

调节肿瘤放射敏感性的 miRNAs 研究进展

刘佳 高刚 朴春南 刘建香

100088 北京, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所, 辐射防护与核应急中国疾病预防控制中心重点实验室

通信作者: 刘建香, Email: jxliu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.015

【摘要】 miRNA 是一类非编码的小 RNA, 它主要利用碱基互补配对的方式与特异性靶基因信使 RNA 的 3'-非翻译区结合, 通过降解靶 RNA 或抑制蛋白质的翻译合成, 从而实现对靶基因转录后水平的调控。放射治疗是治疗肿瘤的主要手段之一, 肿瘤的辐射生物效应对其放疗效果至关重要, 也是确定某肿瘤组织辐射敏感或辐射耐受的一个重要因素。研究证实, miRNAs 通过影响 DNA 损伤修复、细胞周期检查点、凋亡、信号转导、肿瘤组织微环境等因素参与肿瘤放疗敏感性的调控, miRNAs 为肿瘤放射治疗提供了新途径。

【关键词】 微 RNAs; 放射疗法, 计算机辅助; 辐射耐受性

基金项目: 加强中国生物剂量计研究项目(17092)

Progress of microRNAs in regulating tumor radiation sensitivity Liu Jia, Gao Gang, Piao Chunnan, Liu Jianxiang

China CDC Key Laboratory of Radiological Protection and Nuclear Emergency, National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China

Corresponding author: Liu Jianxiang, Email: jxliu@163.com

【Abstract】 MiRNA is a small non-protein coding RNA that play an important role in gene regulation by targeting the 3' untranslated region of specific target gene mRNA, leading to the degradation of target RNA or inhibition of protein synthesis in post-transcriptional level. Radiation therapy is a main method for cancer treatment. Tumor radiation biological effect is critical in radiotherapy and a core determining factor of tumor radioresistance or radiosensitivity. Recent studies have demonstrated that miRNA can regulate tumor radiosensitivity by affecting DNA damage repair, cell cycle checkpoint, apoptosis, signal transduction pathways and tumor microenvironment etc. miRNA offer potential new approach to complement the radiotherapy for tumor treatment.

【Key words】 MicroRNAs; Radiotherapy, computer-assisted; Radiation tolerance

Fund program: Strengthening of "Biological Dosimetry" in China(17092)

放疗是肿瘤的主要治疗手段之一, 肿瘤的辐射抗性是放疗过程中存在的一个重要问题。肿瘤的辐射效应对其放疗效果至关重要, 也是确定肿瘤组织辐射敏感或辐射耐受的一个重要因素。多种因素影响肿瘤的辐射效应, 包括肿瘤的内在因素(肿瘤的组织学来源、细胞的分化程度、生长方式等)、肿瘤微环境(周围血供状态)、宿主因素等。由于某些肿瘤组织对射线天生不敏感, 所以增强肿瘤的放射敏感性是目前提高放疗疗效、延长肿瘤患者生存期的一个办法。现在对辐射抗拒的机制有待进一步了解, 然而越来越多的研究表明 miRNA 参与细胞辐

射敏感性的调节。

1 miRNA 简介

miRNA 是一类内源性非编码的小 RNA, 它主要利用碱基互补配对的方式与特异性靶基因的 3'-非翻译区结合, 通过降解靶 RNA 或抑制蛋白质的翻译合成, 从而实现对靶基因转录后水平的调控。已经有大量的研究表明, miRNA 在生物体的发育、增殖、分化、凋亡、免疫反应特别是肿瘤发生等方面发挥极为重要且必不可少的调节功能。研究发现, 通过参与调控肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移

