

文章编号: 1007-4627(2012)03-0300-05

# 肿瘤细胞辐射敏感性相关蛋白研究进展

李鸿岩<sup>1, 2, 3, 4</sup>, 谢漪<sup>1, 2, 3</sup>, 张昕<sup>1, 2, 3</sup>, 张红<sup>1, 2, 3</sup>

(1. 中国科学院近代物理研究所重离子辐射医学研究室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院重离子束辐射生物学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

4. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要:** 重点综述了 Siah, HIF, NF- $\kappa$ B 和 DNA-PK 蛋白与肿瘤细胞辐射敏感性关系的最新研究进展。总结了中国科学院重离子束辐射生物学重点实验室近几年来在 BRCA1 等肿瘤细胞辐射敏感性相关蛋白方面的研究工作。简介了 HLET C 离子束治疗肿瘤的优点。展望了此实验室借助兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的 C 离子束研究肿瘤细胞辐射敏感性相关蛋白的目标和方向。

**关键词:** 肿瘤; 辐射敏感性; 蛋白质

**中图分类号:** O571.5      **文献标志码:** A

## 1 引言

辐射敏感性是指细胞、组织、器官、机体或任何生命物质对辐射损伤作用的相对敏感程度,即在照射条件完全相同的情况下,同一辐射效应发生的速度和严重程度。尽管高传能线密度(High liner energy transfer, 简称 HLET)离子束治疗癌症在生物学效应方面要优于传统的光子治疗<sup>[1]</sup>,但肿瘤细胞对辐射的敏感性不同仍然是肿瘤治疗的限制因素。肿瘤细胞的辐射敏感性与蛋白质有着密切的关系,本文综述了与肿瘤细胞辐射敏感性相关的 4 种蛋白质的新报道,总结了中国科学院重离子束辐射生物学重点实验室已开展的肿瘤细胞辐射敏感性相关蛋白的研究工作,以期为以后的理论研究和临床治疗提供一定的理论指导。

## 2 电离辐射与辐射敏感蛋白

细胞对电离辐射的敏感性,最重要的是 DNA 修复和电离辐射引发的信号转导机制,导致基因表达、细胞周期进程和细胞凋亡进程的改变。电离辐射能够激活 DNA 修复,阻止细胞周期进程,损伤

过大引起细胞凋亡,而这些事件和效应的改变多与辐射敏感蛋白有关。例如, p53 蛋白能够整合和传递由电离辐射引起的多种信号,激活电离辐射应答途径。在电离辐射过程中, p53 蛋白直接与靶基因结合发挥作用,调节与 DNA 修复、细胞周期进程、细胞凋亡、决定细胞命运有关的信号通路的靶基因表达<sup>[2]</sup>。由电离辐射引发的 DNA 损伤信号能够激活 DNA 特异激酶 ATM/ATR 和 DNA-PKcs,随即产生级联反应激活下游 p53 蛋白和检验点激酶,阻止细胞周期进程,引发细胞凋亡。电离辐射能够激活细胞表面受体、活化丝裂原活化蛋白激酶和转录因子<sup>[3]</sup>。可见,作为信号级联反应节点上的多种辐射敏感蛋白质的表达状况,对电离辐射抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤发生和发展具有至关重要的作用。

## 3 Siah 蛋白

Siah 蛋白含有 40~80 个氨基酸残基,由高度保守的 N 端 RING 结构域、C 端结构域和底物结合域组成,是一种重要的肿瘤细胞抑制蛋白<sup>[3]</sup>,能够调节泛素和蛋白酶体降解途径<sup>[4]</sup>。高表达的 Siah 蛋白能够引发细胞凋亡。人类的 Siah 蛋白是 E3 泛素

收稿日期: 2011-11-28; 修改日期: 2011-12-27

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金重点项目(10835011); 甘肃省 2007 年重大科技专项项目(O702NKDA045, 0801NKDA001)

作者简介: 李鸿岩(1985-), 男, 甘肃庆阳人, 博士研究生, 从事重离子辐照生物学研究 E-mail: Lihyedu@163.com

通信作者: 张红, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

连接酶成员之一。Siah 蛋白的 RING 结构域能够结合 E2 蛋白<sup>[3]</sup>, 它的两个锌指结构域参与蛋白与蛋白间的相互作用<sup>[4]</sup>。人类的 Siah 蛋白分为 Siah1 和 Siah2, 分别由不同基因编码, 但具有相似的功能。在鼠中也鉴定出了与人类同源的 Siah1 蛋白, 但有两个亚基 Siah1a 和 Siah1b, 分别由不同基因编码<sup>[4-5]</sup>。

