

• 综述 •

DNA 修复蛋白 RAD52 在同源重组中的作用及其在肿瘤中的研究进展*

周湾 综述, 吴伟莉[△] 审校

550001 贵阳, 贵州医科大学临床医学院 肿瘤学教研室(周湾、吴伟莉); 550001 贵阳, 贵州医科大学附属医院 头颈肿瘤科(吴伟莉); 550001 贵阳, 贵州省肿瘤医院 头颈肿瘤科(吴伟莉)

[摘要] DNA 损伤修复在维持细胞基因组稳定性和机体存活中发挥重要作用。DNA 双链断裂(double strand breaks, DSBs)是 DNA 损伤最严重的形式。同源重组修复是体内参与 DSBs 损伤修复的重要机制之一, 其中 DNA 修复蛋白 RAD52 是体内参与同源重组 DNA 修复的关键因子。RAD52 的表达水平异常与非小细胞肺癌、胃癌、鼻咽癌、乳腺癌等肿瘤的发生、发展相关。本文对 DNA 修复蛋白 RAD52 在肿瘤研究中的应用这一热点问题进行了综述。

[关键词] DNA 修复蛋白 RAD52; 同源重组; DNA 修复; 肿瘤

[中图分类号] R730.231 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.013

引文格式: Zhou W, Wu WL. Application of DNA repair protein RAD52 in homologous recombination and its relation to tumor [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 531-536. [周湾, 吴伟莉. DNA 修复蛋白 RAD52 在同源重组中的作用及其在肿瘤中的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 531-536.]

Application of DNA Repair Protein RAD52 in Homologous Recombination and Its Relation to Tumor

Zhou Wan, Wu Weili

Department of Oncology, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China (Zhou Wan, Wu Weili); Department of Head and Neck Oncology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China (Wu Weili)

Corresponding author: Wu Weili, E-mail: wwlmy@163.com

This study was supported by grants from Education Department of Guizhou Province (NO. KY[2017]038).

[Abstract] DNA damage repair plays an important role in maintaining the stability of genome and the survival of the organism. Double strand breaks (DSBs) are the most serious form of DNA damage. Homologous recombination repair is one of the important mechanisms involved in the repair of DSBs damage in vivo, and the DNA repair protein RAD52 is a key factor involved in homologous recombination DNA repair in vivo. The abnormal expression level of RAD52 is related to the occurrence and development of non-small cell lung cancer, gastric cancer, nasopharyngeal cancer and breast cancer. This article reviews the application of DNA repair protein RAD52 in tumor research.

[Key words] DNA repair protein RAD52; Homologous reorganization; DNA repair; Tumor

肿瘤是世界范围内的公共卫生健康问题, 目前恶性肿瘤治疗中常用的放化疗, 主要作用机制是通

过放射线或药物损伤肿瘤细胞的 DNA, 从而达到杀灭肿瘤的目的, 当 DNA 修复能力恢复或增强时, 通常会导致肿瘤细胞对放疗和化疗等耐受^[1], 因此, DNA 修复机制在肿瘤的发生、发展和治疗中均具有十分重要的作用, 也是当今肿瘤学研究的重点。同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)

[收稿日期] 2020-02-14 [修回日期] 2020-05-11

[基金项目] * 贵州省教育厅创新群体重大项目(编号: 黔教合 KY 字[2017]038)

