

文章编号 1006-8147(2023)04-0354-06

论著

ITSN1 基因与卵巢癌化疗敏感性和预后的关系

张宁, 金嘉琪, 张少璐, 马勇杰

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤细胞生物学实验室, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的:探究交叉蛋白1(ITSN1)基因在卵巢癌化疗敏感性中的作用和临床意义。方法:利用 GEO、Kaplan-Meier 数据库分析 ITSN1 在卵巢癌化疗敏感组和耐药组中的表达差异以及与化疗患者预后的关系。在此基础上,进一步分析 ITSN1 表达水平与信号通路的关系,构建 ITSN1 蛋白相互作用网络。结果:在 GSE51373($t=3.691$, $P=0.001$)和 GSE148003($t=16.67$, $P=0.000\ 0$)数据集中化疗敏感组的 ITSN1 表达水平显著高于耐药组。生存分析结果显示,ITSN1 高表达的卵巢癌铂类化疗患者的总生存期(OS, $HR=0.85$, $95\%CI:0.72\sim0.99$, $P=0.04$)和无进展生存期(PFS, $HR=0.85$, $95\%CI:0.74\sim0.99$, $P=0.031$)显著提高。在多西他赛化疗的卵巢癌患者中,ITSN1 高表达患者的生存率明显改善。在不同组织学类型和组织病理学级别的铂类基础化疗卵巢癌患者中,ITSN1 mRNA 高表达患者的预后更好。进一步分析 ITSN1 表达水平与信号通路的关系发现,ITSN1 可能参与 DNA 修复通路,并且与 DNA 修复呈负相关(均 $P<0.05$)。ITSN1 的相互作用蛋白包括 RAD18 等。结论:ITSN1 在卵巢癌铂类化疗敏感组中显著高表达且与铂类基础化疗患者预后呈显著正相关,并可能通过与 RAD18 相互作用参与调控 DNA 修复通路,进而提高铂类化疗敏感性。

关键词 ITSN1; 上皮性卵巢癌; 化疗敏感性; 基因表达

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

Association of ITSN1 gene with chemosensitivity and prognosis in ovarian cancer

ZHANG Ning, JIN Jia-qi, ZHANG Shao-lu, MA Yong-jie

(Cancer Cell Biology Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the role and clinical significance of cross protein 1(ITSN1) gene in the chemosensitivity of ovarian cancer. **Methods:** GEO and Kaplan-Meier databases were used to analyze the difference of ITSN1 expression between the chemosensitive group and the chemoresistant group of ovarian cancer, and the relationship between ITSN1 expression and the prognosis of patients with chemotherapy. On this basis, the relationship between ITSN1 expression level and signaling pathways was further analyzed, and the protein interaction network of ITSN1 was constructed. **Results:** In GSE51373($t=3.691$, $P=0.001$) and GSE148003($t=16.67$, $P=0.000\ 0$) datasets, the expression level of ITSN1 in the chemosensitive group was significantly higher than that in the chemoresistant group. Survival analysis showed that the overall survival (OS, $HR=0.85$, $95\%CI:0.72\sim0.99$, $P=0.04$) and progression-free survival(PFS, $HR=0.85$, $95\%CI:0.74\sim0.99$, $P=0.031$) of ovarian cancer patients with high ITSN1 expression were significantly improved after platinum-based chemotherapy. In ovarian cancer patients treated with docetaxel chemotherapy, the survival rate of patients with high ITSN1 expression was significantly improved. Among ovarian cancer patients with different histological types and histopathological grades treated with platinum-based chemotherapy, patients with high ITSN1 mRNA expression have better prognosis. Further analysis of the relationship between the expression level of ITSN1 and signal pathways showed that ITSN1 may be involved in the DNA repair pathway and was negatively correlated with DNA repair(all $P<0.05$). In addition, the ITSN1 protein interaction network was constructed and the correlation expression analysis showed that ITSN1 interacting proteins included RAD18 and others. **Conclusion:** ITSN1 is highly expressed in platinum-based chemotherapy sensitive ovarian cancer and is positively correlated with the prognosis of patients receiving platinum-based chemotherapy. ITSN1 may participate in the regulation of DNA repair pathway by interacting with RAD18 to improve the sensitivity of platinum-based chemotherapy.