Siah 蛋白与细胞缺氧应答、DNA 修复、Ras 信号有关, 并与胞内多种蛋白相互作用, 如 c-Myb 蛋白、热休克蛋白 70、支架蛋白、转录抑制物 tramtrack 蛋白和细胞核受体辅助抑制物 NCoR、马达蛋白 Kid、癌基因编码的  $\beta$ -连环蛋白、肿瘤抑制因子 TGF- $\beta$ 。Siah 蛋白的底物结合域与肿瘤坏死因子受体相关因子 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor, 简称 TRAF) 同源, Siah2 通过降解 TRAF2 调节 TRAF2 信号<sup>[4]</sup>。高表达的 p53 蛋白通过 Siah1 抑制 TRAF2 活性。Horikawa 等<sup>[6]</sup>利用基因敲除技术阻断 Siah1 表达或使 TRAF2 高表达, 都能延迟细胞的复制性衰老, 说明 Siah1 蛋白是 p53 蛋白泛素化降解靶蛋白的中心调解因子。Kid/KIF22 是一种受 Siah1 调控的染色体连接蛋白, 对保证有丝分裂和减数分裂的正常进行起关键作用。Siah1 蛋白通过泛素-蛋白酶体途径介导 Kid/KIF22 降解和调解其他相关蛋白质的表达, 从而影响有丝分裂的正常进行<sup>[7-8]</sup>。因此 Siah 蛋白在多种蛋白信号通路中起着中心调节作用。

He 等<sup>[8]</sup>研究了 Siah1 蛋白对人乳腺癌细胞辐射敏感性的作用。他们分别将 *Siah1*, *Siah1* 的剪切体 *Siah1L* 和删除 RING 的 *Siah1* 突变体 *Siah1 $\Delta$ R* 转染到人的 5 种乳腺癌细胞系: BT-20, MCF7, MD-MBA231, SKBR3 和 ZR75-1。*Siah1*, *Siah1L* 和 *Siah1 $\Delta$ R* 转染 SKBR3 细胞, 利用小干扰 RNA (siRNA) 技术抑制 MCF-7 细胞的 *Siah1* 基因表达, 评估 *Siah1* 基因的表达沉默或高表达对辐照后细胞凋亡、增殖、存活、浸润和 DNA 修复能力的影响。结果表明, 具有 *Siah1* 和 *Siah1L* 基因的 mRNA 在 4 种细胞中表达缺失, 在 SKBR3 细胞, 高表达的 *Siah1* 和 *Siah1L* 蛋白能够促进细胞凋亡, 而 *Siah1 $\Delta$ R* 蛋白却没有此功能。*Siah1* 和 *Siah1L* 蛋白能够显著降低辐射后细胞克隆存活和增殖能力, 对细胞克隆存活和增殖的增敏比率分别为 1.5 和 4。*Siah1* 和 *Siah1L* 蛋白能够显著减弱 SKBR3 细胞的

组织浸润能力, 并抑制 Tcf/Lef 活性, 而经 siRNA 抑制 *Siah1* 基因表达的 MCF-7 细胞却表现出相反的情况。*Siah1* 和 *Siah1L* 蛋白的高表达, 能够抑制 DNA 修复, 增加了 SKBR3 细胞辐射后的双链断裂的存留程度。He 等人的研究向人们第一次展示了 *Siah1* 蛋白的高表达对肿瘤细胞的辐射敏感性作用, 意味着在辐射肿瘤之前, 可以用药物促使 *Siah1* 蛋白高表达以增加肿瘤细胞的辐射敏感性。

## 4 缺氧诱导因子 (HIF)

肿瘤细胞的缺氧应激能够增加无氧酵解、胞外酸度、肿瘤细胞迁移和血管生成信号, 缺氧应激反应的基础是缺氧诱导因子 (Hypoxia-inducible factor, 简称 HIF)<sup>[9]</sup>。目前, 研究人员对缺氧诱导因子 1 (HIF1) 的研究最为深入。HIF1 有  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基, 在正常细胞, 氧充足时, HIF1- $\alpha$  被蛋白酶降解, HIF1 保持无活性。缺氧时, HIF1- $\alpha$  变稳定, 并同 HIF1- $\beta$  形成复合体, 使 HIF1 发挥转录因子功能。因此, HIF1 只在生理缺氧条件下被激活。但在肿瘤细胞, 氧充足时, HIF1 也能被癌基因产物激活<sup>[10]</sup>。而 HIF1 的组成型激活能够促进肿瘤血管形成, 加速肿瘤细胞增殖, 也能增加糖代谢、减少抗癌蛋白的表达<sup>[10-11]</sup>。在低氧条件下, HIF1 蛋白表达下调, 以保证肿瘤细胞在缺氧条件下生存, 同时增加了肿瘤的抗辐射能力, 即降低了辐射敏感性<sup>[12]</sup>。