[通讯作者] [△] 吴伟莉, E-mail: wwlmy@163.com

是一种高度保守的途径,在 DNA 双链断裂(double strand breaks, DSBs)的修复中发挥重要作用,DSBs 是由电离辐射及化学试剂在修复过程中诱导的最有害的 DNA 损伤类型,这种损伤既可由内源性 DNA 复制错误引起,也可通过外源性损伤所致,为了确保 DSBs 得到修复,目前主要通过两种途径进行修复:非同源末端连接或 HRR,其中 HRR 有两种修复模型^[2],分别为经典双链断裂修复模型(double-strand breaks repair, DSBR)和合成相关链退火模型(synthesis-dependent strand annealing, SDSA)。HRR 在维持基因组完整性中起重要作用。DSBs 的修复是异常复杂的过程,需要多种因素才能完成,其中一个因素便是 RAD52 蛋白。RAD52 是关键 HRR 蛋白之一,RAD52 在 HRR 中起着非常重要的作用,与同源互补序列的退火密切相关^[3]。RAD52 的突变破坏了 DSBs 和 DNA 的修复,可导致遗传性疾病和癌症的发生。本综述主要阐述 RAD52 在 HRR 中的活性和功能及其在肿瘤细胞中的表达及其作用。

1 DNA 修复蛋白 RAD52 的结构简述

RAD52 作为 DSBs 修复和同源重组(homologous recombination, HR)的关键蛋白,是从突变的酵母菌株分离而来,又称为酵母蛋白,位于人类 12 号染色体上的 p12.2-13 区域,编码 417 个氨基酸,全基因组长 37.6kb。RAD52 是参与修复电离辐射诱导 DSBs 的上位性基因群的决定性成员,由这组蛋白质催化的双链断裂修复通常是无错误的^[4]。RAD52 是一种多域蛋白质,由 3 个具有不同分子功能的区域组成。DNA 结合域既存在于氨基末端,也存在于羧基末端;它们结合单链 DNA(single-stranded DNA, ssDNA)和双链 DNA,但更倾向于前者。RAD52 的氨基末端可与 DNA 修复蛋白 RAD59 结合,并有两个结构域,共同组成七聚体环,催化 DNA 退火并介导 DNA 修复蛋白 RAD51 催化的链入侵。人 RAD52 的一个氨基末端片段的三维结构显示,环的外侧有一个带正电的凹槽,作为 DNA 结合位点。RAD52 的中端和羧基端区域具有单链 DNA 结合复制蛋白(ssDNA binding replication protein A, RPA)和重组酶 RAD51,不同的结合域被用来支持 RAD52 的不同功能,第一种功能催化 RPA 在 ssDNA 上与 RAD51 的交换,称为介体功能;第二种功能催化 DNA 退火, RAD52 的两个 DNA 结合区独立地催化 DNA 退火并表现出介体活性^[5]。

2 DNA 修复蛋白 RAD52 在 HR 中的作用及其与 DNA 修复的关系

当细胞处在某些情况下会发生 DSBs,包括 DNA 基础的化学添加或破坏,如交联和 DNA 加合物等多种情况,造成细胞一定程度的损伤。在电离辐射、缺氧环境、DNA 交联剂等情况下,在可能导致损伤的各种途径中,最严重的是放射线或铂类药物所致的 DSBs 损害^[6]。此时由 HR 对 DNA 的修复起到至关重要的作用。当 DSBs 通过不准确的修复过程恢复时,也会发生 DNA 损伤,导致突变^[7]。如果修复过程无效或无功能,累积的 DNA 损伤可能导致基因突变和染色体损伤,导致基因组不稳定或癌症基因组不稳定,意味着细胞在其生命周期中获得基因组改变的趋势增加,这可能是肿瘤发生的主要驱动力^[8]。但如果损伤程度超过可持续水平,也可能导致肿瘤细胞死亡。因此我们可以认为,为了保持基因组的完整性, DNA 必须受到保护,及时修复 DNA 损伤是保护细胞完整性的重要保护机制,并且使 HR 在 DNA 修复过程中维持动态平衡显得十分重要^[9]。研究发现 RAD52 参与的 DSBs 修复途径,可能通过扩增 DNA 损伤,使基因组不稳定的癌细胞过载到不能繁殖来起作用,进行机体的自我保守^[10]。RAD52 作为 HR 的关键蛋白,是在酿酒酵母中进行基因遗传筛选时被初步鉴定的,在基因筛选过程中,同时还鉴定一些其他 HRR 蛋白,如 DNA 修复蛋白 RAD50、RAD51、RAD54、RAD55、RAD57、RAD59 等;在这些 HRR 蛋白中, RAD52 对 DNA 修复作用最强^[11]。当 DSBs 形成 DNA 损伤后,便可形成由蛋白复合物形成的核灶区,若出现 RAD52 蛋白高表达,受损的 DNA 残端便与高表达的 RAD52 蛋白相结合,随后在单链 DNA 上聚集,形成连续的 RAD52-ssDNA 复合物,启动一系列 HR 的修复功能。RAD52 的缺失或变异导致 DSBs 的异常修复,增加癌症发生的风险^[12]。RAD52 蛋白与 DNA 存在密切关系,能与之结合并产生活性,发挥不同功能^[13]。且研究证明 RAD52 在人类细胞 HR 中可与乳腺癌等位基因 1 或 2 (breast cancer allele 1 or 2, BRCA1/2)协同起作用^[14-15],在没有 BRCA1/2 的情况下, RAD52 对 HRR 仍是至关重要的。简而言之,当 DNA 损伤反应途径激活后, DNA 末端被切除,暴露 ssDNA,成为 RPA 结合的底物,在没有 BRCA2 的情况下, RAD52 可以招募 RAD51 以装载到 ssDNA 上,取代 RPA 进行同源修复。RAD52 与多种肿瘤

