

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

近日节律基因Per1对恶性肿瘤的侵袭、转移及凋亡影响的研究进展

池昌兴, 李文辉, 侯宇, 李岚, 夏耀雄, 王丽, 常莉

引用本文:

池昌兴, 李文辉, 侯宇, 等. 近日节律基因Per1对恶性肿瘤的侵袭、转移及凋亡影响的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(07): 553–557.

CHI Changxing, LI Wenhui, HOU Yu, et al. Recent Advances in Effects of Circadian Gene Per1 on Invasion, Metastasis and Apoptosis of Malignant Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(07): 553–557.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1453>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲状腺癌RNA分子研究进展

Research Progress of RNA Molecules in Thyroid Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1031–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0431>

早期骨转移分子机制的研究进展

Advances in Molecular Mechanisms of Early Bone Metastasis

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 856–860 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0634>

肿瘤中SWI/SNF复合物亚基变异的作用及其相关治疗策略进展

Role of SWI/SNF Complex Subunit Abnormality in Tumors and Progress of Related Therapeutic Strategies

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 644–649 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1871>

恶性肿瘤高凝状态的中西医发病机制

Pathogenesis of Malignant Tumor with Hypercoagulable State in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

肿瘤防治研究. 2018, 45(03): 179–182 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0998>

SPARC在胃癌发生机制中作用的研究进展

Research Progress on SPARC in Pathogenesis of Gastric Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 694–697 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0124>



杂志官网



微信公众号

近日节律基因Per1对恶性肿瘤的侵袭、转移及凋亡影响的研究进展

池昌兴, 李文辉, 侯宇, 李岚, 夏耀雄, 王丽, 常莉

Recent Advances in Effects of Circadian Gene Per1 on Invasion, Metastasis and Apoptosis of Malignant Tumors

CHI Changxing, LI Wenhui, HOU Yu, LI Lan, XIA Yaoxiong, WANG Li, CHANG Li

Radiotherapy Department, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding Author: CHANG Li, E-mail: changli1981@126.com

Abstract: Circadian genes are a group of genes in cells that can modulate circadian rhythm by self-expression and regulation of self-excited oscillations. These genes can maintain and regulate many physiological and biochemical activities of the human body to operate according to a certain periodic rule and order, so as to be better adapt to the surrounding environment. Period1 (Per1) gene is an important circadian rhythm gene and is at the core of circadian rhythm system. Studies have shown that the abnormal expression of Per1 and rhythm change are highly correlated with the occurrence and development of a variety of malignant tumors, but the mechanism is not fully clear. This article will review the effect of Per1 on the invasion, metastasis and apoptosis of malignant tumors and the related mechanism.

Key words: Circadian rhythm; Per1 genes; Malignant tumor; Invasion; Transfer; Apoptosis

摘 要: 近日节律基因是细胞中的一组能够通过自身表达和调控形成自激振荡产生近日节律变化的基因。这些基因能够维持和调控生物的许多生理生化活动,使其按照一定的周期性规律、有序地运行,从而更好地适应周围环境。Period1 (Per1) 基因是一种重要的近日节律基因,在近日节律系统中处于核心地位。研究表明,Per1的异常表达和节律改变与多种恶性肿瘤的发生发展高度相关,但机制尚未完全明确。本文将就Per1对恶性肿瘤的侵袭、转移、凋亡的影响及相关机制作一综述。

关键词: 近日节律; Per1基因; 恶性肿瘤; 侵袭; 转移; 凋亡

中图分类号: R730.231

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

在自然界中,大部分生物受光照、温度、空间等影响,在漫长的时间当中不断进化,并逐渐适应周围的环境变化。而在这过程中,大部分生物按照一定的周期性规律、有序地进行生命活动,这种节律性的生命活动现象被称为生物节律。根据周期的长短可将生物节律分为近日节律、亚日节律和超日节律。其中近日节律是指周期为24 h的生物

节律,能够调节大部分动植物日常的生物节律周期变化。人体下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)是控制近日节律基因表达的主要振荡器,同时也是哺乳动物主要的近日节律的起搏器,驱动着哺乳动物行为和活动的节律表达^[1]。近日节律基因在转录和翻译水平上通过正、负反馈回路相互作用并形成近日节律基因网络,调节人体正常细胞的生理活动^[2]。在恶性肿瘤的研究中,近日节律基因也起到相当重要的作用。