HIF1 蛋白已经成为 C 离子束和 X 射线治疗宫颈癌的蛋白标志物<sup>[13]</sup>。HIF1 蛋白的表达也受其他蛋白的影响。Septin 是一类高度保守的 GTP 结合细胞骨架蛋白。Septin 蛋白的第 9 号亚基 1 (SEPT9\_i1) 能够稳定 HIF1- $\alpha$  蛋白并与其结合, 促进 HIF1- $\alpha$  蛋白的转录活性。SEPT9\_i1-HIF1 复合体能促进肿瘤生长和肿瘤血管发生。Amir 等<sup>[14]</sup>利用基因沉默技术研究了人前列腺癌细胞 HIF1- $\alpha$  蛋白和 SEPT9\_i1 的关系, 发现 SEPT9\_i1 基因沉默能减少 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达, 并抑制 HIF-1 $\alpha$  蛋白活性。这说明 SEPT9\_i1 也可以作为中断 HIF1 表达而抑制肿瘤生长的靶分子。Niu 等<sup>[15]</sup>研究发现, Stat3 蛋白表达能够抑制 HIF1 蛋白潜在的致癌活性。PX-478 是 HIF1 蛋白的直接抑制剂, 能抑制 HIF1 转录, 阻断辐射后 HIF1 蛋白信号通路, 增加肿瘤细胞的辐射敏感性<sup>[9]</sup>。Hu 等<sup>[11]</sup>利用 RNA 干

扰技术(RNAi)阻断 HIF1- $\alpha$  基因在人骨髓瘤细胞的表达,发现 HIF1- $\alpha$  基因沉默后人骨髓瘤细胞辐射敏感性增强。Pauwels 等<sup>[12]</sup>通过对 HIF1 基因野生型人乳腺细胞 MDA-MB-231 (HIF1-wt)的研究发现, HIF1 蛋白在低氧条件下使 MDA-MB-231 (HIF1-wt)的血管内皮生长因子(VEGF)高表达,产生辐射抗性。

## 5 核转录因子 $\kappa$ B 和 DNA 依赖的蛋白激酶

电离辐射能够激活核转录因子  $\kappa$ B (Nuclear transcription factor kappa B, 简称 NF- $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B 基因是原癌基因 *c-rel* 家族的启动子及一些与细胞增殖、分化、细胞周期控制相关基因的增强子。活化的 NF- $\kappa$ B 蛋白使肿瘤细胞具有抗辐射性,而抑制 NF- $\kappa$ B 活性能促进电离辐射引发的肿瘤细胞凋亡<sup>[16]</sup>。NF- $\kappa$ B 也能激活其他蛋白从而产生抗辐射。例如,人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor-2, 简称 HER2)能够促进肿瘤生长和复发, NF- $\kappa$ B 能激活 HER2, 活化的 HER 降低了肿瘤细胞的辐射敏感性,产生抗辐射<sup>[17]</sup>。NF- $\kappa$ B 最初作为蛋白质鉴定为免疫球蛋白  $\kappa$  轻链序列增强子。在哺乳动物中, NF- $\kappa$ B 家族也叫 Rel 家族,由 5 种蛋白组成: RelA (也称为 p65), RelB, c-Rel, p50/p105 (也称为 NF- $\kappa$ B1) 和 p52/p100 (也称为 NF- $\kappa$ B2)。异源二聚体的 p50 和 p65 的含量最丰富<sup>[18]</sup>。

NF- $\kappa$ B 已经成为早期喉癌抗辐射的生物标志。Yoshida 等<sup>[19]</sup>跟踪研究了 70 位早期喉癌患者和 35 位辐射治疗后复发患者的 NF- $\kappa$ B 表达状况,结果发现,在复发的患者中, Bcl-2 和 EGF 的表达量没有显著变化,而在 80% 的复发患者中 NF- $\kappa$ B 的表达量都升高。这表明, NF- $\kappa$ B 的高表达能够降低肿瘤细胞的辐射敏感性,产生抗辐射。