抑制基因如 *P53*、*BRCA2* 等之间存在某种联系^[16], 但它们之间具体相关性的机制至今仍然不明确。

3 DNA 修复蛋白 RAD52 在不同类型肿瘤中的表达及研究进展

3.1 DNA 修复蛋白 RAD52 与肺癌

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率及死亡率一直居于前列^[17]。Shi 等^[18]研究发现 12p13.33 染色体上有一个区域存在包括 RAD52 在内的肺鳞癌的易感位点,提示 RAD52 的变化是肺癌发生的一个因素。在 Lieberman 等^[19]的研究中发现 RAD52 的过度表达导致癌细胞增殖率增加,RAD52 的耗尽不仅降低了肿瘤细胞的生长速度,而且增加了 DNA 的损伤。说明在肺癌细胞中存在 RAD52 过度表达,提示 RAD52 在肺癌中可能为潜在促癌基因。DNA 修复通路关键基因的遗传变异与肺癌铂类药物化疗效和预后有关,李洪敏等^[20]通过检测 939 例接受铂类药物化疗的小细胞肺癌患者 RAD52 基因不同单核苷酸多态位点的基因型,分析其与患者化疗疗效和总生存时间的关系,结果表明 RAD52 的遗传变异位点可作为影响小细胞肺癌患者铂类药物化疗疗效的独立因素,提示 RAD52 可能成为预测肺癌患者铂类药物化疗疗效的重要标志物。另外,还有资料说明,肺癌细胞分化程度与野生型 RAD52 蛋白表达水平异常相关^[21]。这同时说明 RAD52 的表达水平异常与肿瘤发生发展有一定关系,但目前 RAD52 在人类肺癌中的确切作用仍需要进一步研究。

3.2 DNA 修复蛋白 RAD52 与肝癌和胃癌

肝癌、胃癌为腹部常见肿瘤,严重危害人类健康,目前认为它们的发生是遗传因素和环境因素相互作用的结果^[22]。Li 等^[23]通过检测 70 个肝癌组织及癌旁组织 RAD52 的 mRNA 及蛋白的表达水平,结果显示 RAD52 在肝癌组织的 mRNA 和蛋白表达水平比癌旁组织高;并通过体外实验验证 RAD52 过表达显著促进肝癌细胞的增殖和迁移。王坚武等^[24]通过病例对照分析 RAD52 基因型分布与肝癌遗传易感性的关系,结果表明 RAD52 基因 3'-UTR 区域 miRNA 结合位点 rs1051669 与 rs1051672 与肝细胞癌易感性可能有关。提示 RAD52 在肝癌发病机制中起重要作用。蒋振强等^[25]通过对手术切除的胃癌组织标本及癌旁黏膜组织进行 HE 及免疫组化染色方法分析,发现 RAD52 蛋白阳性表达率在胃癌组织中高于相应的癌旁组织,这与刘坤等^[26]研究结果一致,均提示

