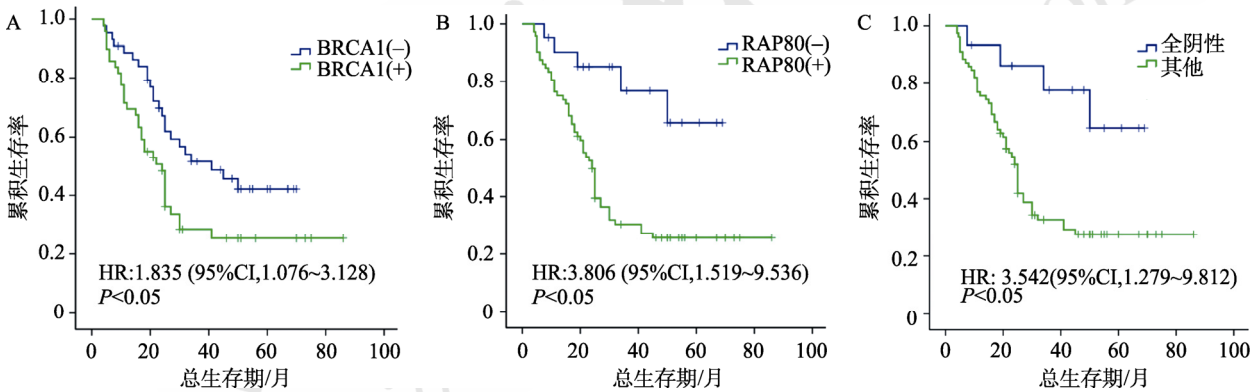


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线
A-BRCA1; B-RAP80; C-BRCA1&RAP80 均阴性。

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve

A-BRCA1; B-RAP80; C-BRCA1&RAP80 were both negative.

表 5 COX 多因素分析临床特征与 OS 相关性

Tab. 5 Correlation between clinical characteristics and OS relativity in COX multifactor analysis

因素	COX 单因素分析		COX 多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(<60 vs ≥60)	0.914(0.544~1.538)	0.914	-	-
性别(男 vs 女)	1.084(0.683~2.016)	0.798	-	-
吸烟状态(是 vs 否)	0.826(0.475~1.436)	0.498	-	-
PS 评分(0 vs 1/2)	1.403(0.778~2.532)	0.261	-	-
组织学分型(腺癌 vs 鳞癌 vs 其他)	0.637(0.417~0.974)	0.038	0.616(0.414~0.917)	0.017
BRCA1(阳性 vs 阴性)	1.835(1.076~3.128)	0.026	1.661(0.969~2.849)	0.065
RAP80(阳性 vs 阴性)	3.806(1.519~9.536)	0.004	3.507(1.388~8.858)	0.008

3 讨论

肺癌的发生发展受到多个基因和信号通路的调控与影响。研究明确影响 NSCLC 预后及治疗的潜在分子标志物,这可对患者进行筛选,避免不必要的不良反应,医院可积极采取其他的干预措施,以提高患者的生存期和生存质量。

BRCA1 通过与其他修复因子的直接相互作用或通过 DNA 调控通路中其他基因来介导损伤修复,是一个重要的细胞周期负调控子^[11]。BRCA1 的高表达使细胞修复能力增强,从而使细胞不易被化疗药物杀死并导致耐药,而 BRCA1 低表达则不易导致铂类耐药,从而可增加化疗有效率^[12]。RAP80 作为 BRCA1 受体相关蛋白,是 DNA 损伤后 BRCA1 发挥修复作用的重要辅助蛋白。当 DNA 双链发生损伤时,需要一系列的分子协助修复蛋白定位到 DNA 的损伤部位^[13]。RAP80 通过 Abraxas 相互作用成为 BRCA1-BARD1-Abraxas 复合体的一部分,并募集 BRCA1 通过 RAP80 的泛素化模体连接至组蛋白 H2AX 已发生磷酸化的双链断裂部位,从而使 DNA 修复过程顺利完成^[14]。RAP80 通过蛋白酶体-泛素化途径正向调节 ATM 活性,促进细胞周期 G2/M 期的转变,正向调节 USP13 的稳定性,从而促进食管癌细胞的细胞增殖。RAP80 表达水平被证实是食管鳞状细胞癌患者 OS 的独立预后生物标志物^[15]。抑制 RAP80 表达可诱导乳腺癌细胞凋亡并提高对顺铂的化学敏感性^[16]。Rosell 等^[9]在一项针对 EGFR 突变和 BRCA1 mRNA 水平对晚期 NSCLC 预后影响的前瞻性非随机 II 期临床试验中,发现根据 BRCA1 mRNA 表达水平接受化疗治疗的患者, RAP80 表达水平可显著影响患者的中位 OS,提出 RAP80 是根据 BRCA1 水平治疗的影响患者生存的重要因素。提示在个体化治疗中 RAP80 发挥重要作用并可作为独立的预测指标,在临床个体化治疗中具有进一步的研究价值。

本研究共纳入了 95 例 NSCLC 患者,均接受含铂双药方案辅助化疗或姑息化疗。在 95 例患者中,中位生存期 OS 为 25 个月(95%CI: 20.8~29.2 月); BRCA1 阳性患者 50 例,阳性表达率为 52.6%; RAP80 阳性患者 73 例,阳性表达率为 76.8%,其中两者都表达阳性的患者 43 例,占 45%。分析结果表明在这组患者中 BRCA1 与 RAP80 蛋白表达具有相关性($r=0.229$, $P=0.026$)。