和浸润等多种恶性生物学行为, miRNA 同时具有抑癌基因和癌基因的功能, 并且在肿瘤的诊断、治疗、预后等方面发挥重要作用^[1-2]。

2 miRNA 与肿瘤辐射敏感性

已有研究证实 miRNA 通过影响 DNA 损伤修复、细胞周期检查点、凋亡、信号转导、肿瘤组织微环境等因素参与肿瘤辐射敏感性的调控。miRNA 也可以通过阻断非同源 DNA 末端链接修复和同源 DNA 重组修复途径调控肿瘤细胞的辐射敏感性, 涉及到多种辐射诱导的信号转导途径[磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路、核转录因子 kappa B (nuclear transcription factor-kappa B, NF-κB) 信号转导通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路、转化生长因子 β 信号通路]^[3]。很多研究证实了 miRNA 的异常表达可影响细胞的辐射敏感性^[4-11]。表 1 对几种 miRNA 在肿瘤辐射敏感性调节中的靶基因及其分子机制进行了总结。

表 1 miRNA 在肿瘤辐射敏感性调节中的靶基因及其分子机制

Table 1 The target genes and molecular mechanisms of miRNA in regulating tumor radiation sensitivity

miRNA 名称	调节靶点	调节机制
miRNA-21	<i>PTEN</i>	下调其表达可通过激活 <i>PTEN</i> ; 增强肿瘤细胞的辐射敏感性
miRNA-210	<i>AIFM3</i>	下调其表达抑制细胞增殖; 诱导 G ₁ 期阻滞; 促进细胞凋亡
miRNA-221/ 222	p27、p57、Bmf、 <i>PTEN</i>	下调其表达抑制肿瘤细胞增殖; 促进凋亡
miRNA-15 家族	<i>Bcl-2</i>	与 <i>Bcl-2</i> 蛋白表达呈负相关; 通过调节 <i>Bcl-2</i> 转录后水平从而诱导凋亡
miRNA-205	ZEB1、Ubc13	其高表达可抑制 ZEB1 和 Ubc13 的表达, 从而抑制 DNA 损伤的修复; 调控肿瘤的辐射敏感性
miRNA-34 家族	CDK4/6、Cyclin D1/E2、E2F3、 MET、 <i>Bcl-2</i>	其高表达诱导细胞周期阻滞, 诱发细胞凋亡阻止细胞侵袭转移, 抑制细胞增殖
let-7 家族	<i>Lin28</i> 、NF-κB1	抑制 NF-κB1 的表达提高放射敏感性; 通过 <i>Lin28</i> /let-7 信号通路调控辐射敏感性

注: 表中, *PTEN*: 第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因, 抑癌基因; *AIFM3*: 凋亡诱导因子的同源基因; p27、p57: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子; Bmf: *Bcl-2* 蛋白修饰因子; *Bcl-2*: B 淋巴细胞瘤 2 基因, 抗凋亡基因; ZEB1: 锌指类蛋白结构转录因子, 在肿瘤细胞中高表达; Ubc13: 一种泛素缀合酶; CDK4/6: 周期蛋白依赖性激酶 4/6; Cyclin D1/E2: 细胞周期蛋白 D1/E2; E2F3: E2F 转录调节家族的一员, 细胞周期调控因子; MET: 间质表皮转化因子; *Lin28*: 一种致癌基因; NF-κB1: 核转录因子 kappa B1。

2.1 miRNA-21

miRNA-21 定位于 17q23.2 染色体上。多种肿瘤标本以及细胞系都检测出 miRNA-21 表达水平异常升高, 包括乳腺癌、子宫颈癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、大肠癌、胶质瘤和胆管癌等, 因此 miRNA-21 是一个公认的致癌性 miRNA^[4]。Griveau 等^[5]在脑胶质瘤的研究中发现, miRNA-21 的表达可促进肿瘤的发生, 降低肿瘤细胞凋亡率, 下调 miRNA-21 的表达可增强肿瘤细胞的辐射敏感性。Huang 等^[6]在食管癌的研究中得到同样的结论, 而且证实肿瘤细胞辐射敏感性增加与 miRNA-21 的靶基因第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*) 的激活有关。乳腺癌中 miRNA-21 的研究比较多见, 研究表明 miRNA-21 是乳腺癌诊断、治疗和预后的重要生物学标志物。狄英波等^[7]研究发现 miRNA-21 在辐射敏感性不同的 3 种乳腺癌细胞株中表达存在差异, 且 miRNA-21 的高表达会使细胞辐射敏感性降低。此外, 电离辐射对 miRNA-21 表达的影响还具有时间效应和剂量效应^[8]。以上研究表明, miRNA-21 可以作为潜在的肿瘤辐射敏感性调节靶点, 改善肿瘤放疗的疗效。