RAD52 在胃癌细胞中处于高表达状态,RAD52 高表达的胃癌细胞发生 DSBs 修复的概率可能显著高于正常癌旁组织,亦说明 RAD52 蛋白表达与胃癌发生有关,DNA 修复在胃癌发生发展中起重要作用,史荣亮等^[27]通过使用靶向抑制剂使胃癌患者的 RAD52 沉默,检测沉默后胃癌患者对放疗的敏感性,结果提示胃癌患者的生存率得到一定程度的提高。因此,RAD52 在肝癌及胃癌组织中可能为潜在促癌基因,但是 RAD52 是如何调控肿瘤细胞增殖的机制尚需进行更深入的研究。

3.3 DNA 修复蛋白 RAD52 与结直肠癌

近年来中国结直肠癌的发病率和死亡率呈现上升趋势^[28]。Zhang 等^[29]对中国汉族 281 名结直肠癌患者和 309 位健康对照者的 RAD52 的五种基因型(rs1051669,rs10774474,rs11571378,rs6489769 和 rs7963551)进行了分析,结果表明 RAD52 rs7963551 多态性与中国汉族结直肠癌患者淋巴结转移之间存在显著相关性。Vincent 等^[30]通过检测 179 例直肠癌手术患者(包括 40 例新辅助治疗患者)的肿瘤标本中 RAD52 的表达,发现 RAD52 蛋白高表达的患者,其无病生存率和总生存率明显低于 RAD52 蛋白低表达的患者,研究表明 RAD52 的表达是直肠癌的一个潜在的预后因素,体现 RAD52 在直肠癌中可能的促癌作用;但对 40 名接受新辅助放疗的直肠癌患者进行的亚队列分析中,发现术前 RAD52 的表达水平较低与无病生存率和总生存率降低有关,提示 RAD52 的表达水平较低可能导致对放疗的抵抗力增加,这一现象进一步体现了 DNA 损伤修复是一个复杂的过程,任何一条 DNA 修复通路中的功能障碍都可能通过另一条通路得到补偿,从而导致抗辐射性增加,RAD52 水平过高或过低均对 DNA 修复有一定影响,因此,进一步探索 RAD52 在怎样的表达范围才能正确精准地进行 DNA 修复,RAD52 的表达水平在直肠癌组织中 HR 的机制尚待进一步研究。

3.4 DNA 修复蛋白 RAD52 与脑胶质瘤

胶质瘤是一种预后不良的肿瘤,约占中枢神经系统恶性肿瘤的 80%^[31]。虽然胶质瘤的病因尚不完全清楚,但大剂量电离辐射已被发现是胶质瘤的主要危险因素之一。Bethke 等^[32]通过候选基因方法对 DNA 修复基因多态性在胶质瘤风险中的作用进行了全面分析。结果发现在白种人中 RAD52 基因变异与胶质瘤风险关联,但是,这些研究都没有发现 RAD52 多态性与这些人群中的胶质瘤风险显著

相关。Lu 等^[33]首次发现中国汉族人群中的功能性 *RAD52*-rs7963551 多态性与胶质瘤的发病率有关,但具体的作用机制尚不明确,因此更深入研究中国人群中 *RAD52* 与胶质瘤的关系是具有一定价值的。