NF- $\kappa$ B 可与其他蛋白一起作用,降低肿瘤细胞的辐射敏感性,产生抗辐射。Aurora-A 蛋白是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,能激活 NF- $\kappa$ B。Oh 等<sup>[20]</sup>用 siRNA 技术研究了 Hela 细胞的 *Aurora-A* 基因表达与细胞辐射敏感性关系,结果发现,利用 siRNA 干扰 *Aurora-A* 基因或 *RelA/p65* 基因表达的细胞以及敲除 *Aurora-A* 基因的细胞 (*Aurora-A*<sup>KD</sup> 细胞)与野生型 HeLa 细胞相比具有更高的辐射敏感性。

野生型和 *Aurora-A*<sup>KD</sup> 细胞的电泳迁移速率相似。但与野生型 HeLa 细胞相比, *RelA/p65* 基因沉默的 *Aurora-A*<sup>KD</sup> 细胞内 RelA/p65 蛋白与 DNA 结合能力被抑制。以上结果表明, *Aurora-A* 蛋白能够促进 NF- $\kappa$ B 蛋白与 DNA 的结合,降低肿瘤细胞的辐射敏感性。

DNA-PK (DNA-dependent protein kinase, 简称 DNA-PK) 在非同源重组末端连接修复 (NHEJ) 过程和维持染色体端粒末端稳定性中起着重要作用<sup>[21-22]</sup>, 缺乏 DNA-PK 会导致 DNA 双链断裂修复缺陷和辐射致敏<sup>[23]</sup>。DNA-PK 由催化亚基 (DNA-PKcs) 和与 DNA 结合的异源二聚体 Ku70 和 Ku80 蛋白组成。Ku70 和 Ku80 结合在断裂双链 DNA 末端, 募集 DNA-PKcs 到 DNA 末端。构成 DNA-PK 的 3 个亚基中, 尤以 Ku80 的抗辐射能力最强, 而且 Ku80 在超过一半的肿瘤类型中高表达<sup>[24]</sup>。Zhuang 等<sup>[25]</sup>利用 siRNA 技术阻断 *Ku80* 和 *DNA-PKcs* 基因表达, 研究这 2 种修复蛋白对 X 射线辐射后 HeLa 细胞的影响, 结果发现, *Ku80* 基因缺陷型 HeLa 细胞经化学激酶 LY294002 预处理后的辐射敏感性要强于先阻断 *Ku80* 基因表达再经 siRNA 干扰使 *DNA-PKcs* 基因沉默的 HeLa 细胞。与对照组相似, 细胞在辐照后 48 h 停滞在 G2/M 期。然而, 阻断 *DNA-PKcs* 基因表达或用化学激酶 LY294002 预处理的细胞能够延迟 G2/M 期停滞。结果表明, 共同抑制多种 DSB 修复蛋白表达才是提高肿瘤细胞辐射敏感性的合适策略。Vandersicke 等<sup>[26]</sup>利用 RNAi 技术抑制人乳腺癌细胞系 MCF10A 中 Ku70 蛋白的表达, 分别经 6 MeV X 射线和 p(66 MeV) + Be(40 MeV) 中子射线辐射 MCF10A, 并评估不同剂量辐射后的细胞增殖和 DNA 修复能力, 结果表明, RNAi 抑制加辐射能引起 MCF10A 中 Ku70 和 Ku80 蛋白的表达下调, 说明阻断 DNA 的 NHEJ 修复途径, 能够提高人乳腺癌细胞系 MCF10A 经 X 射线和中子射线辐射的敏感性。

## 6 本实验室已开展的相关工作

p53, p21, Bax 和 Bcl-2 等辐射敏感蛋白也是目前的研究热点, 这些蛋白之间也存在联系, 形成一个信号网络, 如图 1 所示。中国科学院近代物理研究所重离子束辐射生物学重点实验室的研究人