2.2 miRNA-210

miRNA-210 位于 11p15.5 染色体上的 *AK123483* 基因内含子内。miRNA-210 是目前一致公认的在乏氧的正常或肿瘤细胞中表达变化最显著的 miRNA, 在恶性肿瘤环境中 miRNA-210 对乏氧细胞的增殖、凋亡、血管生成、DNA 损伤修复和能量代谢起重要作用^[9]。越来越多的研究表明, 低氧微环境是导致肿瘤临床治疗效果差的主要因素之一, 它能够增强肿瘤细胞对放、化疗的抵抗, 同时也使其更易发生侵袭和转移^[10]。Yang 等^[11]乏氧培养人肝癌细胞 72 h 后, 用克隆存活实验评估细胞辐射敏感性, 结果发现下调 miRNA-210 表达明显抑制细胞体外增殖活性, 并可以诱导 G₁ 期阻滞, 促进细胞凋亡, 提高细胞辐射敏感性。此外, 还发现了一个 miRNA-210 的新的靶基因——凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 的同源基因 *AIFM3*, 在 miRNA-210 敲低的乏氧人肝癌细胞中, *AIFM3* 的表达下调能够减少辐射造成的细胞凋亡, 提示 miRNA-210 敲低引起的辐射诱导细胞凋亡的增加至少部分是由于 *AIFM3* 基因所起的作用。在进一步的研究中发

现, miRNA-210 下调表达可明显增强裸鼠移植人肝癌细胞的放疗效果, 其机制可能与其低表达抑制移植瘤增殖和血管生成, 促进肝癌细胞凋亡有关^[12]。以上研究结果提示 miRNA-210 可能是肝癌放疗增敏的新靶点。Grosso 等^[13]用慢病毒载体建立了稳定转染过表达 miRNA-210 的人非小细胞肺癌细胞株, 分别在常氧和乏氧条件下接受照射, 结果显示, 常氧照射下表达 miRNA-210 的细胞的辐射抗性与乏氧照射的对照组细胞相仿。在乏氧照射下, miRNA-210 高表达的细胞凋亡率降低, 即使受到 10 Gy 剂量照射, 细胞仍然有一定的生长, 下调 miRNA-210 表达则能促进细胞凋亡。总之, miRNA-210 在细胞对乏氧的反应中起着至关重要的作用, 随着研究的深入, miRNA-210 将发展成为一个新型高效的诊断和治疗靶点。

2.3 miRNA-221 和 miRNA-222

miRNA-221 和 miRNA-222 由位于 X 染色体的相同基因簇编码, 其基因序列定位于 Xp11.3, 两者具有高度同源性^[14-15]。miRNA-221 和 miRNA-222 在多种恶性肿瘤中表达上调, 在肿瘤演进中可能通过转录后基因沉默机制 (post-transcriptional gene silencing, PTGS) 而发挥类似“癌基因”的作用。越来越多的研究表明, miRNA-221 的过表达能增强肿瘤细胞的侵袭能力, 促进肿瘤的发生发展^[16-17]。miRNA-221 参与了血液系统、生殖系统及多种肿瘤的发生发展过程, 已经证实的靶基因有 *p27*、*p57* 和 *Bmf* 等^[18-21]。其中 CDKN1C/p57 [cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2)] 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子家族重要的一员, 由于其能发挥细胞周期的负性调控作用而成为近年来研究的热点^[22]。miRNA-221 和 miRNA-222 通过对 *PTEN* 表达的调控提高肿瘤辐射敏感度。经实验证明, 在胃癌细胞中, miRNA-221 和 miRNA-222 通过与 *PTEN* 的 3'-非翻译区上的靶向位点结合, 上调 *PTEN* 的表达, 抑制了丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶 Akt 的表达, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 促进凋亡, 提高了肿瘤细胞辐射敏感度^[23]。也有实验结果可证明, 抑制 miRNA-221 表达可能会影响 miRNA-221/p57^{Kip2} 调控通路来提高结直肠癌细胞的辐射敏感性, 为直肠癌的个体化放疗提供了新的思路^[24]。

