

同源重组修复蛋白Rad51在癌症中的作用

郑云峰^{1*}, 杨帆², 郭泽庚³

(¹福建医科大学附属协和医院胃外科, 福州 350001; ²福建医科大学附属协和医院呼吸内科, 福州 350001;

³福建医科大学消化道恶性肿瘤教育部重点实验室, 福州 350108)

摘要: Rad51重组酶作为同源重组的核心因子, 在DNA损伤修复过程中发挥着关键作用。Rad51在多种肿瘤组织中的表达异常增高, 其功能失调与肿瘤的发生、进展、放疗抵抗及化疗耐药等密切相关。此外, *Rad51*基因多态性及表达变化会导致癌症风险增加, 显著影响患者生存预后。有效下调*Rad51*基因表达、降低肿瘤同源重组修复能力、逆转肿瘤治疗耐受, 具有潜在的临床价值。在此, 本文将对Rad51的结构、功能及其在癌症治疗中的研究进展进行综述。

关键词: Rad51; 同源重组修复; DNA双链断裂; 肿瘤

Roles of homologous recombination repair protein Rad51 in cancer

ZHENG Yunfeng^{1*}, YANG Fan², GUO Zegeng³

(¹Department of Gastric Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China;

²Department of Respiratory Medicine, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ³Key Laboratory of Gastrointestinal Malignancy of Ministry of Education, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: As the core factor of homologous recombination, Rad51 recombinase plays an essential role in the process of DNA damage repair. Multiple studies have shown that the expression of Rad51 in various tumors is abnormally elevated, and its dysfunction is closely related to tumor occurrence, progression, radioresistance and chemotherapy resistance. In addition, polymorphisms and changes in the expression of *Rad51* lead to increased cancer risk and significantly affect the survival and prognosis of patients. Effective downregulation of *Rad51* gene expression, reduction of tumor homologous recombination repair ability, and reversal of tumor therapy resistance have potential clinical value. This paper will review the structure, function and research progress of Rad51 in cancer therapy.

Key Words: Rad51; homologous recombination repair; DNA double-strand break; tumor

恶性肿瘤已成为危害人类健康和生命的主要公共卫生问题。近年来, 随着我国人口老龄化不断增长, 肥胖、吸烟及空气污染等危险因素的累加, 癌症已成为我国居民死亡的主要原因^[1]。放疗和化疗作为治疗恶性肿瘤的主要方式, 通过诱导DNA损伤发挥抗肿瘤效应。为了保护遗传信息的

完整性, 肿瘤细胞进化出一套复杂且严密的调控机制来识别并修复受损DNA。其中, 同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)作为一种高保真的DNA双链断裂(double strand breaks, DSBs)修复机制, 其异常激活是多数肿瘤产生耐药和放疗抵抗的主要原因。Rad51重组酶作为同源重

收稿日期: 2022-08-03

基金项目: 白求恩·肿瘤基础研究计划项目(X-J-2020-016)

*通信作者: E-mail: 773820559@qq.com

组核心因子参与DSBs修复过程,在维持基因组的完整性及维持遗传信息稳定性方面发挥着至关重要的作用。肿瘤细胞中异常表达的Rad51通过刺激短重复元件和同源序列之间的异常重组,造成遗传信息不稳定,最终导致肿瘤发生和进展。本文主要对同源重组修复蛋白Rad51在癌症中的研究进展作一综述,为肿瘤治疗、新药靶点的发现提供新思路。

1 Rad51的结构

*Rad51*基因定位于15q.1染色体,包含9个外显子及8个内含子,编码一种含有399个氨基酸、相对分子质量为37 000的蛋白质。*Rad51*重组酶具有一个 α/β ATP酶核心结构域,该结构域包含一个Walker A基序(GXXXXGKT/S)和一个Walker B基序(R/K-XXX-G-XXX-LhhhD),具有DNA依赖性ATP激酶活性。它是真核生物体内DNA重组酶之一,在维持基因组稳定方面具有极其重要的作用^[2]。其同系物Rad51B、Rad51C、Rad51D、XRCC2、XRCC3和SWSAP1与Rad51在结构上具有相近的保守ATP结合核心催化结构域,共同参与DSBs同源重组修复的过程^[3]。