3.5 DNA 修复蛋白 *RAD52* 与鼻咽癌

放疗是鼻咽癌的重要治疗手段,主要通过放射线损伤 DNA 而杀伤肿瘤细胞,局部复发及远处转移是常见的治疗失败的原因^[34]。韦黎黎等^[35]的研究显示,在鼻咽癌组织中 *RAD52* 的阳性表达率及表达强度明显高于癌旁黏膜组织,这一结果还提示,*RAD52* 蛋白的高表达在肿瘤的发展过程中可能起着重要的作用,*RAD52* 强阳性表达患者的生存率明显低于阴性表达者,推测与强阳性表达患者的癌细胞增殖程度更活跃且损伤细胞得到快速修复有关,因此,放疗后强阳性表达者癌细胞有更多残存而导致复发的可能,从而影响患者生存率。许斌等^[36]研究证实鼻咽癌中潜伏膜蛋白、胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1 及 *RAD52* 的高表达能够促进癌细胞的上皮间质转化及细胞周期的进程。这些数据均表明 DNA 损伤反应因子的表达可能直接导致癌症的转移、生长加速。提示 *RAD52* 可能作为潜在的致癌基因,有望成为鼻咽癌新的治疗靶点。

3.6 DNA 修复蛋白 *RAD52* 与乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌

乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌是女性常见的肿瘤,长期威胁着女性的健康。*RAD52* 已被证实与乳腺癌易感基因 *BRCA1* 和 *BRCA2* 有关,当在 *BRCA1* 或 *BRCA2* 缺失的肿瘤细胞中敲除 *RAD52* 时,HRR 频率可明显降低,表明 *RAD52* 可在 *BRCA1* 缺失的肿瘤细胞中,替代 *BRCA1* 与 *RAD51* 相互作用,促进其下游通路激活,发挥 DNA 修复作用,这体现了 *RAD52* 在同源修复中的积极影响^[37]。*RAD52* 的作用之一是通过单链退火 (single-strand annealing, SSA) 作为 DSBs 修复的关键介质,*RAD52* 基因突变导致 SSA 在 DSBs 中修复的作用降低^[38]。*RAD52* 在体外和体内均保持 ssDNA 退火活性,目前有研究人员利用其在 HRR 中的作用,已鉴定出能够通过 *RAD52* 破坏 ssDNA 结合的化合物,从而对 *BRCA1/2* 突变的癌细胞产生抗肿瘤活性^[39]。Shi 等^[40]收集了 2008 年至 2009 年间接受了根治性手术的 154 例宫颈鳞状细胞癌患者组织标本进行体外药敏检测,结果显示,*RAD52* 的 rs10774474 和 rs1051669 基因型的蛋白水平与铂类药物化疗敏感性有关。Kelemen 等^[41]通过病例对照研究评估 *RAD52*-Y415X 多

态性与卵巢癌发生发展的关系,结果表明它们之间尚无相关性,但目前对于国内卵巢癌及宫颈癌等疾病与 *RAD52* 修复蛋白的研究尚少,*RAD52* 修复蛋白是否与铂类耐药机制相关有待继续深入研究。

3.7 DNA 修复蛋白 *RAD52* 与膀胱癌、肾癌

Yinan 等^[42]使用 TCGA 数据库分析了不同类型癌症的数据,以此确定 *RAD52* 表达水平高低与总体生存率的关系,结果发现在膀胱尿路上皮癌和头颈鳞癌中 *RAD52* 低表达的患者总生存率显著降低。但在肾癌患者中却呈相反的趋势,说明 *RAD52* 在不同肿瘤中所扮演的角色可能不同,*RAD52* 表达水平在不同肿瘤中的作用亦不同。

4 前景与展望

RAD52 是体内参与 HR 的关键因子,近年文献相继报道了其结构、功能及其与肿瘤的发生、发展和治疗的相关性研究,*RAD52* 在肺癌、胃癌、鼻咽癌等肿瘤中呈现高表达,提示可能作为促癌基因与肿瘤的发生、发展、增殖密切相关。同时,*RAD52* 在肿瘤进展和治疗中可能起着关键作用。然而,在直肠癌、肾癌等肿瘤中,有研究提示,*RAD52* 低表达与生存率降低有关,提示其可能为潜在抑癌基因。因此,在未来的工作中,尚需进一步探索 *RAD52* 在怎样的表达范围才能正确精准地进行 DNA 修复,降低肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力,从而提高肿瘤治疗的疗效。更深入地研究 DNA 修复蛋白 *RAD52* 在肿瘤发生发展中的机制及其治疗中的作用,希望能为抗肿瘤治疗提供一个更好的应用前景。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