在 BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与患者临床特征的相关性研究中,采用 Spearman 等级相关性分析, BRCA1 和 RAP80 蛋白表达与年龄(<60 岁和 ≥60 岁)、性别、PS 评分、临床分期等临床特征差异无统计学意义。本研究观察到肿瘤组织中的 RAP80 蛋白表达水平与组织学分型、吸烟状态具有显著相关性($P<0.05$),但是,该结论有待于临床进一步扩大样本量后做进一步的验证。

OS 的比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线, COX 回归风险比例模型评价与 NSCLC 含铂化疗方案疗效的相关性, BRCA1 或 RAP80 蛋白表达阳性患者 OS 显著低于阴性患者($P<0.05$)。此外, BRCA1 与 RAP80 二者表达都阴性的患者,中位 OS 显著长于两者至少其中之一为阳性的患者(中位 OS 36.0 vs 24.0 个月, HR=3.542, 95% CI: 1.279~9.812, $P=0.015$)。然而, BRCA1 和 RAP80 表达与 PFS 无显著相关性。本研究进一步通过 COX 模型对患者预后进行单因素及多因素分析并明确了影响患者预后的相关特征。多变量分析结果表明,组织学分型、RAP80 表达水平均是以铂类为基础化疗的 NSCLC 患者 OS 的独立预后因子。

综上所述,本研究表明 BRCA1 和 RAP80 在 NSCLC 肿瘤组织中的表达具有一定的相关性,并且与 NSCLC 患者以铂类为基础的化疗的疗效以及预后密切相关。虽然 BRCA1 和 RAP80 的表达对 PFS 无显著影响,但 BRCA1 和 RAP80 表达阴性的 NSCLC 患者含铂化疗方案带来明显的 OS 获益,课题组近期计划开展肺癌患者以铂类为基础的化疗预后因子的相关研究,因此回顾性分析了前一项目(2010-2017)的数据,发现 RAP80 是一个具有潜在研究价值的预后因子,虽然数据的末次随访时间是 2017 年 2 月,但研究结论对于当前肺癌化疗预后仍具有潜在的借鉴价值。RAP80 是潜在的疗效预测生物标志物。尽管如此,本研究结论仍需要通过大样本量的前瞻性临床研究,尤其是大型临床随机对照试验来验证。

REFERENCES

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] SOO R A, WANG L Z, THAM L S, et al. A multicentre randomised phase II study of carboplatin in combination with gemcitabine at standard rate or fixed dose rate infusion in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2006, 17(7): 1128-1133.

- [3] JONNA S, SUBRAMANIAM D S. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer(NSCLC): An update[J]. Discov Med, 2019, 27(148): 167-170.
- [4] CLEARY J M, AGUIRRE A J, SHAPIRO G I, et al. Biomarker-guided development of DNA repair inhibitors[J]. Mol Cell, 2020, 78(6): 1070-1085.
- [5] ROMAGNOLO A P G, ROMAGNOLO D F, SELMIN O I. BRCA1 as target for breast cancer prevention and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2015, 15(1): 4-14.
- [6] YANG Y L, XIE Y L, XIAN L. Breast cancer susceptibility gene 1(*BRCA1*) predict clinical outcome in platinum- and taxal-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: A system review and meta-analysis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013(32): 15.
- [7] WANG L R, HE L J, WANG Y, et al. Correlation between BRCA1 and TopBP1 protein expression and clinical outcome of non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(1): 163-170.
- [8] LOMBARDI P M, MATUNIS M J, WOLBERGER C. RAP80, ubiquitin and SUMO in the DNA damage response[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(8): 799-807.
- [9] ROSELL R, PEREZ-ROCA L, SANCHEZ J J, et al. Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5133.
- [10] ZHANG X L, LI S Q, SU N, et al. brca1 and rap80 expressions in stage III-IV non-small cell lung cancer and their relationship with chemotherapy effects[J]. Mod Hosp(现代医院), 2015, 15(6): 11-13, 16.
- [11] IMYANITOV E N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers[J]. Hered Cancer Clin Pract, 2021, 19(1): 36.
- [12] QUINN J E, KENNEDY R D, MULLAN P B, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis[J]. Cancer Res, 2003, 63(19): 6221-6228.
- [13] SHERKER A, CHAUDHARY N, ADAM S, et al. Two redundant ubiquitin-dependent pathways of BRCA1 localization to DNA damage sites[J]. EMBO Rep, 2021, 22(12): e53679.
- [14] SOBHIAN B, SHAO G Z, LILLI D R, et al. RAP80 targets BRCA1 to specific ubiquitin structures at DNA damage sites[J]. Science, 2007, 316(5828): 1198-1202.
- [15] YANG Q Y, LIN W R, LIU Z W, et al. RAP80 is an independent prognosis biomarker for the outcome of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 146.
- [16] JIN G H, MAO X Y, QIAO Z, et al. RAP80 expression in breast cancer and its relationship with apoptosis in breast cancer cells[J]. Onco Targets Ther, 2019(12): 625-634.

收稿日期: 2022-04-11
(本文责编: 李艳芳)