员从肿瘤发生的 BRCA1 蛋白通路出发, 利用高 LET 的 C 离子束辐射肿瘤细胞, 对这些蛋白的辐射敏感作用做了相关研究。

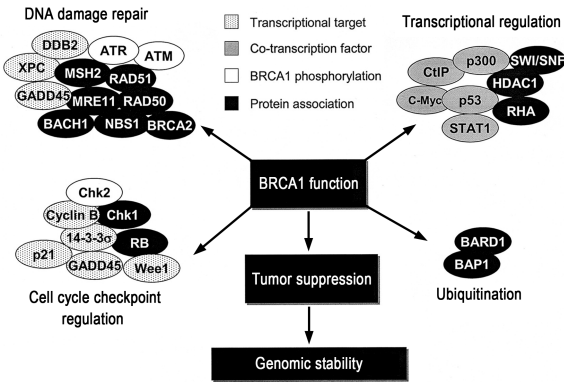


图 1 BRCA1 与多种蛋白相互作用发挥抑瘤功能<sup>[27]</sup>

HeLa 细胞经低剂量 HLET C 离子束辐射后, p53 蛋白表达量增加, 说明低剂量 HLET C 离子束诱导辐射敏感蛋白的表达效率要优于 X 射线<sup>[28]</sup>。同时, 研究人员发现, BRCA1 蛋白第 1524 位碱基的磷酸化能够激活 p21 蛋白, 提高肿瘤细胞的辐射敏感性<sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[30]</sup>研究了 BRCA1, p21 和 Bax/Bcl-2 蛋白在辐射后人乳腺癌细胞 MCF-7 过程中的表达, 发现与 X 射线辐射相比, 经 C 离子束辐射后 MCF-7 细胞 p21 蛋白的表达量显著增加, 而 Bax 蛋白表达量显著减少, 说明 BRCA1 蛋白的磷酸化能够引发 p21 蛋白高表达并且抑制 Bax 蛋白。Jin 等<sup>[31]</sup>利用 4 Gy 以下剂量 HLET C 离子束辐射人肝癌 HepG2 细胞发现, 随着剂量的增加细胞存活素表达量却随之减少, 细胞凋亡率增加, 说明利用 4 Gy 以下剂量 HLET C 离子束诱导细胞存活素高表达能够提高肿瘤细胞的辐射敏感性。

## 7 结语和展望

肿瘤细胞辐射敏感性与多种因素有关, 包括辐射后细胞的自我修复能力、细胞凋亡抑制、细胞周期检验点的调节失控等。尽管 HLET 重离子束治疗癌症在 RBE 方面要优于传统的光子治疗, 但肿瘤细胞对辐射的敏感性不同仍然是肿瘤治疗效果的影响因素。研究人员在继续从事常见肿瘤细胞辐射敏感蛋白研究的同时, 也在积极探索新肿瘤细胞辐射敏感蛋白的抗辐射机理, 国外同行已就 C 离子束对 HIF1 和 DNA-PK 蛋白的生物学效应展开了研

究。中国科学院近代物理研究所重离子束辐射生物学重点实验室依托 HIRFL 提供的 C 离子束, 已经在肿瘤细胞辐射敏感蛋白方面做了一些研究, 同时关注重离子束辐射治疗癌症相关敏感蛋白的最新报道, 为实验室尽早开展相关工作奠定基础。实验室正在开展新辐射敏感蛋白的筛选与功能研究工作, 并通过低剂量诱导新辐射敏感蛋白的表达量变化以及信号通路节点等研究, 寻找出辐射治疗肿瘤的新蛋白靶点。由于肿瘤细胞的辐射性不同制约了肿瘤治疗的时效性, 因此本实验室将长期致力于辐射敏感蛋白的研究, 以期为难用常规方法治愈的肿瘤患者带来福音。