2.4 miRNA-15 家族

miRNA-15 家族包括 miRNA-15a、miRNA-15b、

miRNA-16、miRNA-195、miRNA-424 和 miRNA-497 等^[25]。在 miRNA-15 家族中发现, miRNA-15a/16-1 和 miRNA-15b/16-2 为两个基因簇, 其中 miRNA-16-1 与 miRNA-16-2 序列完全一致, miRNA-15a 与 miRNA-15b 有 4 个核苷酸不同, 但种子区序列完全一致^[26]。miRNA-15/16 可抑制细胞增殖, 促进癌细胞凋亡, 抑制肿瘤生成。miRNA-15a 和 miRNA-16-1 可靶向作用于多种癌基因, 包括 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、髓样细胞白血病 1 基因 (myeloid cell leukemia 1, *MCL-1*)、细胞周期蛋白 D1 基因及乳腺癌相关致癌基因 *Wnt3a*^[27-29]。据研究报道, 在慢性淋巴细胞型白血病、垂体腺瘤、前列腺肿瘤中均存在 miRNA-15 家族一些成员表达下调的情况^[27-30], 这些结果提示 miRNA-15 家族为重要的肿瘤抑制因子。已有研究显示, 大部分人类慢性 B 淋巴细胞白血病患者血液中 CD5⁺B 细胞中的 miRNA-15a/16 家族表达缺失或下调, 抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 过表达, miRNA-15a/16 与 *Bcl-2* 蛋白表达呈负相关, miRNA-15a/16 通过调节 *Bcl-2* 转录后水平从而诱导细胞凋亡^[27]。Tsang 等^[31]研究表明, 在多重耐药的胃癌细胞中, miRNA-16 与 P-糖蛋白的表达上调, *Bcl-2* 的表达下调, 提示 miRNA-16 的表达增加可能是肿瘤耐药的机制之一。miRNA-15 家族已被证实能调节细胞周期相关蛋白以及通过直接抑制 *Bcl-2* 的表达来促进细胞发生凋亡^[32]。有研究表明, miRNA-15 家族在 *Bcl-2* 阳性的乳腺癌中存在低表达, 且其能通过抑制细胞 G₂ 期监控点蛋白 *Cdc25c* 来减少辐射诱导的 G₂ 期阻滞, 从而提高乳腺癌细胞的放射敏感性^[33]。

2.5 miRNA-205

miRNA-205 定位于 1q32.2 的 LOC642587 基因中, 位于基因组中易发生变异的区域, 而此种变异的出现常伴随肿瘤的发生^[34], 目前已证实 miRNA-205 与多种肿瘤的发生相关, 且在不同肿瘤中表达水平不同, 例如在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中低表达, 而在子宫内膜癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌及黑色素瘤等肿瘤中明显高表达, 提示 miRNA-205 可能在特定组织中起抑癌或致癌作用。Zhang 等^[35]研究发现, miRNA-205 的表达可调控乳腺癌细胞的辐射敏感性。在表现辐射抗性的乳腺癌细胞系亚群中 miRNA-205 低表达, 通过脂质体转染将 miRNA-205 模拟物导入肿瘤细胞中可促进其辐射

敏感性,并且这一结论在随后的动物移植肿瘤模型中得到了验证。这些结果证实了 miRNA-205 作为肿瘤辐射增敏剂的可能性。miRNA-205 参与调控肿瘤辐射敏感性与锌指结构转录因子 1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和泛素缀合酶Ubc13 有关。Ubc13 与乳腺癌细胞扩散密切相关, ZEB1 与肿瘤的高迁移有关,通过诱导上皮细胞间质转化,将非侵袭性的基底型肿瘤细胞转化为高度恶性的肿瘤干细胞。电离辐射通过诱导共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)激活使 ZEB1 磷酸化,导致细胞周期检测点激酶 1 去泛素化,从而介导 DNA 损伤的同源性重组修复,使肿瘤呈现辐射抗性^[36]。miRNA-205 高表达可抑制 ZEB1 和 Ubc13 的表达,从而抑制 DNA 损伤的修复,调控肿瘤辐射敏感性。

2.6 其他

除了上述报道的 miRNAs,近年来研究最多的参与肿瘤辐射敏感性调控的两个 miRNA 家族是 miRNA-34 家族和 let-7 家族。miRNA-34s 是抑癌基因 *p53* 的直接转录靶点。当细胞受到电离辐射或 DNA 损伤时, miRNA-34s 能被抑癌基因 *p53* 直接转录,生成的 miRNA-34s 通过下调 CDK4/6(周期蛋白依赖性激酶 4/6)、Cyclin D1/E2(细胞周期蛋白 D1/E2)和 E2F3(一种细胞周期调控因子)诱导细胞周期阻滞,导致 Bcl-2 下调,进而诱发细胞凋亡,下调间质表皮转化因子阻止细胞侵袭转移,下调 c-Myc 抑制细胞增殖,下调 Notch1 信号阻滞细胞分化等^[37-43]。在胸膜间皮瘤的研究中, Maki 等^[44]发现 miRNA-34b/c 的表达可增强细胞的辐射敏感性。 γ -H2AX 焦点实验显示,在 miRNA-34b/c 转染的细胞中, DNA 双链断裂的损伤修复延迟,受照后 G₁ 期细胞增多, Cyclin-D1、CDK4/6、Bcl-2 的表达受到抑制。

Let-7 家族的研究同样广泛,其中 Lin28/let-7 通路是近年来 let-7 参与肿瘤辐射敏感性调控机制研究的重点。let-7 作为抑癌基因,在人类多种肿瘤中的表达降低, Lin28 是一个高度保守的小 RNA 结合蛋白,在恶性肿瘤中表达升高, let-7 和 Lin28 互为对方的靶基因,表现为一对相互抑制和负向调控的因子,形成“双向负反馈环”^[45]。与 Lin28/let-7 信号通路相关的影响因子包括原癌基因(*C-myc*)、癌基因(*ras*)、高迁移率族蛋白 A2、抑制元素 1 沉默转录因子和 NF- κ B 等^[46]。有研究发现,在高表

达 Lin28 的乳腺癌细胞中干扰 Lin28 能增强辐射敏感性,而在稳转 Lin28 的乳腺癌细胞系中过表达 Let-7a 能够抑制细胞辐射抗性^[47]。此外, Arora 等^[48]研究发现, let-7g 可通过抑制 NF- κ B1 的表达增强肺癌放疗疗效。

3 总结与展望

随着分子生物学技术的飞速发展,人们发现了越来越多的 miRNA 家族,并发现它们在各种肿瘤中的异常表达及对肿瘤辐射敏感度的显著影响。但是,大部分 miRNA 在调节肿瘤细胞辐射敏感度的机制还未研究清楚。miRNA 对某一种肿瘤辐射敏感度的调节作用及分子机制是否适用于其他肿瘤细胞,需要进一步验证。而且 miRNA 对肿瘤细胞辐射敏感度的调节目前还处于科学实验阶段,从实验室研究到临床应用,需要更先进的实验技术和更多元的实验数据的支撑,需要更大量的动物实验做基础。miRNA 是很有潜力的肿瘤辐射敏感性调节的新靶点,它会成为肿瘤辐射治疗的新突破点和发展方向。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 刘佳负责参与选题,资料分析与解释,起草和修改文章中关键性理论及其他主要内容,按编辑部的意见进行核修,对学术问题进行解答;高刚、朴春南负责参与选题,对文章的知识性内容及其他主要内容作出指导和修改,对学术问题进行解答;刘建香负责参与选题,对文章的知识性内容及其他主要内容作出指导和修改,按编辑部的意见进行核修,对学术问题进行解答;所有作者皆对文章的诚信问题负责,并最终同意论文发表。

参 考 文 献

- [1] Chaudhry MA. Radiation-induced microRNA: discovery, functional analysis, and cancer radiotherapy[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(3): 436-449. DOI: 10.1002/jcb.24694.
- [2] Zhao L, Bode AM, Cao Y, et al. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in tumor radiosensitivity[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(11): 2220-2227. DOI: 10.1093/carcin/bgs235.
- [3] Zhao L, Lu X, Cao Y. MicroRNA and signal transduction pathways in tumor radiation response[J]. Cell Signal, 2013, 25(7): 1625-1634. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.04.004.
- [4] Tong AW, Nemunaitis J. Modulation of miRNA activity in human cancer: a new paradigm for cancer gene therapy?[J]. Cancer Gene Ther, 2008, 15(6): 341-355. DOI: 10.1038/cgt.2008.8.
- [5] Griveau A, Bejaud J, Anthiya S, et al. Silencing of miR-21 by locked nucleic acid-lipid nanocapsule complexes sensitize human

- glioblastoma cells to radiation-induced cell death[J]. *Int J Pharm*, 2013, 454(2): 765–774. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.049.
- [6] Huang S, Li XQ, Chen X, et al. Inhibition of microRNA-21 increases radiosensitivity of esophageal cancer cells through phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 activation[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(8): 823–831. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01389.x.
- [7] 狄英波, 薛茗方, 刘雅娟, 等. miR-21 在辐射敏感性不同的 3 种乳腺癌细胞株中的表达差异及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(9): 1499–1501. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.43.
- Di YB, Xue MF, Liu YJ, et al. Differences and significances of miR-21 expressions in three kinds of breast cancer cell strains of different radiative sensitivities[J]. *Matern Child Health Care China*, 2013, 28(9): 1499–1501.
- [8] Anastasov N, Höfig I, Vasconcelos IG, et al. Radiation resistance due to high expression of miR-21 and G2/M checkpoint arrest in breast cancer cells[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7(20): 206. DOI: 10.1186/1748-717X-7-206.
- [9] Huang X, Ding L, Bennewith KL, et al. Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation[J]. *Mol Cell*, 2009, 35(6): 856–867. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.006.
- [10] Karar J, Maity A. Modulating the tumor microenvironment to increase radiation responsiveness[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(21): 1994–2001.
- [11] Yang W, Sun T, Cao J, et al. Downregulation of miR-210 expression inhibits proliferation, induces apoptosis and enhances radiosensitivity in hypoxic human hepatoma cells in vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(8): 944–954. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.010.
- [12] Yang W, Wei J, Sun T, et al. Effects of knockdown of miR-210 in combination with ionizing radiation on human hepatoma xenograft in nude mice[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(2): 102. DOI: 10.1186/1748-717X-8-102.
- [13] Grosso S, Doyen J, Parks SK, et al. MiR-210 promotes a hypoxic phenotype and increases radioresistance in human lung cancer cell lines[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(3): e544[2015-10-20]. <http://www.nature.com/cddis/journal/v4/n3/full/cddis201371a.html>. DOI: 10.1038/cddis.2013.71.
- [14] Cheng HY, Obrietan K. Revealing a role of microRNAs in the regulation of the biological clock[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(24): 3034–3035.
- [15] Ciafrè SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4): 1351–1358. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.07.030.
- [16] Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, et al. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5073–5081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0092.
- [17] Koelz M, Lense J, Wrba F, et al. Down-regulation of miR-221 and miR-222 correlates with pronounced Kit expression in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 503–511. DOI: 10.3892/ijo.2010.857.
- [18] Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues[J]. *Oncogene*, 2006, 25(17): 2537–2545. DOI: 10.1038/sj.onc.1209283.
- [19] Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers[J]. *Urol Oncol*, 2007, 25(5): 387–392. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.01.019.
- [20] He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52): 19075–19080. DOI: 10.1073/pnas.0509603102.
- [21] Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, et al. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(5): 1046–1054. DOI: 10.1002/ijc.22394.
- [22] Vlachos P, Joseph B. The Cdk inhibitor p57 (Kip2) controls LIM-kinase 1 activity and regulates actin cytoskeleton dynamics [J]. *Oncogene*, 2009, 28(47): 4175–4188. DOI: 10.1038/onc.2009.269.
- [23] Chun-Zhi Z, Lei H, An-Ling Z, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 367. DOI: 10.1186/1471-2407-10-367.
- [24] 张晓槟. 反义 microRNA-221 对结直肠癌细胞放射敏感性的影响及相关机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- Zhang XB. Effect of antisense microRNA-221 on radiation sensitivity of colorectal cancer cells and the underlying mechanism [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.
- [25] Bargaje R, Hariharan M, Scaria V, et al. Consensus miRNA expression profiles derived from interplatform normalization of microarray data[J]. *RNA*, 2010, 16(1): 16–25. DOI: 10.1261/rna.1688110.
- [26] Yue J, Tigy G. Conservation of miR-15a/16-1 and miR-15b/16-2 clusters[J]. *Mamm Genome*, 2010, 21(1/2): 88–94. DOI: 10.1007/s00335-009-9240-3.
- [27] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(39): 13944–13949. DOI: 10.1073/pnas.0506654102.
- [28] Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, et al. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(1): 280–285. DOI: 10.1002/jcp.20282.
- [29] Bonci D, Coppola V, Musumeci M, et al. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1271–1277. DOI: 10.1038/nm.1880.
- [30] Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(13): 5166–5171. DOI: 10.1073/pnas.0800121105.