Key words ITSN1; Epithelial ovarian cancer; sensitivity to chemotherapy; gene expression

目前卵巢癌是妇科肿瘤中死亡率排名第1的

恶性肿瘤,每年约有24万例新诊断病例,导致约15万女性死亡,其5年生存率不超过45%^[1]。在经过规范化手术及标准化疗后,仍有超过70%的患者会经历肿瘤复发,为患者带来极大痛苦^[2]。上皮性卵巢癌是最常见的病理类型,其一线化疗方案是铂类为基

基金项目 天津市教科科研计划项目(2022KJ215);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

作者简介 张宁(1997-),女,博士在读,研究方向:肿瘤学;通信作者:马勇杰, E-mail: mayongjie@tjmuch.com。

础的联合化疗^[3]。高级别浆液性是上皮性卵巢癌最常见的亚型,恶性程度高且预后差,其特征主要表现为基因组的不稳定性和对铂类药物的敏感性^[4]。由于目前关于肿瘤细胞耐药机制尚未完全明确,化疗耐药是导致肿瘤治疗失败、引起复发转移和患者预后不良的主要原因^[5]。目前铂类耐药是晚期或复发性卵巢癌预后不良的主要原因。因此,明确卵巢癌耐药机制,提高患者对化疗药物的敏感性已成为目前临床研究人员急需解决的问题。

Intersectin1 (ITSN1)是一种多功能的衔接蛋白,在进化上高度保守,具有多个功能结构域,其结构域能与多种蛋白质相互作用,对于调节细胞的胞吞胞吐作用、细胞信号转导以及细胞生存至关重要^[6]。越来越多的研究表明,ITSN1的异常表达与乳腺癌、肺癌和胶质瘤的发生、发展密切相关^[7-9],然而关于ITSN1对卵巢癌化疗药物敏感性的影响尚未见相关文献报道。本文将基于临床卵巢癌化疗相关资料,分析ITSN1的表达与卵巢癌对药物敏感性的相关性,初步探讨ITSN1在指导卵巢癌治疗中的潜在应用价值,为临床治疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 数据来源与筛选 从GEO数据库中下载卵巢癌化疗敏感和耐药的基因芯片数据GSE51373和GSE148003。GSE51373包含12例铂类化疗耐药和16例铂类化疗敏感的高级别浆液性卵巢癌组织的基因芯片表达数据;GSE148003包含顺铂敏感和耐药的OVCAR5卵巢癌细胞的基因芯片表达数据。采用从GEO数据库下载的卵巢癌化疗敏感和耐药的基因芯片数据,使用R软件分析,选择 $P<0.05$ 且 $|\log_2\text{FoldChange}|>1$ 的差异表达基因,制作火山图展示差异基因结果。

1.2 生存分析 通过Kaplan-Meier Plotter数据库将铂类基础化疗和多西他赛化疗卵巢癌患者样本分为ITSN1高表达和低表达两组(铂类基础化疗和多西他赛化疗卵巢癌患者高表达组分别为356和71例,低表达组分别为1053和66例),分析ITSN1表达水平与铂类基础化疗和多西他赛化疗患者总生存期(OS)以及无进展生存期(PFS)的关系;ITSN1表达水平与不同组织学分型和组织病理学级别的化疗敏感组和耐药组患者OS以及PFS的关系。

1.3 富集分析 将GSE51373和GSE148003数据集中的铂类敏感卵巢癌组织样本和细胞样本分为ITSN1高表达组和低表达组(GSE51373数据集高表达和低表达组各8例;GSE148003数据集高表达和低表达组分别为2和1例),筛选得到两组差异基

因后,由DAVID(<http://david.ncicrf.gov>)对两组差异基因进行GO通路富集分析,其中 $P<0.05$, $FDR<0.05$ 的通路被认为是显著的,使用R软件绘制气泡图。

1.4 构建蛋白相互作用网络并分析相关性表达 通过GeneMANIA数据库(<http://genemania.org/>)对ITSN1蛋白相关的蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络进行分析,探索ITSN1相互作用蛋白。

1.5 统计学处理 采用R语言R-4.0.1统计学软件对数据进行统计分析。本研究中统计分析和作图所用的R包为stats、ggplot2、clusterProfiler、ggBubbles。通过Log-Rank进行差异性检验,比较生存时间差异,运用Cox回归分析方法计算两组病例之间的预后风险比(HR)和95%置信区间,同时计算Log-rank P值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