1 近日节律基因概述

在近日节律基因中,Period1 (Per1)、Per2和Per3是目前Per家族中的三个已知基因。其中Per1基因在近日节律基因系统中处于核心地位。体内和体外研究表明,Per1不仅参与正常的生理节律调节,也可以作为肿瘤抑癌基因参与细胞增殖、凋亡、周期控制和DNA损伤反应等^[3-5]。在恶性肿瘤研究中发现,Per1基因高表达能够抑制恶性

收稿日期: 2019-11-20; 修回日期: 2020-03-04

基金项目: 国家自然科学基金(81860536, 81560488, 81660504); 云南省高层次卫生技术人才培养专项(H-201624); 云南省卫生科技计划项目(2017NS191, 2018NS0064, 2018NS0065)

作者单位: 650000 昆明, 昆明医科大学第三附属医院放疗科

通信作者: 常莉(1981-), 博士, 副教授, 主要从事肿瘤放射生物学的研究, E-mail: changli1981@126.com

作者简介: 池昌兴(1994-), 男, 硕士, 主要从事肿瘤放射生物学的研究

肿瘤的侵袭和迁移,促进肿瘤细胞的凋亡并且与患者的预后密切相关^[6]。因此Per1基因在恶性肿瘤发生发展过程中有着十分重要的作用。

2 Per1基因对恶性肿瘤侵袭、迁移和凋亡的影响

日常生活中,近日节律基因参与调节人体各种正常的生理功能,并且在过去的研究发现近日节律紊乱是促使癌症发展的一个重要的内源性因素。很多实验研究已经证实了近日节律基因中的Per1基因参与非小细胞肺癌、乳腺癌、胶质瘤、宫颈癌等恶性肿瘤的发生发展^[7-8]。

2.1 Per1对非小细胞肺癌的影响

既往研究发现,近日节律基因的异常表达与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发生、发展密切相关。正常肺组织中per1基因水平的表达较高,但在大量非小细胞肺癌患者的组织样本和细胞系中,Per1基因的表达水平较低^[6];在正常组织中,Per1基因主要由肺泡上皮细胞和正常支气管上皮细胞表达,Per1基因表达的阳性细胞超过了85%。与相邻正常支气管上皮细胞相比,癌细胞中Per1基因的表达降低,而且该表达的异常或缺失可能与非小细胞肺癌的分化不良、淋巴结转移及TNM分期有关。与Per1基因高表达患者相比,Per1基因低表达患者总生存时间较短,5年累计生存率较低。而通过增加癌细胞中Per1基因的表达,可以抑制肿瘤的生长,促进癌细胞的凋亡^[9]。提示我们Per1基因的过表达可能对非小细胞肺癌的侵袭、转移具有抑制作用。还有研究同样证实,与正常肺组织相比,在大样本的NSCLC患者的癌组织和NSCLC细胞系中的Per1基因表达水平较低^[10]。并且在表观遗传调控的研究中发现,组蛋白H3乙酰化对近日节律基因功能的影响起到也十分重要的作用。此外,非小细胞肺癌细胞系中Per1基因的异位表达可抑制非小细胞肺癌的生长、促进G₂-M细胞周期的阻滞、加快癌细胞的凋亡,并降低克隆形成率。

2.2 Per1对乳腺癌的影响

有研究对107例乳腺癌患者的肿瘤和非肿瘤组织中的Per1基因启动子的甲基化谱进行了分析,发现与癌旁非肿瘤组织相比,人乳腺癌组织中Per1基因的甲基化指数更高,尤其是在三阴乳腺癌的患者中,Per1基因的表达显著降低,启动子的甲基化水平显著增高^[11]。同时有研究也表明,人乳腺癌组织中Per1基因家族的表达水平较低^[12-13]。而抑癌基因的高甲基化和癌基因的低甲基化都可以影

响基因的转录。启动子的高甲基化可以抑制基因表达,其中最重要的是可以导致抑癌基因的沉默功能。而癌基因的过表达在恶性肿瘤的发生发展中起到十分的重要作用,可以进一步刺激并导致异常细胞过度增殖。有研究发现癌组织中56.3%的CpG岛在Per1启动子区有甲基化的改变,非癌组织中有29.1%的CpG岛甲基化改变^[14]。并且Per1基因启动子区甲基化改变的同时,乳腺癌组织中Per1基因表达也随之改变。相较于正常人而言,近日节律基因机制受到破坏的乳腺癌患者以及夜间工作者的Per1甲基化水平会显著增高^[11]。从以上乳腺癌患者Per1基因的表达情况看,Per1启动子区域的甲基化可能是导致乳腺癌发生发展的重要原因之一,并且恶性程度越高的乳腺癌,Per1基因的表达水平越低,启动子甲基化水平越高,这提示Per1基因的表达情况与乳腺癌的预后有一定的相关性,也可能是导致乳腺癌恶化的原因之一。