2 Rad51与同源重组修复

DSBs是最致命的DNA损伤方式之一,可由电离辐射、化疗等外源性损伤产生,也可由活性氧(reactive oxygen species, ROS)、代谢副产物(metabolic byproducts, MB)、复制应激(replication stress, RS)等内源性损伤引起^[4]。损伤DNA主要通过同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)和非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)的方式进行修复。NHEJ在真核生物中普遍存在,活跃于细胞周期的全过程,是一种快速但易出错的DNA修复机制。而HRR则是利用姊妹染色单体作为模板对DSBs进行同源修复,在细胞周期中的S期和G₂期最为活跃,是一种精确且高度保真的修复途径。*Rad51*作为HRR过程中的中心重组酶,通过同源重组途径修复DSBs,在维持基因组完整性和细胞生命功能方面发挥重要作用^[5]。当细胞受应激反应产生DSBs时,ATM作为感受器直接结合损伤DNA的断裂处并引导MRE11-

RAD50-NBS(MRN)复合物识别并结合于DSBs上,在MRN复合物外切酶活性的作用下^[6],切除5'→3'方向DNA,暴露出3'单链DNA(single-stranded DNA, ssDNA)后,DNA复制蛋白A(replication protein A, RPA)迅速包围ssDNA以防止其二级结构形成和核酸酶水解,接着在BRCA2及Rad51同系物等因子的协同作用下,Rad51取代RPA,以螺旋方式与3' ssDNA末端组装成Rad51-ssDNA核蛋白丝。核蛋白丝侵入同源区域以同源互补配对和链交换的形式形成置换环(displacement loop, D-Loop),如图1所示。最终,通过合成依赖性链退火(synthesis-dependent strand annealing, SDSA)、基因转化(gene conversion, GC)、Rad51依赖性断裂诱导复制(break-induced replication, BIR)三种主要修复途径修复DSBs。

3 Rad51与肿瘤的关系

研究表明,*Rad51*在大多数肿瘤细胞中高表达,如乳腺癌^[7]、结直肠癌^[8]、肺癌^[9]、头颈部肿瘤^[10]、子宫颈癌^[11]等,而在正常细胞中因受到严格精确的调控,表达水平往往较低。*Rad51*表达的异常增加并非单纯的基因扩增引起,而是由于基因转录水平的增加或甲基化修饰的减少及稳定性增强所致。细胞在*Rad51*过度激活和表达增加的驱动下,通过染色体扩增、缺失和易位,导致杂合子丢失和非整倍体出现,最终导致癌症发生和发展。Chiu等^[12]通过比较87例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)标本中的*Rad51*表达水平及临床病理参数,发现*Rad51*基因表达与ESCC患者淋巴结转移明显相关。*Rad51*过表达通过p38/Akt/Snail信号转导通路促进ESCC细胞侵袭和转移,提示*Rad51*可作为预测食管鳞状细胞癌复发转移的潜在生物标志物。*Rad51*促进细胞生存和转移受多种因素调控,非编码RNA便是其中之一。MiR-125a作为一种抑癌基因,在宫颈鳞状细胞癌中低表达,miR-125a可以通过下调*Rad51*表达抑制PI3K/Akt/mTOR通路,进而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。因此,miR-125a/*Rad51*轴有望成为治疗宫颈鳞状细胞癌的新靶点^[13]。SIM2s是bHLH/PAS家族中的一种转录因