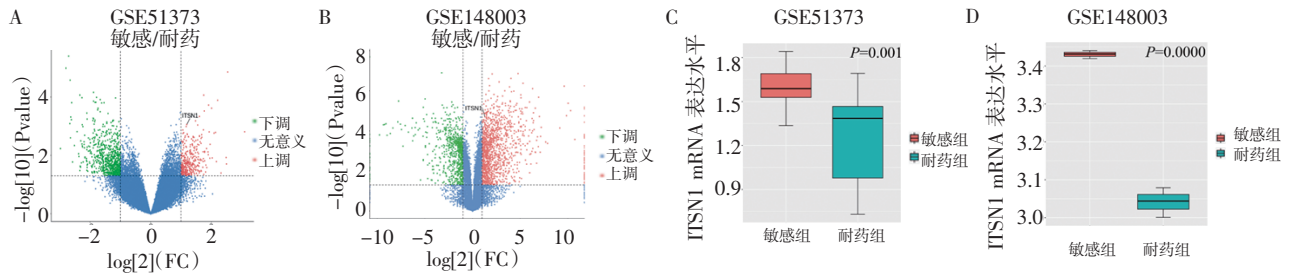
2 结果

2.1 卵巢癌化疗敏感与耐药差异基因的鉴定和表达分析 为了筛选卵巢癌化疗药物敏感与耐药组的差异表达基因,将GSE51373和GSE148003微阵列数据集标准化处理后,选择 $P<0.05$ 且 $|\log_2\text{FoldChange}|>1$ 的差异表达基因,绘制火山图(红色视为上调基因,绿色视为下调基因),发现GSE51373中共有2566个差异表达基因,包括359个上调基因和2207个下调基因($|\log_2\text{FoldChange}|>1$, $P<0.05$,图1A),GSE148003中共有5217个差异表达基因,包括1324个上调基因和3893个下调基因($|\log_2\text{FoldChange}|>1$, $P<0.05$,图1B),分析这两个数据集的差异表达基因,发现ITSN1是上调基因。分析ITSN1在卵巢癌化疗敏感组与耐药组中的表达情况并绘制箱式图,结果显示,在GSE51373($t=3.691$, $P=0.001$,图1C)和GSE148003($t=16.67$, $P=0.0000$,图1D)数据集中化疗敏感组的ITSN1表达水平显著高于耐药组,差异有统计学意义。

2.2 ITSN1的表达水平与卵巢癌化疗患者生存预后的关系分析 在铂类基础化疗的卵巢癌患者中,ITSN1高表达患者具有更好的OS($HR=0.85$,95%CI:0.72~0.99, $P=0.04$,图2A)和PFS($HR=0.85$,95%CI:0.74~0.99, $P=0.031$,图2B)。在多西他赛化疗的卵巢癌患者中,ITSN1高表达患者的OS($HR=0.53$,95%CI:0.30~0.94, $P=0.026$,图2C)更长,PFS($HR=0.94$,95%CI:0.57~1.57, $P=0.82$,图2D)有相同的趋势。另外,在浆液性卵巢癌铂类基础化疗患者中,ITSN1高表达患者的OS($HR=0.56$,95%CI:0.32~0.98, $P=0.04$,图3A)和PFS($HR=0.51$,95%CI:0.30~0.87, $P=0.012$,图3B)显著高于ITSN1低表达组。在子宫内膜样卵巢癌铂类基础化疗患者中,ITSN1高

表达患者的 OS ($HR=0.23, 95\%CI:0.04\sim1.42, P=0.087$, 图 3C) 和 PFS ($HR=0.35, 95\%CI:0.12\sim1.05, P=0.051$,

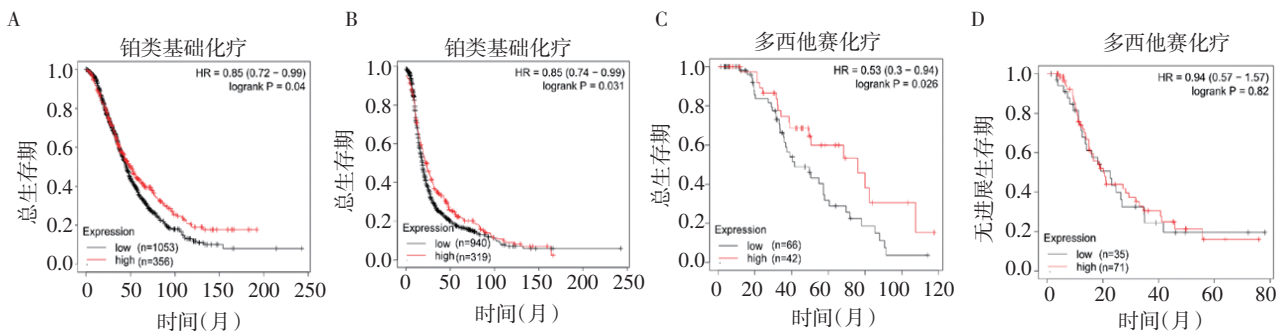
图 3D) 也具有正相关趋势。其余分型的铂类化疗卵巢癌患者人数较少, 生存分析意义不大。



注:A:GSE51373 中 12 例铂类化疗耐药和 16 例铂类化疗敏感的高级别浆液性卵巢癌样本的差异表达基因火山图;B:GSE148003 中顺铂敏感和耐药的 OVCAR5 卵巢癌细胞的差异表达基因火山图;C:GSE51373 数据集中卵巢癌铂类敏感组和耐药组的 ITSN1 表达量;D:GSE148003 数据集中卵巢癌铂类敏感组和耐药组的 ITSN1 表达量

图 1 卵巢癌铂类敏感与耐药差异表达基因的筛选和表达分析

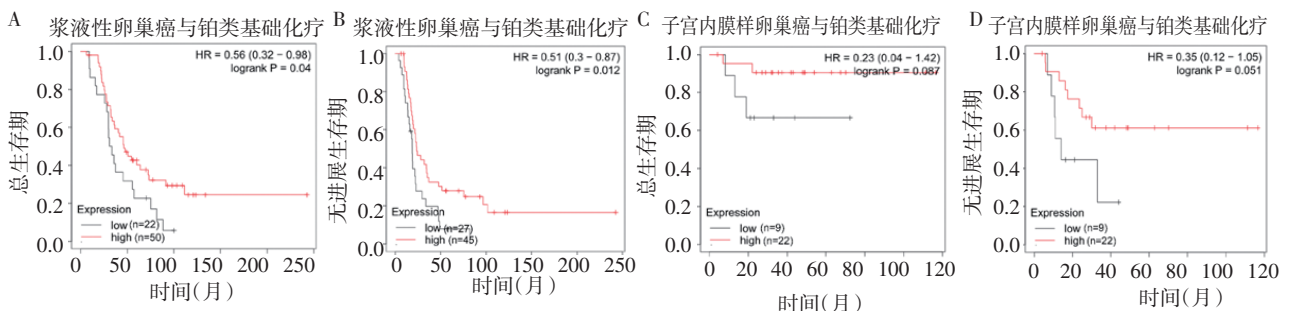
Fig 1 Screening and expression analysis of differentially expressed genes between platinum sensitivity and resistance in ovarian cancer



注:A、B:ITSN1 的表达水平与铂类基础化疗卵巢癌患者 OS(A)和 PFS(B)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法,Log-rank 检验, $P<0.05$);C、D:ITSN1 的表达水平与多西他赛化疗卵巢癌患者 OS(C)和 PFS(D)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法,Log-rank 检验, $P<0.05$);OS:总生存期;PFS:无进展生存期

图 2 ITSN1 的表达水平对卵巢癌化疗患者生存预后的影响

Fig 2 The effect of ITSN1 expression level on the survival prognosis of ovarian cancer patients undergoing chemotherapy



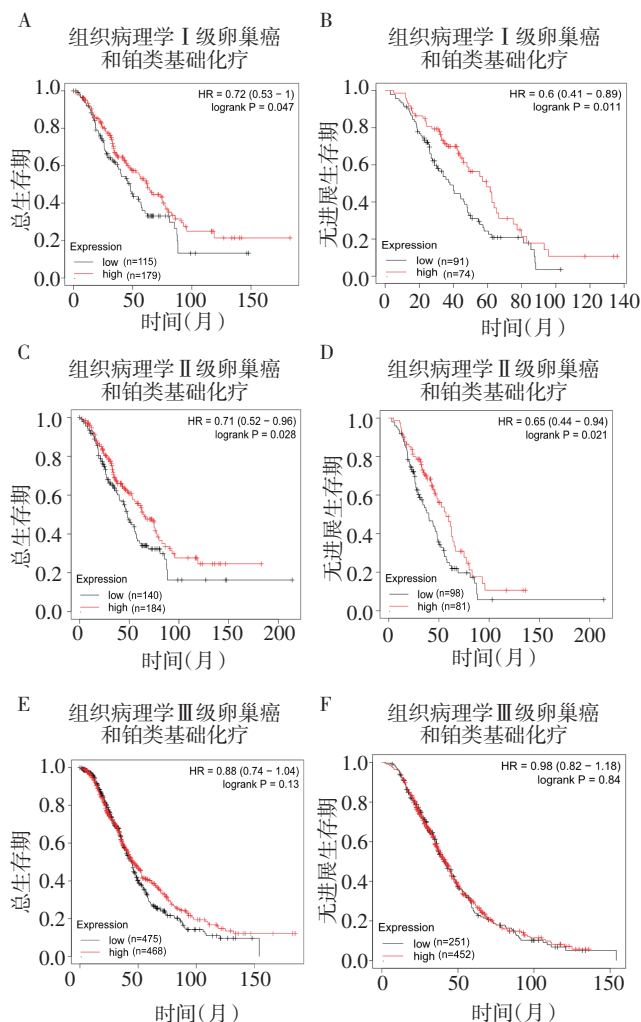
注:A、B:ITSN1 的表达水平与铂类基础化疗浆液性卵巢癌患者 OS(A)和 PFS(B)的关系;C、D:ITSN1 的表达水平与铂类基础化疗子宫内膜样卵巢癌患者 OS(C)和 PFS(D)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法,Log-rank 检验, $P<0.05$);OS:总生存期;PFS:无进展生存期