## 参考文献 (References):

- [1] NAKANO T, SUZUKI Y, OHNO T, *et al.* Clin Cancer Res, 2006, **12**(21): 85.
- [2] JEN K Y, CHENG V G. Cancer Res, 2005, **65**(7): 66.
- [3] NUBEL T, DAMROT J, ROOS W P, *et al.* Clin Cancer Res, 2006, **12**: 933.
- [4] COOPER E. MECHANISMS of Development, 2007, **124**: 584.
- [5] XU Z, SPROUL A, WANG W, *et al.* J Biol Chem, 2006, **281**(1): 303.
- [6] HORIKAWA A I, FUJITA K, MONDAL A M, *et al.* Cancer Research, 2010, **15**(70): 1538.
- [7] GERMANI A, BRUZZONI-GIOVANELLI H, FELLOUS A, *et al.* Oncogene, 2000, **19**: 5997.
- [8] HE H T, FOKAS E, YOU A, *et al.* BMC Cancer, 2010, **10**: 403.
- [9] SCHWARTZ D L, POWIS G, THITAL-KUMAR A, *et al.* Mol Cance Ther, 2009, **8**: 947.
- [10] WACHSBERGER P, BURD R, DICKER A P, *et al.* Clin Cancer Res, 2003, **9**: 1957.
- [11] HU Y Z, KIRITO K, YOSHIDA K, *et al.* Mol Cancer Ther, 2009, **8**: 2329.
- [12] PAUMELS B, WOUTERS A, IDES J, *et al.* Cancer Res, 2010, **70**(8): 5551.
- [13] NAKANO T, OHNO T, ISHILAWA H, *et al.* J Radiat Res, 2010, **51**: 8.
- [14] AMIR S, GOLAN M, MABJEESH N J, *et al.* Mol Cancer Res, 2010, **8**: 643.
- [15] NIU G, BRIGGS J, DENG J, *et al.* Mol Cancer Res, 2008, **6**: 1099.
- [16] VEERARAGHAVAN J, NATARAJAN M, ARAVINDAN S, *et al.* The Journal of Biological Chemistry, 2011, **4**: 1.

- [17] CAO N, LI S, WANG Z Q, *et al.* Radiation Research, 2009, **171**(1): 9.
- [18] AHMED K M, LI J J. Free Radic Biol Med, 2008, **44**(1): 13.
- [19] YOSHIDA K, SASAKI R, NISHIMURA H, *et al.* Head & Neck, 2010, **32**: 655.
- [20] OH E T, BYUN M S, LEE H, *et al.* Radiation Research, 2010, **174**(3): 265.
- [21] MA Y M, PANNICKE U, LU D, *et al.* The Journal of Biological Chemistry, 2005, **280**(40): 33839.
- [22] HANDE M P. Cytogenet Genome Res, 2004, **104**(1/4): 116.
- [23] DAIDO S, YAMAMOTO A, FUJIWARA K, *et al.* Cancer Res, 2005, **65**: 4368.
- [24] MOELLER B J, YORDY J S, MILLIAMS M D, *et al.* Clin Cancer Res, 2011, **17**(7): 2035.
- [25] ZHUANG L, CAO Y, XIONG H H, *et al.* International Journal of Oncology, 2011, **10**: 443.
- [26] VANDERSICKE V, MANCINI M, SLABBERT J, *et al.* Radiat Oncol, 2010, **5**: 30.
- [27] KENNEDY R D, QUINN J E, MULLAN P B, *et al.* J Natl Cancer Inst, 2004, **96**(22): 1659.
- [28] LIU B, ZHANG H, ZHOU G, *et al.* Obstetrics & Gynecology, 2008, **138**: 225.
- [29] LI N, ZHANG H, WANG Y L, *et al.* Nucl Sci Tech, 2009, **20**: 87.
- [30] WANG Y L, ZHANG H, LI N, *et al.* Nucl Instr and Meth B, 2009, **267**: 1001.
- [31] JIN X D, GONG L, GUO C L, *et al.* Radiation and Environmental Biophysics, 2008, **47**: 399.
- [32] WÉYRATHER W K, KRAFT G. Radiother Oncol, 2004, **73**( Suppl. 2): S161.

## Study of Tumor Cells Radiosensitivity Associated Proteins

LI Hong-yan<sup>1, 2, 3, 4</sup>, XIE Yi<sup>1, 2, 3</sup>, ZHANG Xin<sup>1, 2, 3</sup>, ZHANG Hong<sup>1, 2, 3</sup>

(1. Department of Heavy Ion Radiation Medicine, Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

3. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;

4. Graduate University of China Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** The research progress of tumor cells radiosensitivity associated protein Siah, HIF, NF- $\kappa$ B and DNA-PK are summarized and reviewed. The recent works of our laboratory on tumor cells radiosensitivity associated proteins such as BRCA1 are demonstrated. In the present review, we focused on discussions about the advantages of heavy ion therapy and its possible application in the research of radiosensitivity associated proteins. At the end of this review, we highlighted the future trend and potential targets in the study of tumor cells radiosensitivity associated proteins.

**Key words:** tumor; radiosensitivity; protein

**Received date:** 28 Nov. 2011; **Revised date:** 27 Dec. 2011

**Foundation item:** National Basic Research Program of China(973 Program)(2010CB834202); National Natural Science Foundation of China(10835011); Scientific Technology Research Projects of Gansu Province(0702NKDA045, 0801NKDA001)

**Corresponding author:** ZHANG Hong, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn