

MicroRNAs 调控 5-氟尿嘧啶化疗敏感性的机制

MicroRNAs involved in the regulatory mechanism of 5-fluorouracil chemosensitivity

邱婷婷 综述;熊建萍 审阅(南昌大学第一附属医院 肿瘤科,江西 南昌 330006)

[摘要] MicroRNAs(miRNA)是一类内源性小分子非编码 RNA,在转录后水平调控基因的表达。半数以上的 miRNA 定位于与肿瘤发生相关的染色体区域或脆性位点,超过一半的 miRNA 与癌症发生相关。目前研究表明,一些 miRNA 与 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的抗肿瘤化疗敏感性有密切关系,miRNA 可通过调控药物代谢相关酶,如胸苷酸合成酶(TS)、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)和胸苷酸磷酸化酶(TP)等,调控细胞凋亡(主要是 Bcl-2、Bcl-xL、Bax 等)以及细胞周期从而对 5-Fu 化疗敏感性。此外,miRNA 还可通过其他一些机制如调控上皮间质转化(EMT)、多药耐药(MDR)和肿瘤干细胞(CSCs)等影响 5-Fu 化疗敏感性。

[关键词] 微小 RNAs;氟尿嘧啶;化疗敏感性

[中图分类号] R730.54; R730.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0404-05

5-氟尿嘧啶(5-Fu)广泛用于治疗各种实体肿瘤,尤其是胃肠道恶性肿瘤,然而肿瘤细胞常常对 5-Fu 发生原发或继发性耐药。5-Fu 耐药机制尚不完全明确。一直以来,人们认为 5-Fu 的敏感性主要与其药物代谢相关酶如胸苷酸合成酶(TS)、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)、胸苷酸磷酸化酶(TP)等有关。TS 为 5-Fu 作用的靶酶,能将细胞内 dUMP 转化成 dTMP,TS 高表达常提示 5-Fu 化疗效果不佳^[1]。DPD 能在 5-Fu 转化为活性代谢产物之前将其分解失活,对 5-Fu 药物疗效及毒性起着重要作用^[2]。肿瘤内 TP 高表达的患者对含 5-Fu 化疗方案不敏感^[3]。然而这些理论尚不足以解释 5-Fu 耐药的发生机制,近年来发现 microRNA(miRNA)可调控其化疗敏感性,为耐药机制的研究开辟了新视野。

miRNA 是内源性小分子非编码 RNA,通过抑制与靶 mRNA 序列互补的靶基因,使靶蛋白表达降低^[4]。半数以上的 miRNA 基因定位于与肿瘤发生相关的染色体区域和脆性位点,超过一半的 miRNA 与癌症发生相关,这势必为癌症治疗的发展提供理论基础^[5-6]。近年来一些研究^[7-8]表明,miRNA 在 5-Fu 的化疗敏感性方面发挥着重要作用,例如,miR-101 靶向下调 ZESTE 基因增强子同源物 2 蛋白(EZH2)后可增强肝癌细胞对 5-Fu 的敏感性;miR-497 过表达可沉默胰岛素样生长因子受体 1(IGF1-R)3'UTR 活性,并降低大肠癌细胞内源性 IGF1-R 蛋白水平,从而增强细胞对 5-Fu 和顺铂的敏感性。研究表明 miRNA 主要通过调控 5-Fu 代谢相关酶、细胞凋亡、细胞周期等影响着 5-Fu 化疗的敏感性,

除此之外,miRNA 还可能通过其他一些途径调控 5-Fu 的化疗敏感性。本文现就 miRNAs 调控 5-Fu 化疗敏感性的机制作一综述。

1 miRNA 通过调控药物代谢相关酶影响 5-Fu 的化疗敏感性

5-Fu 代谢相关酶主要包括胸苷酸合成酶(TS)、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)和胸苷酸磷酸化酶(TP)。miR-192 和 miR-215 靶向下调结肠癌细胞中 TS 表达可提高 5-Fu 敏感性,但与此同时调控细胞周期进展使 S 期细胞比例降低,从而降低 S 期特异性药物如 5-Fu 的敏感性,且这种作用比下调 TS 表达更强,最终导致细胞对 5-Fu 的敏感性下降^[9]。Gotanda 等^[10]发现,miR-433 靶向作用于 TYMS mRNA 3'-UTR 端 6-bp 缺失的位点(rs16430),且 rs16430 与 mRNA 的稳定性降低和基因表达下降有关;研究中进一步通过荧光素酶报告基因显示,尽管 miR-433 过表达后不依赖于 6-bp 等位基因是否缺失而直接沉默 TYMS,但 TYMS mRNA 水平降低的主要原因是 3'-UTR 端 6-bp 缺失影响其转录后调控所致。DPD 是 miR-27a、miR-27b、miR-134 和 miR-582-5p

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81160281)。Project supported by the National Natural Science Foundation(No. 81160281)

[作者简介] 邱婷婷(1989-),女,江西省南昌市人,硕士生,主要从事结肠癌的基础与临床研究,E-mail: quttemail@sina.com

[通信作者] 熊建萍(Xiong Jianping, corresponding author), E-mail: jpxiong@medmail.com.cn

的作用靶点,这些 miRNA 都可在转录后水平调控 DPD 的表达。但是对比正常肺组织和肺癌的 miRNA 表达差异的结果^[11]显示,只有 miR-27b 和 miR-134 在肿瘤组织中显著低表达(miR-27b 水平最低),肿瘤中 DPD 水平显著升高。由此推测 miR-27b 可能是使 DPD 水平升高导致 5-Fu 化疗敏感性下降的最主要原因。另一研究^[12]也证实,miR-27a 和 miR-27b 通过 RNA 诱导的沉默蛋白靶向抑制肝脏 DPD 表达,增强 5-Fu 的敏感性,并发现 rs895819 可能是预测 5-Fu 敏感性潜在风险的等位基因。miR-21 是最早发现的致癌 miRNA,在多种实体肿瘤中都呈高表达。Schetter 等^[13]采用 miRNA 芯片对比了 84 名结肠腺癌患者的冰冻肿瘤组织和非肿瘤组织 miRNA 表达情况,发现肿瘤组织中 miR-21 表达更高,miR-21 过表达的患者对以 5-Fu 为主的化疗方案效果不佳。相关研究^[14-15,34]证明,miR-21 可通过靶向人错配修复蛋白 2(hMSH2)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)或程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)诱导 5-Fu 耐药。而笔者实验室研究^[15]意外地发现,上调 miR-21 后虽然结肠癌细胞对 5-Fu 的耐药性有所增加,但 DPD 的表达受到抑制,对 TP 和 TS 则无影响;下调 miR-21 时 DPD 和 TP 水平显著升高。综上所述,多种 miRNA 可通过直接或间接调控 TS、DPD 以及 TP 表达水平影响 5-Fu 的化疗敏感性。

2 miRNA 通过调控细胞凋亡影响 5-Fu 化疗敏感性

线粒体通路、死亡受体通路、内质网通路是参与细胞凋亡的常见通路。凋亡缺陷也是化疗药物耐药的原因之一。Bcl-2 家族与细胞凋亡密切相关,包括 Bax、Bak、Bad、Bid 和 Bim 等。Bid 被 caspase-8 切割成截断的 Bid 后具有很强的促凋亡活性,而 Bcl-2 抑制 Bid 诱导的凋亡^[16-17]。与癌旁组织相比,miR-204 在胃癌组织样本中呈低表达,而 Bcl-2 蛋白水平显著升高,体内、外实验都证实 miR-204 可通过靶向 Bcl-2 转录子 3'-UTR 特定序列而下调 Bcl-2 蛋白,通过线粒体通路诱导细胞凋亡增强细胞对 5-Fu 的敏感性^[18]。类似地,miR-145 能靶向下调 Friend 型白血病病毒整合素 1(Fli-1)基因的 3'-UTR 中假定的 miRNA 调节因子(MRE),通过下调 Bcl-2 增强 5-Fu 敏感性^[19]。但值得注意的是,Xia 等^[20]的研究结果表明,miR-15b 或 miR-16b 能通过靶向下调 Bcl-2 蛋白水平,使胃癌耐药细胞株 SGC7901/VCR 对长春新碱(VCR)、依托泊苷和顺铂等药物更敏感,却不能引起 5-Fu 的敏感性增加。Bim 是 Bcl-2 家族中