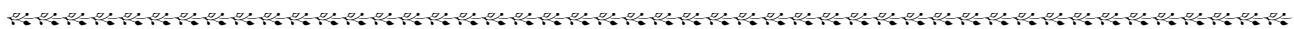
文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Ferreira S, Dutreix M. DNA repair inhibitors to enhance radiothera-

- py: Progresses and limitations [J]. *Cancer Radiother*, 2019, 23(8):883-890.
- [2] San Filippo J, Sung P, Klein H, et al. Mechanism of eukaryotic homologous recombination [J]. *Annurev Biochem*, 2008, 77(1):229-257.
- [3] Mika S, Kengo S, Takeshi Y, et al. Structural basis of homology-directed DNA repair mediated by *RAD52* [J]. *iScience*, 2018, 25(3):50-62.
- [4] Bhowmick R, Minocherhomji S, Hickson ID. *RAD52* facilitates mitotic DNA synthesis following replication stress [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(6):1117-1126.
- [5] Yan Z, Xue C, Kumar S, et al. *Rad52* restrains resection at DNA double-strand break ends in yeast [J]. *Mol Cell*, 2019, 7(6):699-711.
- [6] Gao D, Herman JG, Guo M. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):37331-37346.
- [7] Xue C, Greene EC. New roles for *RAD52* in DNA repair [J]. *Cell Res*, 2018, 28(12):1127-1128.
- [8] Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: From specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2):237-248.
- [9] Verma P, Dilley RL, Zhang T, et al. *RAD52* and *SLX4* act non-epistatically to ensure telomere stability during alternative telomere lengthening [J]. *Genes Dev*, 2019, 33(3):221-235.
- [10] Welty S, Teng Y, Liang Z, et al. *RAD52* is required for RNA-templated recombination repair in post-mitotic neurons [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(4):1353-1362.
- [11] Liu J, Heyer WD. Who's who in human recombination; *BRCA2* and *RAD52* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108(2):41-42.
- [12] Mahajan S, Raina K, Verma S, et al. Human *RAD52* protein regulates homologous recombination and checkpoint function in *BRCA2* deficient cells [J]. *Int J Biochem*, 2019, 107(1):128-139.
- [13] Lok BH, Powell SN. Molecular Pathways: Understanding the role of *Rad52* in homologous recombination for therapeutic advancement [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(23):6400-6406.
- [14] Rahul B, Sheroy M, Ian DH. *RAD52* facilitates mitotic DNA synthesis following replication stress [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(6):1117-1126.
- [15] Lok BH, Carley AC, Tchang B, et al. *RAD52* inactivation is synthetically lethal with deficiencies in *BRCA1* and *PALB2* in addition to *BRCA2* through *RAD51*-mediated homologous recombination [J]. *Oncogene*, 2013, 32(30):3552-3558.
- [16] Katherine SR, Elisabeth BG, Yashodhara D, et al. Simultaneous targeting of *PARP1* and *RAD52* triggers dual synthetic lethality in *BRCA*-deficient tumor cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(11):3127-3136.
- [17] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(2):7-34.
- [18] Shi J, Chatterjee N, Rotunno M, et al. Inherited variation at Chromosome 12p13.33, including *RAD52*, influences the risk of squamous cell lung carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(2):131-139.
- [19] Lieberman R, Xiong D, James M, et al. Functional characterization of *RAD52* as a lung cancer susceptibility gene in the 12p13.33 locus [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(5):953-963.
- [20] 李洪敏, 袁苑, 于典科, 等. DNA 修复基因 *RAD52* 遗传变异与小细胞肺癌铂类药物化疗疗效的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(7):504-509.
- [21] Lieberman R, Pan J, Zhang Q, et al. *Rad52* deficiency decreases development of lung squamous cell carcinomas by enhancing immuno-surveillance [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):34032-34044.