图 3 ITSN1 的表达水平对不同分型卵巢癌铂类基础化疗患者生存预后的影响

Fig 3 The effect of ITSN1 expression level on the survival prognosis of different types of ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy

2.3 ITSN1 的表达水平与不同组织病理学级别的卵巢癌铂类化疗患者的预后关系分析 组织病理学 I 级 ($HR=0.72, 95\%CI:0.53\sim1.00, P=0.047$, 图 4A) 和 II 级 ($HR=0.71, 95\%CI:0.52\sim0.96, P=0.028$, 图 4C) 的铂类基础化疗卵巢癌患者中,ITSN1 mRNA 高表达患者的 OS 更长。在 ITSN1 mRNA 低表达的组织病理学 I 级 ($HR=0.6, 95\%CI:0.41\sim0.89, P=$

0.011 , 图 4B) 和 II 级 ($HR=0.65, 95\%CI:0.44\sim0.94, P=0.021$, 图 4D) 铂类基础化疗卵巢癌患者的 PFS 较差。在组织病理学 III 级的铂类基础化疗卵巢癌患者的 OS ($HR=0.88, 95\%CI:0.74\sim1.04, P=0.13$, 图 4E) 和 PFS ($HR=0.98, 95\%CI:0.82\sim1.18, P=0.84$, 图 4F) 中也有相同趋势,组织病理学 IV 级的铂类化疗卵巢癌患者人数太少,生存分析意义不大。



注:A,B:ITSN1 的表达水平与组织病理学 I 级铂类化疗患者 OS (A)和 PFS(B)的关系;C,D:ITSN1 的表达水平与组织病理学 II 级铂类化疗患者 OS(C)和 PFS(D)的关系;E,F:ITSN1 的表达水平与组织病理学 III 级铂类化疗患者 OS(E)和 PFS(F)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法,Log-rank 检验, $P<0.05$);OS:总生存期;PFS:无进展生存期

图 4 ITSN1 的表达水平对不同组织病理学级别的卵巢癌铂类化疗患者生存期的关系

Fig 4 The relationship between the expression level of ITSN1 and the survival of platinum-based chemotherapy ovarian cancer patients with different histopathological grades

2.4 ITSN1 表达对信号通路的影响 对 GSE51373 和 GSE148003 数据集中的差异基因进行 GO 富集分析显示,两组差异基因的生物学过程(BP)都富集到 DNA 修复通路;细胞组分(CC)都富集到胞核、核浆、胞浆等;分子功能(MF)都富集到 DNA 结合、蛋白质结合、序列特异性 DNA 结合等(均 $P<0.05$,图 5、6)。通过 CancerSEA 数据库分析了 ITSN1 在卵巢癌中与 14 种细胞功能状态(包括干细胞特性、侵袭、转移、增殖、上皮-间充质转化、血管生成、凋亡、细胞周期、分化、DNA 损伤、DNA 修复、缺氧、炎症和沉默)的相关性,结果显示,ITSN1 在卵巢癌中与

DNA 修复呈负相关($r=-0.26$, $P<0.01$,图 7)。

2.5 ITSN1 蛋白相互作用网络及相关性 分析基于 Gene MANIA 数据库,构建关于 ITSN1 的 PPI 网络,得到 20 个潜在的与 ITSN1 相互作用蛋白,包括 RAD18、PIK3C2B、SOS1、EPS15、EPN1 和 EPS15L1 等(图 8)。