BH3-only 亚家族的成员,可通过拮抗 Bcl-2 等抗凋亡因子的作用或直接与 Bax 等相互作用,共同转运到线粒体膜上引起细胞色素 C 释放而诱导凋亡。miR-10b 可靶向抑制 BIM 导致 5-Fu 耐药,这就可以解释 miR-10b 过表达的细胞对 5-Fu 产生耐药性^[21]。miR-15b 可沉默莫洛尼小鼠白血病病毒 1 插入点(Pim-1),进而下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 并增加促凋亡蛋白 Bax, Bcl-xL/Bax 比值降低与 5-Fu 化疗敏感性相关^[22]。另外,miR-101 靶向下调 EZH2 以及 miR-497 靶向沉默 IGF1-R 后都能激活 caspase-3 并通过线粒体途径诱导凋亡,增加 5-Fu 的敏感性^[7-8]。此外,Borrallho 等^[23]发现 miR-143 在结肠癌中低表达,过表达转染后 5-Fu 诱导的细胞凋亡增加;研究进一步指出 miR-143 不仅使 caspase-3、caspase-8、caspase-9 的活性增加,还能下调 Bcl-2、细胞外调节蛋白激酶 5(ERK5)和 NF- κ B 的表达,但可能主要仍是通过激活 ERK5 和 NF- κ B 的表达增强结肠癌细胞对 5-Fu 的敏感性^[23]。由此可见,miRNA 主要是通过调控线粒体通路(尤其是 Bcl-2 家族)参与的凋亡来影响 5-Fu 敏感性,少数研究涉及死亡受体通路,但尚没有研究表明 miRNA 可通过调控内质网通路诱导凋亡影响 5-Fu 化疗敏感性。

3 miRNA 通过调控细胞周期影响 5-Fu 化疗敏感性

细胞增殖周期包括 G₁ 期、S 期、G₂ 期和 M 期。当正常细胞在分裂过程中因多种因素致 DNA 损伤时,细胞会启动自我周期调控机制使周期进程暂停或延缓,这将有利于细胞进行自我修复,以保证复制的准确性。在肿瘤细胞中也会有相同的机制发生。恶性肿瘤初始化疗清除大部分肿瘤细胞后仍有部分肿瘤细胞可以通过自我调节机制使细胞周期放慢,进行自我修复。这部分细胞与化疗耐药密切相关。近年来,细胞周期改变所致的肿瘤耐药性已引起广泛关注,被认为是肿瘤耐药的一种新机制^[24-25]。一些研究^[9, 26-27]显示,miRNA 对细胞周期具有较强的调控作用,其参与 5-Fu 耐药进程。5-Fu 是一种作用于 S 期细胞导致 DNA 损伤的化疗药物,一般而言,增殖减缓或静止期细胞对 DNA 损伤治疗药物的耐药性更强。miR-140 即主要通过增加 G₁ 和 G₂ 期捕获、减少 S 期细胞所致细胞增殖速度减缓,从而引起 5-Fu 耐药。另外,miR-140 还可通过靶向沉默组蛋白去乙酰化酶(HDAC4)导致骨肉瘤细胞对 5-Fu 的耐药性增强。如前文所述,miR-215 可直接靶向下调 TS 的表达,理论上会增强 5-Fu 敏感性,然而在研究中却得到相反的结果,这是因为 miR-215 还具有

类似 miR-140 的功能,通过靶向作用于无齿状蛋白同系物(DTL)减缓细胞增殖速度和增加细胞周期 G₂ 期捕获导致细胞对 5-Fu 耐药性增强,且这种功能占主导作用。这种通过调控细胞周期使细胞增殖速度减缓后产生化疗耐药的特性与肿瘤干细胞耐药机制十分相似。

4 其他机制

miRNA 调控 5-Fu 化疗敏感性除了存在上述三种主要机制外,还可通过其他一些机制影响 5-Fu 敏感性。EMT 参与许多药物的耐药,而 miRNA 对 EMT 具有强大的调控作用^[28-29]。例如在乳腺癌中,miR-448 直接靶向特别富含 AT 序列结合蛋白 1(SATB1)后引

发 EMT 引起包括 5-Fu 在内的化疗药物耐药^[30]。miR-27a 在多药耐药细胞株 BEL/5-Fu 中下调,上调其表达后发现 BEL/5-Fu 耐药细胞株中 MDR/P-糖蛋白和 β-catenin 表达下降,增加 5-Fu 的敏感性和 5-Fu 诱导的凋亡^[31]。另外,miRNA 还可通过肿瘤干细胞(CSCs)影响 5-Fu 化疗敏感性,例如,下调 miR-21 后靶向 PDCD4 可诱导结肠癌耐药细胞分化,增强细胞对 5-Fu 在内的药物敏感性^[32-33]。

5 结语

上述几种 miRNA 调控 5-Fu 敏感性的机制总结于表 1,它们之间并非完全独立,例如 miR-129 不仅沉默 Bcl-2 经线粒体途径促进凋亡增加 5-Fu 敏感

表 1 miRNA 在 5-Fu 耐药中的作用

作用机制	miRNA	靶基因	影响	参考文献
调控药物代谢相关酶	miR-192,miR-215	TS	直接靶向下调 TS,但因同时调控细胞周期致使 5-Fu 敏感性下降	[9]
	miR-433	TS	直接靶向下调 TS 后增强 5-Fu 敏感性	[10]
	miR-27a,miR-27b,miR-134,miR-582-5p	DPD	直接抑制 DPD 后增强 5-Fu 敏感性	[11-12]
	miR-21	hMSH2, PTEN, PDCD4	miR-21 作用于靶基因后间接调控 TS,DPD 和 TP 从而增加 5-Fu 耐药性	[14-15,34]
调控细胞凋亡	miR-204	Bcl-2	下调 Bcl-2 后增加 5-Fu 敏感性	[18]
	miR-145	Fli-1	下调 Fli-1 后降低 Bcl-2 表达使 5-Fu 敏感性增加	[19]
	miR-10b	BIM	抑制 Bim,导致 5-Fu 耐药性增加	[21]
	miR-15b	Pim-1	下调 Pim-1 后增强 5-Fu 敏感性	[22]
	miR-101	EZH2	靶向下调 EZH2 后通过线粒体途径诱导凋亡,增强细胞对 5-Fu 的敏感性	[7]
	miR-497	IGF1-R	过表达可沉默 IGF1-R 并降低大肠癌细胞内源性 IGF1-R 蛋白水平,从而增强细胞对 5-Fu 的敏感性	[8]
	miR-143	Bcl-2, NF-κB, ERK5	下调靶基因后使 5-Fu 敏感性增加	[23]
调控细胞周期	miR-140		增加 G ₁ 和 G ₂ 期捕获、减少 S 期细胞引起 5-Fu 耐药	[26]
		HDAC4	靶向沉默 HDAC4 使 5-Fu 耐药性增加	[26]
	miR-215	DTL	直接靶向下调 TS 的同时可增加 G ₂ 期捕获使 5-Fu 耐药性增强	[27,9]
其他机制	miR-448	SATB1	导致 EMT 后使 5-Fu 耐药	[30]
	miR-27a		下调 MDR/p-糖蛋白和 β-catenin 后 5-Fu 敏感性增加	[31]
	miR-21	PDCD4	下调 miR-21 后将诱导 CSCs 分化从而增强 5-Fu 敏感性	[32]

性,同时靶向下调 TS 的表达协同增强 5-Fu 敏感性^[34]。miR-215 直接靶向下调 TS 的表达外还可调控细胞周期引起 5-Fu 耐药^[27]。miR-21 则直接靶向下调核心错配修复蛋白(MMR)hMSH2 和 hMSH6,最终导致损伤诱导的 G₂/M 期捕获受损以及凋亡缺陷,构成结直肠癌 5-Fu 耐药^[35]。

尽管分子或生物制剂靶向抑制编码蛋白的基因技术已得到很大的发展,但许多肿瘤仍会在使用这些药物时或使用后逐渐产生耐药,这就需要继续寻找新的治疗方式来应对。miRNA 制剂可通过作用于相应的靶基因进行转录后调控,改变一些生物学特性和蛋白的表达,是一种比较有效的治疗手段。但这种方式用于临床仍面临许多挑战,例如远离靶向作用的非特异性效应、毒性、药物在体内吸收以及运输的困难等。另外这些 miRNA 制剂在治疗肿瘤过程中存在残留少数肿瘤细胞的风险,可能导致肿瘤的复发和转移。随着对 miRNA 介导的 5-Fu 化疗敏感性调控通路认识的不断深入,研发理想的 miRNA 制剂将可能为耐药逆转带来新的曙光。

[参 考 文 献]

- [1] Kormmann M, Hebart H, Danenberg K, et al. Response prediction in metastasised colorectal cancer using intratumoural thymidylate synthase: Results of a randomised multicentre trial [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1443-1451.
- [2] Offer SM, Wegner NJ, Fossun C, et al. Phenotypic profiling of DPYD variations relevant to 5-fluorouracil sensitivity using real-time cellular analysis and in vitro measurement of enzyme activity [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1958-1968.
- [3] Uchida K, Danenberg PV, Danenberg KD, et al. Thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase, ERCC1, and thymidine phosphorylase gene expression in primary and metastatic gastrointestinal adenocarcinoma tissue in patients treated on a phase I trial of oxaliplatin and capecitabine [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 386.
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [5] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [6] Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 232-243.
- [7] Xu LB, Beckebaum S, Iacob S, et al. MicroRNA-101 inhibits human hepatocellular carcinoma progression through EZH2 downregulation and increased cytostatic drug sensitivity [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(3): 590-598.
- [8] Guo ST, Jiang CC, Wang GP, et al. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(15): 1910-1920.
- [9] Boni V, Bitarte N, Cristobal I, et al. miR-192/miR-215 influence 5-fluorouracil resistance through cell cycle-mediated mechanisms complementary to its post-transcriptional thymidilate synthase regulation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(8): 2265-2275.
- [10] Gotanda K, Hirota T, Matsumoto N, et al. MicroRNA-433 negatively regulates the expression of thymidylate synthase (TYMS) responsible for 5-fluorouracil sensitivity in HeLa cells [J]. *BMC cancer*, 2013, 13(1): 369.
- [11] Hirota T, Date Y, Nishibatake Y, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression is negatively regulated by certain microRNAs in human lung tissues [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 16-23.
- [12] Offer SM, Butterfield GL, Jerde CR, et al. MicroRNAs miR-27a and miR-27b directly regulate liver dihydropyrimidine dehydrogenase expression through two conserved binding sites [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(3): 742-751.
- [13] Schetter, AJ. Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma [J]. *JAMA*, 2008, 299(4): 425-436.
- [14] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon- α /5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1617-1626.
- [15] Deng J, Lei W, Fu JC, et al. Targeting miR-21 enhances the sensitivity of human colon cancer HT-29 cells to chemoradiotherapy in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3): 789-795.
- [16] Li H, Zhu H, Xu C, et al. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis [J]. *Cell*, 1998, 94(4): 491-501.
- [17] Yi X, Yin XM, Dong Z. Inhibition of Bid-induced apoptosis by Bcl-2 tBid insertion, Bax translocation, and Bax/Bak oligomerization suppressed [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(19): 16992-16999.
- [18] Sacconi A, Biagioni F, Canu V, et al. miR-204 targets Bcl-2 expression and enhances responsiveness of gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(11): e423.
- [19] Zhang J, Guo H, Zhang H, et al. Putative tumor suppressor miR-145 inhibits colon cancer cell growth by targeting oncogene friend leukemia virus integration 1 gene [J]. *Cancer*, 2011, 117(1): 86-95.
- [20] Xia L, Zhang D, Du R, et al. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 372-379.
- [21] Nishida N, Yamashita S, Mimori K, et al. MicroRNA-10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil in colorectal cancer cells [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 3065-3071.