- [31] Tsang TY, Tang WY, Chan JY, et al. P-glycoprotein enhances radiation-induced apoptotic cell death through the regulation of miR-16 and Bcl-2 expressions in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(5): 524–535. DOI: 10.1007/s10495-011-0581-5.
- [32] 刘琴. miR-16 家族在肿瘤细胞周期调控中的作用研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2008.
- Liu Q. Function research of miR-16 family on tumor cell cycle regulation[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2008.
- [33] Mei Z, Su T, Ye J, et al. The miR-15 family enhances the radiosensitivity of breast cancer cells by targeting G2 checkpoints[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(2): 196–207. DOI: 10.1667/RR13784.1.
- [34] Shingara J, Keiger K, Shelton J, et al. An optimized isolation and labeling platform for accurate microRNA expression profiling[J]. *RNA*, 2005, 11(9): 1461–1470. DOI: 10.1261/rna.2610405.
- [35] Zhang P, Wang L, Rodriguez-Aguayo C, et al. miR-205 acts as a tumour radiosensitizer by targeting ZEB1 and Ubc13[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5671. DOI: 10.1038/ncomms6671.
- [36] Zhang P, Wei Y, Wang L, et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(9): 864–875. DOI: 10.1038/ncb3013.
- [37] He L, He XY, Lim LP, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130–1134. DOI: 10.1038/nature05939.
- [38] Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 731–743. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.017.
- [39] Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 745–752. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.010.
- [40] Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, et al. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(39): 15472–15477. DOI: 10.1073/pnas.0707351104.
- [41] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8433–8438. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1585.
- [42] Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(13): 1586–1593.
- [43] Bommer GT, Gerin I, Feng Y, et al. p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(15): 1298–1307. DOI: 10.1016/j.cub.2007.06.068.
- [44] Maki Y, Asano H, Toyooka S, et al. MicroRNA miR-34b/c enhances cellular radiosensitivity of malignant pleural mesothelioma cells[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11): 4871–4875.
- [45] Thornton JE, Gregory RI. How does Lin28 let-7 control development and disease?[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(9): 474–482. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.06.001.
- [46] Rao L, Huang X, Xu S. Molecular mechanism and related influence factors of Lin28/Let-7 axis[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surgery*, 2014, 28(9): 663–665.
- [47] Wang L, Yuan C, Lv K, et al. Lin28 mediates radiation resistance of breast cancer cells via regulation of caspase, H2A, X and Let-7 signaling[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67373[2016-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23840685>. DOI: 10.1371/journal.pone.0067373.
- [48] Arora H, Qureshi R, Jin S, et al. miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NFκB1[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(5): 298–304. DOI: 10.3858/emm.2011.43.5.031.

(收稿日期: 2015-10-23)