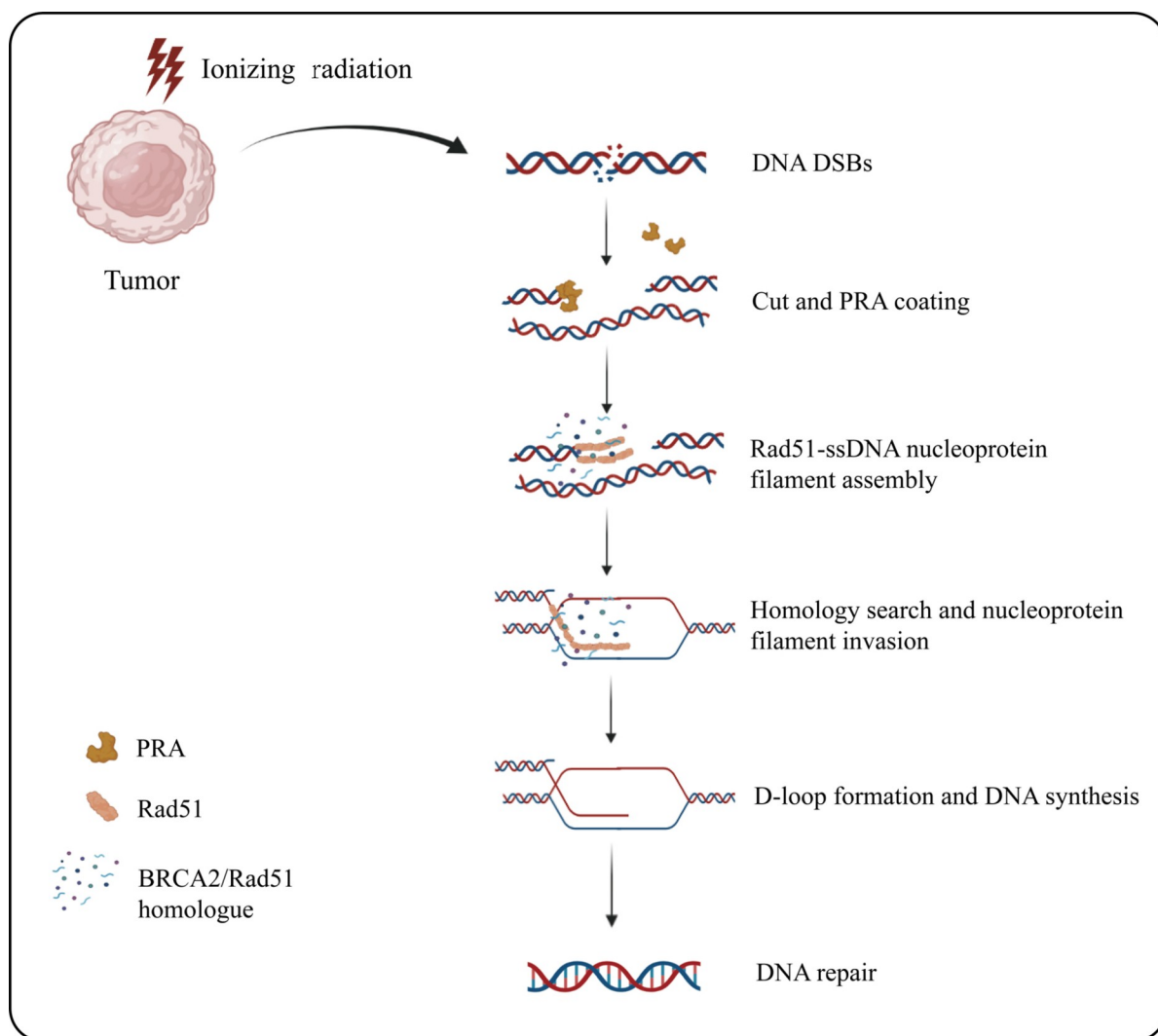


图1 同源重组修复机制示意图

子, 当SIM2缺失或ATM磷酸化位点(S115)发生SIM2突变时, 通过抑制Rad51募集降低HRR效率, 导致基因组不稳定和侵袭转移^[14]。此外, Rad51还通过多种机制介导肿瘤自噬和代谢。Kang等^[15]对Rad51芯片序列数据的表观基因组学分析, 揭示了Rad51可以作为辅助因子参与基因调控过程, Rad51相关顺式调节元件与USF1、USF2等E-box蛋白协同参与癌细胞自噬调节。这一发现支持同源重组和自噬之间可能存在联系, 但仍需要通过实验进一步加以佐证。糖酵解异常是肿瘤细胞的重要特征之一^[16], 抑制Rad51表达亦能调节癌症细胞糖酵解途径, 与糖酵解抑制剂联合应用在提高疗效的同时可以降低药物剂量和治疗带来的副作用