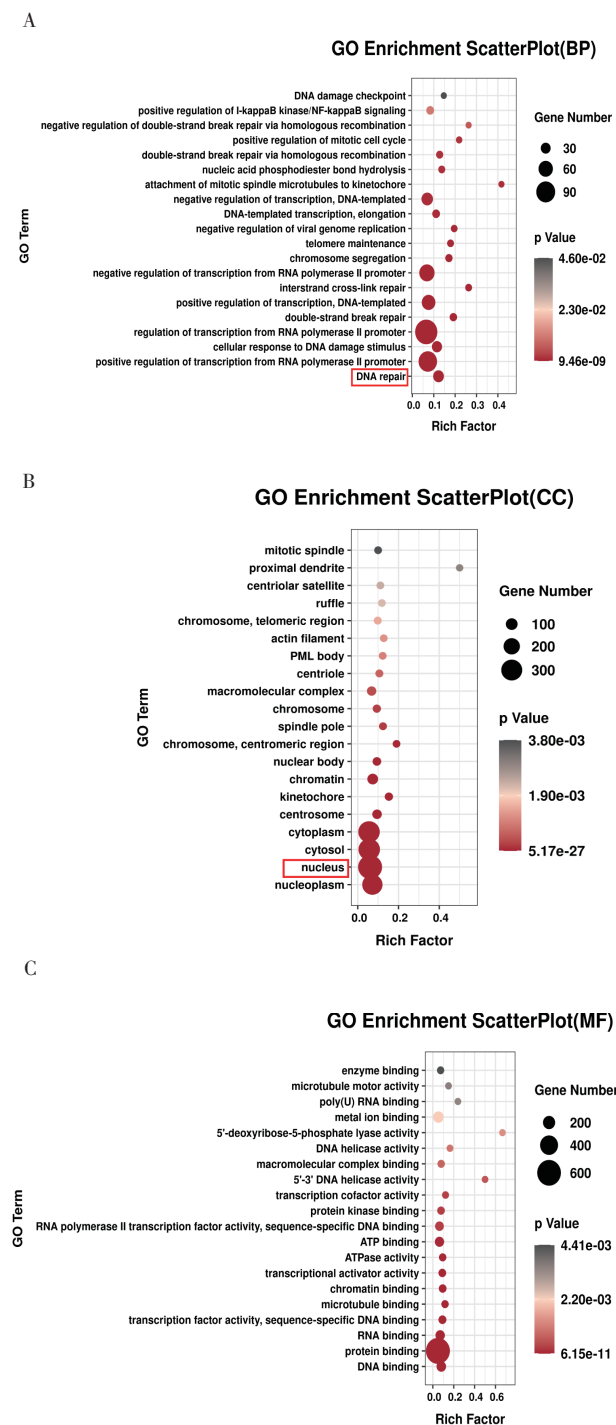


图 5 GSE51373 数据集的铂类敏感卵巢癌组织和细胞样本分为两组,筛选差异基因进行 GO 富集分析

Fig 5 The platinum-sensitive ovarian cancer tissues and cell samples of the GSE51373 dataset were divided into two groups, and the differentially expressed genes were screened for GO enrichment analysis

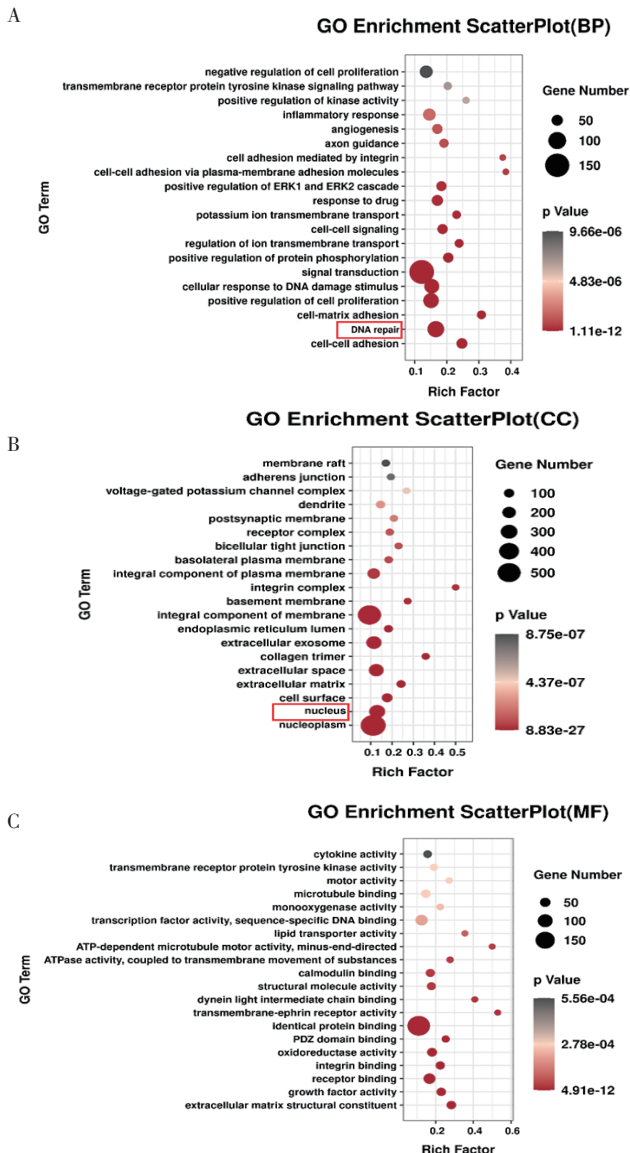
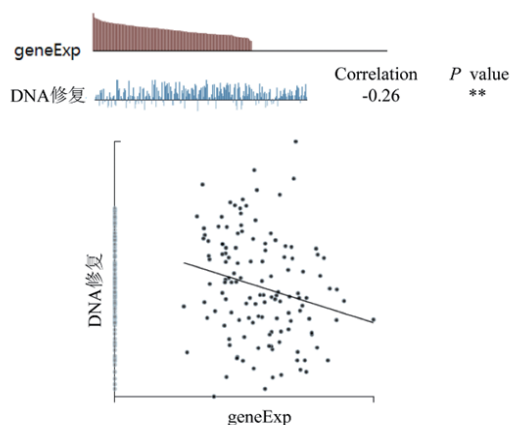


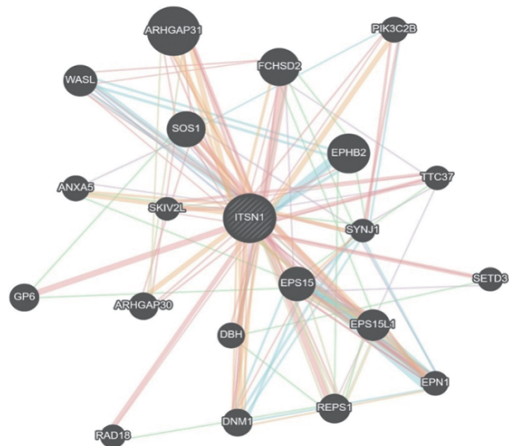
图 6 GSE148003 数据集的铂类敏感卵巢癌组织和细胞样本分为两组,筛选差异基因进行 GO 富集分析

Fig 6 The platinum-sensitive ovarian cancer tissues and cell samples of the GSE148003 dataset were divided into two groups, and the differentially expressed genes were screened for GO enrichment analysis



注: $**P \leq 0.01$

图 7 ITSN1 基因表达与卵巢癌细胞功能状态的相关性
Fig 7 Correlation between ITSN1 gene expression and functional status of ovarian cancer cells



注: ITSN1: 交叉蛋白 1

图 8 ITSN1 蛋白相互作用网络

Fig 8 ITSN1 protein interaction network

3 讨论

目前,卵巢癌的标准治疗仍然是最大程度的肿瘤细胞减灭术联合铂类基础化疗,70%左右的患者在经过一段缓解期后会出现复发^[10]。铂类耐药是卵巢癌患者治疗过程中不能得到缓解甚至死亡的重要原因之一^[11]。本文通过数据库筛选发现,ITSN1 在卵巢癌铂类化疗敏感组和耐药组中差异表达,且在敏感组中显著高表达。对于铂类敏感复发性卵巢癌,原则是选择以铂为基础的联合化疗,同时行靶向治疗如抗血管类药物贝伐单克隆抗体和 PARP 抑制剂等辅助治疗^[12-13]。对于铂类耐药复发性卵巢癌,一般采用二线化疗方案,如紫杉醇、多西他赛和拓扑替康等^[14-15]。本研究发现,ITSN1 高表达使铂类基础化疗和多西他赛化疗的卵巢癌患者生存率明显提高,尤其是铂类基础化疗人群。卵巢上皮性肿瘤是卵巢恶性肿瘤的主要类型,其组织学类型包括:浆液性、黏液性、子宫内膜样和透明细胞癌等^[16]。ITSN1 高表达能够改善浆液性和子宫内膜样卵巢癌铂类化疗患者预后。对组织病理学 I 和 II 级的卵巢癌铂类化疗患者而言,ITSN1 表达水平与预后呈正相关。以上提示 ITSN1 表达水平与卵巢癌化疗患者生存率存在显著关联,特别是与铂类基础化疗卵巢癌患者的预后呈显著正相关。对于透明细胞癌和浆黏液性等不常见的上皮性卵巢癌分型,由于临床资料较少,存在一定的局限性。

目前已有多项研究表明,肿瘤耐药机制涉及 DNA 修复机制、细胞内解毒功能和细胞膜功能异常等多个方面^[17-19]。本研究发现,ITSN1 表达与 DNA 修复信号通路密切相关。在肿瘤的治疗过程中 DNA 损伤修复能力增强会导致肿瘤细胞对放疗和化疗等耐受^[20]。DNA 修复机制与肿瘤的发生、发展和治疗

密切相关。铂类耐药可归结为3种分子机制,包括药物在细胞内积累的改变、药物在胞浆内失活和DNA损伤反应的改变以及DNA修复过程的增强。其中,DNA修复增强是导致顺铂耐药的最重要原因^[21]。铂类药物进入细胞会与DNA形成铂-DNA加合物,导致DNA双链断裂,进而抑制DNA的复制与转录,最终引起细胞凋亡^[22]。综上推断,ITSN1通过调控DNA损伤修复,提高卵巢癌铂类化疗敏感性。