- [22] Weirauch U, Beckmann N, Thomas M, et al. Functional role and therapeutic potential of the Pim-1 kinase in colon carcinoma [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(7): 783-794.
- [23] Borralho PM, Kren BT, Castro RE, et al. MicroRNA-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in HCT116 human colorectal cancer cells [J]. *FEBS J*, 2009, 276(22): 6689-6700.
- [24] Qu S, Liu B, Guo X, et al. Independent oncogenic and therapeutic significance of phosphatase PRL-3 in FLT3-ITD-negative acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2014, 120(14): 2130-2141.
- [25] Raz S, Sheban D, Gonen N, et al. Severe hypoxia induces complete antifolate resistance in carcinoma cells due to cell cycle arrest [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(2): e1067.
- [26] Song B, Wang Y, Xi Y, et al. Mechanism of chemoresistance mediated by miR-140 in human osteosarcoma and colon cancer cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(46): 4065-4074.
- [27] Song B, Wang Y, Titmus MA, et al. Molecular mechanism of chemoresistance by miR-215 in osteosarcoma and colon cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 1-10.
- [28] Marín-Aguilera M, Codony-Servat J, Reig Ò, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition mediates docetaxel resistance and high risk of relapse in prostate cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1270-1284.
- [29] Li L, Han R, Xiao H, et al. Metformin sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro and in vivo through inhibition of IL-6 signaling and EMT reversal [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2714-2726.
- [30] Li QQ, Chen ZQ, Cao XX, et al. Involvement of NF- κ B/miR-448 regulatory feedback loop in chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(1): 16-25.
- [31] Chen Z, Ma T, Huang C, et al. MiR-27a modulates the MDR1 / P-glycoprotein expression by inhibiting FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12): 2693-2701.
- [32] Yu Y, Sarkar FH, Majumdar APN. Down-regulation of miR-21 induces differentiation of chemoresistant colon cancer cells and enhances susceptibility to therapeutic regimens [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(2): 180-186.
- [33] Lu Z, Liu M, Stribinskis V, et al. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene [J]. *Oncogene*, 2008, 27(31): 4373-4379.
- [34] Karaayvaz M, Zhai H, Ju J. miR-129 promotes apoptosis and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(6): e659.
- [35] Valeri N, Gasparini P, Braconi C, et al. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(49): 21098-21103.
- [收稿日期] 2014 - 12 - 05 [修回日期] 2015 - 05 - 18
[本文编辑] 阮芳铭

· 简 讯 ·

热烈庆贺《中国肿瘤生物治疗杂志》第四届编辑委员会成立

在《中国肿瘤生物治疗杂志》创刊 20 周年之际,《中国肿瘤生物治疗杂志》第四届编委会成立大会于 2015 年 5 月 16 日在北京会议中心顺利召开。会议由主编曹雪涛院士主持,在宣布第四届编辑委员会成立并宣读新一届编委名单后,曹雪涛院士为新一届编委颁发了聘书。副主编于益芝教授对第三届编辑委员会的工作进行了总结,并提出了第四届编辑委员会工作规划。副主编田志刚教授、陈虎教授、罗荣城教授等相继致词。编委会成员们从五湖四海相聚于此,畅所欲言,献计献策,对杂志的报道内容、版式改革等多方面提出很多具体意见和建议;编辑部主任韩丹代表编辑部发言,对编委的支持表示感谢并表达了努力办好杂志的决心;最后,主编曹雪涛院士作了会议总结,会议圆满结束。

中国肿瘤生物治疗研究和应用领域的多位名家大师加盟了《中国肿瘤生物治疗杂志》第四届编委会,相较第三届编委会,学术阵容明显扩大,由原来的 69 名编委增加到 120 名,其中两院院士 15 名、国家重点实验室主任 6 名、国家重点临床专科主任 2 名、国际编委 9 名,强大的编委会阵容是期刊发展强有力的学术引领和支撑。

随着精准医疗时代的到来,肿瘤生物治疗领域热度必将持续攀升,《中国肿瘤生物治疗杂志》也迎来新的发展契机。本届编委会成立大会对于《中国肿瘤生物治疗杂志》来说,是历史性的一刻,是值得纪念的一刻;不仅仅是形式上的飞跃,也是内容上的飞跃,是质的飞跃;体现了《中国肿瘤生物治疗杂志》一直所追求的境界和理念,即“科学家办刊”。本届编委会的成立对《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部的下一步发展具有重要意义。《中国肿瘤生物治疗杂志》有信心在新一届编委们的领导下,进行科学化管理和运作,进一步深化内容和版式改革,为把本刊建设成为国内一流水平、国际有一定显示度的中国高端精品科技期刊努力奋进。

(本刊编辑部)