用, 为肿瘤代谢调节治疗提供可能^[17]。

4 Rad51与肿瘤耐药的关系

DNA损伤是化疗药物治疗肿瘤的重要机制之一。Rad51介导的HR功能部分或全部恢复可以导致肿瘤耐药。Feng等^[18]在包含126名卵巢癌患者的队列研究中发现, 卵巢癌中Rad51高表达可以明显降低铂类(顺铂、卡铂)、紫杉烷类(紫杉醇、多烯紫杉醇)和PARPi (奥拉帕尼、尼拉帕尼、鲁卡帕尼)的药物敏感性, 且与患者较短的总生存期显著相关, 提示Rad51可以作为预测卵巢癌耐药与不良预后的生物学指标。PARP抑制剂(PARP inhibitor, PARPi)作为一种新型靶向治疗药物, 依

赖HR缺陷引起的合成致死(synthetic lethal)效应, 发挥细胞毒作用。Qiao等^[19]在探索PARPi耐药性的研究中发现, KIAA1529在卵巢癌中显著高表达, 其通过介导Aurora-A促进下游效应因子Rad51表达, 促使癌细胞恢复自身HR修复能力以逆转合成致死效应, 引起PARPi耐药。另一项研究发现, GSK2578215A作为一种高选择性LRRK2抑制剂, 通过串扰Rad51与BRCA2相互作用, 阻碍了Rad51在DNA损伤处的募集, 更为重要的是, 这种LRRK2抑制剂能有效逆转卵巢癌细胞对PARPi(奥拉帕尼)的耐药性^[20]。干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor-1, IRF-1)是一类多功能核转录因子, 可以调控多种基因表达, 如*p21*、*p53*、*caspases*、*cyclin*等, 抑制肿瘤生长。靶向IRF-1通过介导体内外Rad51表达下调, 逆转胃癌多耐药和细胞增殖, 发挥抗肿瘤作用^[21]。B淋巴瘤Mo-MLV插入区1(B lymphoma Mo-MLV insertion region 1, BMI1)是多梳基因(polycomb group gene, PcG)家族中重要的成员, 参与细胞增殖与分化的调控过程。BMI1在DNA复制过程中触发Rad51转录, Rad51核富集限制了DNA损伤积累, 引发耐药。从机制上看, BMI1定位于停滞的复制叉, 通过招募Rad51并激活HR机制, 阻碍复制应激的增加, 诱导肿瘤干细胞能够在常规癌症治疗(如放疗或化疗)中存活^[22]。Boichuk等^[23]发现, Akt抑制剂通过蛋白酶体依赖性降解的方式, 下调Rad51表达并削减阿霉素诱导的DNA损伤修复, 二者联合增加了DNA损伤累积并对肿瘤细胞生长产生明显的抑制效果。随着Rad51参与同源重组修复诱导肿瘤耐药机制的进一步阐明, 未来有望为克服肿瘤耐药等临床棘手问题提供新方案。

5 Rad51与肿瘤放疗敏感性的关系

放射治疗是临床癌症治疗中的重要手段之一, 然而, 辐射抵抗的出现, 阻碍了这一治疗手段的进一步开展, 影响患者的治疗效果。放射治疗可以通过直接辐射或间接产生自由基的方式引起DNA双链出现断裂、交叉, 导致肿瘤细胞凋亡^[24]; 而肿瘤细胞中固有的DNA损伤修复机制是引起辐射抗性和削弱治疗效果的主要原因。近年

来, 随着对DNA损伤修复机制研究的不断深入, 参与DNA损伤修复的基因和蛋白质新靶点不断被发现, 为放疗增敏提供了可能。Aline等^[25]新近的研究表明, 敲减m⁶A去甲基酶*ALKBH5*通过抑制胶质母细胞瘤干细胞中CHK1和Rad51蛋白的表达, 有效干扰了DNA损伤应答, 同时, 通过调节转录共激活因子YAP1影响肿瘤干细胞的侵袭性。事实上, 已有研究报道, YAP1过度表达或去磷酸化会促使经典的Hippo通路失调, YAP1随机地定位于细胞核并激活基因转录, 引发Rad51介导的DNA损伤修复能力增强, 最终导致舌鳞状细胞癌进展及放疗抵抗^[26]。然而, YAP1与Rad51之间的调控关系还不明确, 仍需进一步探究。

泛素结合酶E2B(ubiquitin-conjugating enzyme E2B, UBE2B)是泛素化家族成员之一, *UBE2B*基因编码的E2B泛素结合酶E2、E1、E3共同将泛素蛋白共轭结合在特定的底物上, 随之被26S蛋白酶体催化分解。Huang等^[27]通过研究组蛋白泛素化酶水平与接受新辅助同步放化疗(CCRT)方案的直肠癌患者预后间的联系, 发现过表达的UBE2B通过组蛋白2B泛素化介导染色体修饰并引起CCRT耐受。相反, UBE2B缺陷导致53BP1和Rad51在细胞中的募集时间显著延长, 通过抑制同源重组修复途径发挥放疗增敏作用。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在诱导肿瘤细胞辐射耐受方面起着重要作用, 这一过程受到多种分子机制的调控, 包括TGF- β 、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、Notch/NF- κ B、IL-6/STAT3等^[28]。Rajput等^[29]在前列腺癌中发现, EGFR-Erk1/2/Akt-Rad51轴通过调节EMT和DNA修复途径, 诱导前列腺癌细胞发生辐射抵抗; 并且EGFR抑制剂干扰Rad51表达会导致细胞中上皮标志物E-cadherin上调, 降低间充质标志物Vimentin和Snail的蛋白质表达水平, 逆转EMT表型, 最终导致肿瘤辐射抗性降低。

Traver等^[30]的一项研究发现, 小分子放射增敏剂YTR107通过与核磷蛋白1(nucleophsmin 1, NPM1)结合, 抑制五聚体形成。同时, 抑制苏木酰化NPM1与Rad51及其病灶(Rad51 foci)结合, 阻碍DSBs修复, 从而达到放射增敏的效果。这项研究表明, 将增敏剂YTR107应用于分次照射治疗中, 可以显著抑制非小细胞肺癌异种移植肿瘤的生长, 延长中位生存期。

6 Rad51在临床中的潜在价值

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)主要是指在DNA水平上由单个核苷酸碱基突变引起的基因序列多态性, SNP与癌症的易感性及耐药性等相关。随着对Rad51研究的进一步深入, 越来越多的证据表明, Rad51基因的单核苷酸多态性能够有效预测癌症风险以及治疗过程中发生的不良事件。Nogueira等^[31]应用PCR技术对243例接受一线治疗的非小细胞肺癌患者的Rad51基因型进行检测, 结果提示, 在Rad51 5'末端非翻译区的单核苷酸多态性(135 G/C)与非小细胞肺癌患者平均生存期及预后均有显著相关性, 且拥有C等位基因者比G等位基因者预后更佳。已有研究表明, Rad51 5'末端非翻译区G/C单核苷酸多态性对癌症的早期远处转移及化疗疗效亦具有一定的预测价值^[32]。Nowacka-Zawisza等^[33]进行的病例对照研究包括99例前列腺癌病例和205例无癌对照, 调查波兰男性群体中Rad51(rs2619679、rs2928140、rs5030789)和XRCC3(rs1799796)多态性与前列腺癌之间的联系。结果显示, Rad51(rs5030789)和XRCC3(rs1799796)多态性与前列腺癌易感性相关。其中, Rad51和XRCC3的多态性位点中存在G等位基因会增加罹患癌症的风险, XRCC3(rs1799796)多态性还与肿瘤的Gleason评分明显相关(Gleason>7分), 由此提出, 对Rad51和XRCC3进行基因检测, 有助于及早发现对标准治疗无效的前列腺癌患者, 为其进行个性化的治疗及预后管理提供依据。Abbas等^[34]的研究旨在探讨Rad51、XRCC1基因SNP与基于顺铂的放化疗治疗疗效之间的联系, 对227例接受相同放化疗的宫颈癌患者采用PCR-RFLP(PCR-restriction fragment length polymorphisms)方法进行SNP分型, 结果发现, Rad51 G>C(GC/CC基因型)对治疗反应性好, 且Rad51 G>C(rs1801320)的GC/CC基因型和XRCC1 G>A(rs25487)的GA/AA基因型宫颈癌患者亦拥有更长的总生存期, 而同时携带GG基因型的宫颈癌患者死亡风险显著提高。此外, 研究表明, Rad51 135G/C多态性可能还与抗肿瘤治疗引起的毒副反应有关联。Pratesi等^[35]通过分析101例头颈部细胞癌Rad51单核苷酸多态性与放疗不良事件发

生之间的联系, 发现携带Rad51 135 CC/GC基因型的患者, 发生中至重度吞咽困难的可能性更高, 同时或单独携带XRCC1 p.Gln399Arg和Rad51 c.-3429 G>C等位基因的患者放疗诱导毒性反应的发生率也会更高。更有意思的是, Rad51多态性除了与放化疗有关外, 还与心脏不良事件的发生有紧密联系^[36]。尽管Rad51在临床中的意义尚存争议, 但目前主流观念仍认为Rad51在各种肿瘤中的表达对于肿瘤基因组稳定性、发生发展、临床治疗耐受及疾病的预测有重要的意义。由于Rad51在同源重组中的重要地位, 近年来已有多种Rad51抑制剂作为新药被开发, 如抑制剂DIDS^[37]、B02^[38]、Nanog^[39]、IBR1/IBR2^[40]等, 它们主要是基于抑制Rad51链交换活性、竞争性结合ssDNA结合位点、抑制Rad51与BRCA2蛋白间相互作用、阻止核蛋白丝形成和dsDNA-Rad51交互作用来降低Rad51的活性并减少损伤DNA断裂处的Rad51募集。Malka等^[41]研发出含PARP抑制剂和Rad51抑制剂的混合型药物M1-M3, 这种药物可以绕过HR和复制叉保护途径中的BRCA1功能失调, 从而逆转已存在的PARP抑制剂耐药, 打破三阴乳腺癌产生耐药的特性。亦有研究者将联合Rad51抑制剂与分子靶向药物应用于肿瘤治疗中, 收益显著。

7 总结与展望

综上所述, 同源重组修复是DSBs修复的重要途径, 核心因子Rad51在多种细胞系及恶性肿瘤中的表达异常增加, 可通过HR修复机制维持肿瘤细胞基因组稳定, 从而导致肿瘤放化疗耐受。但Rad51与肿瘤治疗之间的关系尚未完全阐明, 仍有待进一步探究。深入了解Rad51在肿瘤中的生物学功能及分子机制, 有助于发掘肿瘤放化疗增敏的特定性新药。未来应开展更多的转化性研究和前瞻性临床研究, 结合现有的多项技术优势并针对不同基因型的患者进行个体化治疗, 为肿瘤治疗增敏提供新策略, 为更多肿瘤患者带来临床获益。

参考文献

- [1] Wei W, Zeng H, Zheng R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control. *Lancet*

- [Oncol](#), 2020, 21(7): e342-e349
- [2] 冯书云, 杜鸿志, 黄悦, 等. 靶向Rad51与肿瘤治疗的研究进展. [现代生物医学进展](#), 2017, 17(15): 2993-2995
- [3] Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical new insights into RAD51 regulation. [Genes](#), 2018, 9(12): 629
- [4] Bonilla B, Hengel SR, Grundy MKK, et al. *RAD51* Gene family structure and function. [Annu Rev Genet](#), 2020, 54(1): 25-46
- [5] Lambert S, Lopez BS. Characterization of mammalian RAD51 double strand break repair using non-lethal dominant-negative forms. [EMBO J](#), 2000, 19(12): 3090-3099
- [6] Zhou H, Kawamura K, Yanagihara H, et al. NBS1 is regulated by two kind of mechanisms: ATM-dependent complex formation with MRE11 and RAD50, and cell cycle-dependent degradation of protein. [J Radiat Res](#), 2018, 58(4): 487-494
- [7] Wu R, Patel A, Tokumaru Y, et al. High RAD51 gene expression is associated with aggressive biology and with poor survival in breast cancer. [Breast Cancer Res Treat](#), 2022, 193(1): 49-63
- [8] Lee JH, Bae AN, Jung ASJ. Clinicopathological and prognostic characteristics of RAD51 in colorectal cancer. [Medicina](#), 2020, 56(2): 48
- [9] Chen C, Zhou P, Zhang Z, et al. *U2AF1* mutation connects DNA damage to the alternative splicing of *RAD51* in lung adenocarcinomas. [Clin Exp Pharma Physio](#), 2022, 49(7): 740-747
- [10] Citro S, Miccolo C, Medda A, et al. HPV-mediated regulation of SMAD4 modulates the DNA damage response in head and neck cancer. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2022, 41(1): 59
- [11] Tu S, Zhang H, Yang X, et al. Screening of cervical cancer-related hub genes based on comprehensive bioinformatics analysis. [Cancer Biomark](#), 2021, 32(3): 303-315
- [12] Chiu WC, Fang PT, Lee YC, et al. DNA repair protein Rad51 induces tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma via a p38/Akt-dependent pathway. [Ann Surg Oncol](#), 2020, 27(6): 2090-2101
- [13] Liu Z, Huang J, Jiang Q, et al. MiR-125a attenuates the malignant biological behaviors of cervical squamous cell carcinoma cells through Rad51. [Bioengineered](#), 2022, 13(4): 8503-8514
- [14] Pearson SJ, Roy Sarkar T, McQueen CM, et al. ATM-dependent activation of SIM2s regulates homologous recombination and epithelial-mesenchymal transition. [Oncogene](#), 2019, 38(14): 2611-2626
- [15] Kang K, Choi Y, Moon H, et al. Epigenomic analysis of RAD51 ChIP-seq data reveals cis-regulatory elements associated with autophagy in cancer cell lines. [Cancers](#), 2021, 13(11): 2547
- [16] 李影, 刘红宁, 邓晓霞, 等. 恶性肿瘤有氧糖酵解关键酶研究进展. [江西中医药](#), 2019, 50(01): 73-77
- [17] Wilson JJ, Chow KH, Labrie NJ, et al. Enhancing the efficacy of glycolytic blockade in cancer cells *via* RAD51 inhibition. [Cancer Biol Ther](#), 2019, 20(2): 169-182
- [18] Feng Y, Wang D, Xiong L, et al. Predictive value of RAD51 on the survival and drug responsiveness of ovarian cancer. [Cancer Cell Int](#), 2021, 21(1): 249
- [19] Qiao Y, Yu X, Zhou B, et al. KIAA1529 regulates RAD51 expression to confer PARP inhibitors resistance in ovarian cancer. [Transl Oncol](#), 2022, 24: 101497
- [20] Chen L, Hou J, Zeng X, et al. LRRK2 inhibition potentiates PARP inhibitor cytotoxicity through inhibiting homologous recombination-mediated DNA double strand break repair. [Clin Transl Med](#), 2021, 11(3): E341
- [21] Tan LL, Yuan JS, Zhu WZ, et al. Interferon regulatory factor-1 suppresses DNA damage response and reverses chemotherapy resistance by downregulating the expression of RAD51 in gastric cancer. [Am J Cancer Res](#), 2020, 10(4): 1255-1270
- [22] Azzoni V, Wicinski J, Macario M, et al. BMI1 nuclear location is critical for RAD51-dependent response to replication stress and drives chemoresistance in breast cancer stem cells. [Cell Death Dis](#), 2022, 13(2): 96
- [23] Boichuk S, Bikinieva F, Nurgatina I, et al. Inhibition of AKT-signaling sensitizes soft tissue sarcomas (STS) and gastrointestinal stromal tumors (GIST) to doxorubicin via targeting of homology-mediated DNA repair. [Int J Mol Sci](#), 2020, 21(22): 8842
- [24] Wallace SS. Consequences and repair of radiation-induced DNA damage: fifty years of fun questions and answers. [Int J Radiat Biol](#), 2022, 98(3): 367-382
- [25] Kowalski-Chauvel A, Lacore MG, Arnauduc F, et al. The m6A RNA demethylase ALKBH5 promotes radioresistance and invasion capability of glioma stem cells. [Cancers](#), 2021, 13(1): 40
- [26] Guan H, Deng L. Yes-associated protein 1 exerts its tumor-promoting effects and increases cisplatin resistance in tongue squamous cell carcinoma cells by dysregulating Hippo signal pathway. [Anti Cancer Drugs](#), 2022, 33(4): 352-361
- [27] Huang WL, Luo CW, Chou CL, et al. High expression of UBE2B as a poor prognosis factor in patients with rectal cancer following chemoradiotherapy. [Anticancer Res](#), 2020, 40(11): 6305-6317
- [28] Qiao L, Chen Y, Liang N, et al. Targeting epithelial-to-mesenchymal transition in radioresistance: crosslinked mechanisms and strategies. [Front Oncol](#), 2022, 12:

- 775238
- [29] Rajput M, Singh R, Singh N, et al. EGFR-mediated Rad51 expression potentiates intrinsic resistance in prostate cancer via EMT and DNA repair pathways. *Life Sci*, 2021, 286: 120031
- [30] Traver G, Sekhar KR, Crooks PA, et al. Targeting NPM1 in irradiated cells inhibits NPM1 binding to RAD51, RAD51 foci formation and radiosensitizes NSCLC. *Cancer Lett*, 2021, 500: 220-227
- [31] Nogueira A, Catarino R, Coelho A, et al. Influence of DNA repair RAD51 gene variants in overall survival of non-small cell lung cancer patients treated with first line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 501-506
- [32] Söderlund Leifler K, Askid A, Fornander T, et al. The RAD51 135G>C polymorphism is related to the effect of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(5): 797-804
- [33] Nowacka-Zawisza M, Raszkievicz A, Kwasiborski T, et al. *RAD51* and *XRCC3* polymorphisms are associated with increased risk of prostate cancer. *J Oncol*, 2019, 2019: 1-8
- [34] Abbas M, Kushwaha VS, Srivastava K, et al. Understanding role of DNA repair and cytochrome p-450 gene polymorphisms in cervical cancer patient treated with concomitant chemoradiation. *Br J Biomed Sci*, 2022, 79: 10120
- [35] Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3): 356-361
- [36] Goriar K, Dugar F, Dolan V, et al. NBN, RAD51 and XRCC3 polymorphisms as potential predictive biomarkers of adjuvant radiotherapy toxicity in early HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 2022, 14(18): 4365
- [37] Velic D, Demeyer A, Peterlini T, et al. Molecular determinant of DIDS analogs targeting RAD51 activity. *Molecules*, 2021, 26(18): 5460
- [38] Huang F, Mazina OM, Zentner IJ, et al. Inhibition of homologous recombination in human cells by targeting RAD51 recombinase. *J Med Chem*, 2012, 55(7): 3011-3020
- [39] Xin Y, Wang J, Wu Y, et al. Identification of Nanog as a novel inhibitor of Rad51. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 193
- [40] Ferguson PJ, Vincent MD, Koropatnick J. Synergistic antiproliferative activity of the RAD51 inhibitor IBR2 with inhibitors of receptor tyrosine kinases and microtubule protein. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(1): 46-54
- [41] Malka MM, Eberle J, Niedermayer K, et al. Dual PARP and RAD51 inhibitory drug conjugates show synergistic and selective effects on breast cancer cells. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 981