研究表明,DNA修复基因在调节细胞对化疗的反应过程中起着极其重要的作用。本研究发现ITSN1的相互作用蛋白包括RAD18等。RAD18作为跨损伤DNA合成的核心调节器,在调节基因组的稳定性和DNA的损伤应答方面起重要作用^[23]。RAD18在食管鳞状癌细胞中通过DNA-PKcs磷酸化促进NHEJ调节放疗敏感性,为食管鳞状癌提供新的放疗靶点^[24]。有研究表明,RAD18和RAD51C形成复合体在损伤位点启动同源重组修复,在DSB修复中发挥重要作用^[25]。推测ITSN1可能通过与RAD18相互作用影响下游修复蛋白,抑制DNA修复通路,进而提高化疗敏感性。

综上所述,本研究首次明确了ITSN1与卵巢癌化疗敏感性的关系,发现其在卵巢癌铂类化疗敏感组中显著高表达且与铂类基础化疗患者预后呈显著正相关,并可能通过与RAD18相互作用参与调控DNA修复通路,进而提高铂类化疗敏感性。在未来的研究中,将进一步探索ITSN1在卵巢癌化疗敏感性中的功能,为临床肿瘤治疗提供理论基础,并对其分子机制进行深入探索和研究。

参考文献:

- [1] KURNIT K C, FLEMING G F, LENGUEL E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(1): 108–121.
- [2] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *Bmj*, 2020, 371: m3773.
- [3] TSIBULAK I, ZEIMET A G, MARTH C. Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 143: 14–19.
- [4] BUECHEL M, HERZOG T J, WESTIN S N, et al. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 721–732.
- [5] LU S, LI Y, ZHU C, et al. Managing cancer drug resistance from the perspective of inflammation[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3426407.
- [6] TSYBA L, NIKOLAIENKO O, DERGAI O, et al. Intersectin multidomain adaptor proteins: regulation of functional diversity[J]. *Gene*, 2011, 473(2): 67–75.
- [7] ZHANG H, GUO Z, LIU X, et al. Endocytic protein intersectin1-S shuttles into nucleus to suppress the DNA replication in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 922.
- [8] SHAO Y, CHONG W, LIU X, et al. Alternative splicing-derived intersectin1-L and intersectin1-S exert opposite function in glioma progression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 431.
- [9] XIE C, XIONG W, LI J, et al. Intersectin 1 (ITSN1) identified by comprehensive bioinformatic analysis and experimental validation as a key candidate biological target in breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7079–7093.
- [10] SONG M, CUI M, LIU K. Therapeutic strategies to overcome cis-platin resistance in ovarian cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 232: 114205.
- [11] FANG F, CARDENAS H, HUANG H, et al. Genomic and epigenomic signatures in ovarian cancer associated with resensitization to platinum drugs[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 631–644.
- [12] POVEDA A, VERGOTE I, TJULANDIN S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 39–48.
- [13] MOORE K N, SECORD A A, GELLER M A, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 636–648.
- [14] KAMPAN N C, MADONDO M T, MCNALLY O M, et al. Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 413076.
- [15] LIHUA P, CHEN X Y, WU T X. Topotecan for ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 2008(2): Cd005589.
- [16] KAKU T, OGAWA S, KAWANO Y, et al. Histological classification of ovarian cancer[J]. *Med Electron Microsc*, 2003, 36(1): 9–17.
- [17] WU Q, YANG Z, NIE Y, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches[J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2): 159–166.
- [18] WANG J, SEEBACHER N, SHI H, et al. Novel strategies to prevent the development of multidrug resistance (MDR) in cancer[J]. *Onco-target*, 2017, 8(48): 84559–84571.
- [19] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 52.
- [20] FERREIRA S, DUTREIX M. DNA repair inhibitors to enhance radiotherapy: progresses and limitations[J]. *Cancer Radiother*, 2019, 23(8): 883–890.
- [21] MAKOVEC T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy[J]. *Radiol Oncol*, 2019, 53(2): 148–158.
- [22] GHOSH S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 88: 102925.
- [23] NAMBIAR T S, BILLON P, DIEDENHOFEN G, et al. Stimulation of CRISPR-mediated homology-directed repair by an engineered RAD18 variant[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): e3395.
- [24] LI X, ZOU S, ZHOU L, et al. RAD18 confers radioresistance of esophagus squamous cell carcinoma through regulating p-DNA-PKcs[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(20): 3809–3819.
- [25] YU R, HU Y, ZHANG S, et al. LncRNA CTBP1-DT-encoded microprotein DDUP sustains DNA damage response signalling to trigger dual DNA repair mechanisms[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(14): 8060–8079.