- [22] 李道娟, 梁迪, 靳晶, 等. 上消化道恶性肿瘤流行病学趋势 [J]. *肿瘤预防与治疗* [J]. 2018, 31(1):62-68.
- [23] Li P, Xu Y, Zhen Z, et al. Evaluating the role of *RAD52* and its interactors as novel potential molecular targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 279(190):1-15.
- [24] 王坚武, 于祥远, 王倩倩, 等. DNA 修复基因 *RAD52* miRNA 靶序列单核苷酸多态性与肝细胞癌遗传易感性研究 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2018, 10(2):99-104.
- [25] 蒋振强, 马学柱, 尤文斌, 等. DNA 修复蛋白 *RAD52* 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(10):1182-1184.
- [26] 刘坤, 杨小丽, 窦东伟. DNA 修复蛋白 *RAD52* 在胃癌中的表达及意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(2):239-243.
- [27] 史荣亮, 李建芳, 瞿颖, 等. 肿瘤转移相关基因 *Ezrin* 在胃癌中的表达及意义 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(5):2181-2191.
- [28] Naccarati A, Rosa F, Vymetalkova V, et al. Double-strand break repair and colorectal cancer: Gene variants within 3'UTRs and microRNAs binding as modulators of cancer risk and clinical outcome [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):23156-23169.
- [29] Zhang L, Zhang Y, Tang CH, et al. *RAD52* gene polymorphisms are associated with risk of colorectal cancer in a Chinese Han population [J]. *Medicine*, 2017, 96(49):e8994.
- [30] Vincent H, Liping C, Amandeep S, et al. Aberrant expression of *RAD52*, its prognostic impact in rectal cancer and association with poor survival of patients [J]. *Mol Sci*, 2020, 21(1768):2-16.
- [31] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium [J]. *Cancer*, 2010, 113(7):1953-1968.
- [32] Bethke L, Webb E, Murray A, et al. Comprehensive analysis of the role of DNA repair gene polymorphisms on risk of glioma [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 17(6):800-805.
- [33] Lu C, Chen YD, Han S, et al. A *RAD52* genetic variant located in a miRNA binding site is associated with glioma risk in Han Chinese [J]. *Neurooncol*, 2014, 120(1):11-17.
- [34] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192):64-80.
- [35] 韦黎黎, 杨小丽, 明慧馨, 等. 鼻咽癌 *Rad52* 的表达及其临床意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(7):486-489.
- [36] 许斌, 蔡莹, 宋启斌, 等. *LMP2A*、*AnnexinA2*、*Rad52*、*Gli1* 在鼻咽癌中的表达及其与肿瘤恶性程度的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(14):1945-1948.
- [37] Fei H, Nadish G, Katherine S, et al. Targeting *BRCA1*- and *BRCA2*-deficient cells with *RAD52* small molecule inhibitors [J].

- Nucleic Acids Res, 2016(9) : 4189-4199.
- [38] Jiang Y, Qin Z, Hu Z, et al. Genetic variation in a hsa-let-7 binding site in *RAD52* is associated with breast cancer susceptibility [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3) : 689-693.
- [39] Sullivan K, Cramer-Morales K, McElroy DL, et al. Identification of a small molecule inhibitor of *RAD52* by structure based selection [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(1) : e0147230.
- [40] Shi TY, Yang G, Tu XY, et al. *RAD52* variants predict platinum resistance and prognosis of cervical cancer [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(11) : e50461.
- [41] Kelemen L, Spurdle AB, Purdie DM, et al. *RAD52* Y415X truncation polymorphism and epithelial ovarian cancer risk in Australian women [J]. *Cancer Let*, 2005, 218(2) : 0-197.
- [42] Yinan K, Nizar N, Batada, et al. Human somatic cells deficient for *RAD52* are impaired for viral integration and compromised for most aspects of homology-directed repair [J]. *DNA Rep*, 2017, 4(55) : 64-75.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51 - 1703/R, ISSN1674 - 0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 62 - 142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041; 电话: 028 - 85420233

E - mail: zlyfyzl@163.com; 网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部