2.3 Per1对头颈部肿瘤的影响

在对头颈部肿瘤的研究中,通过比较41例口腔鳞癌患者的癌组织与正常的邻近黏膜组织中Per1基因的表达情况,以及这些患者的Per1基因表达与临床病理特征的相关性。结果显示,与相邻的非肿瘤组织相比,肿瘤组织中Per1基因的表达水平较低,并且Per1基因的表达水平随肿瘤进展而降低^[15]。同样在食管鳞状细胞癌中,Per1的表达水平显著降低,并且其表达情况与食管鳞状细胞癌的增殖、分化以及TNM分期有关。此外,Per1基因的表达水平与食管鳞状细胞癌的淋巴结转移,远处转移和临床分期呈负相关^[16]。因此,Per1基因的表达表现出对食管鳞状细胞癌进展和迁移的抑制作用。在食管鳞状细胞癌患者的癌组织中,Per1活性与VEGF表达之间存在显著的负相关,并且Per1基因表达水平的降低可能影响VEGF的表达。而VEGF的表达与肿瘤的侵袭、转移,发生、发展有着密切关系。

同样另外一项研究表明,与相邻的非肿瘤组织相比,颊鳞状细胞癌患者肿瘤组织中Per1基因的表达显著降低。并且Per1基因表达水平的降低与晚期临床分期相关,其表达水平降低会进一步增加区域淋巴结转移的风险^[17]。

基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)在肿瘤细胞的侵袭和转移中起到重要的作用,与Per1基因呈负相关。随着Per1基因表达水平的降低,MMP-2基因表达水平增加^[18]。这证实了Per1基因具有抗癌的作用,其表达水平的改变可

能与颊鳞状细胞的侵袭和迁移有关。

在另一项关于胶质瘤的研究中发现,下调Per1基因的表达可以降低U343胶质瘤细胞对X线的照射敏感度,减少胶质瘤细胞凋亡^[19]。通过Per1基因表达的改变,可以激活CHK2-P53通路以及由X线引起的细胞周期阻滞和凋亡相关的其他基因,如c-myc、p53、p21、cdc2、cyclinB1等,进而诱导胶质瘤细胞凋亡。体现了Per1基因在抑制肿瘤生长和促进肿瘤细胞凋亡中的重要作用。

2.4 Per1对宫颈癌的影响

在对宫颈鳞癌发生、发展的潜在分子机制的研究中发现,通过下调Per1基因的表达可以增加宫颈鳞癌细胞的侵袭能力^[20]。并且该研究证实Per1基因和PRKAB1均受hsa-mir-486-3p通路的调控,还发现了MMP-2与宫颈鳞癌的临床分期有关。在既往已有的研究中发现,hsa-mir-486-3p通路通过靶向作用于宫颈癌细胞外基质蛋白1来抑制细胞增殖和转移^[21],MMP-2在宫颈癌中是一种与颈淋巴结和病理分期状态相关的差异表达基因^[22]。并且在非小细胞癌中,MMP-2是差异最大的甲基化基因之一,在非小细胞肺癌中也发现Per1基因的表达与MMP-2呈负相关。通过上述研究推测hsa-mir-486-3p调控下的Per1和PRKAB1可能在宫颈鳞癌发生发展的过程中发挥重要作用,并且在hsa-mir-486-3p通路的调控下,随着Per1基因的表达增加,可能会抑制MMP-2的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

3 Per1基因对恶性肿瘤细胞侵袭、转移和凋亡的调控机制

Per1基因对恶性肿瘤细胞生物学行为的调控机制与DNA的修复、细胞周期的调节、miRNA的调控和参与肿瘤细胞的转移密切相关。

3.1 Per1基因对DNA损伤修复的作用

近日节律基因参与正常细胞的恶变与DNA的修复密切相关。尽管DNA的修复机制有多种,但近日节律基因是目前唯一一种在DNA修复机制中参与调节核苷酸切除修复机制的基因。同时Per1基因在人癌细胞的增殖分化和DNA损伤的调控方面发挥着重要的作用。并且,Per1基因参与近日节律基因的负反馈调节通路,发挥负调控作用^[23]。它不但控制节律周期,维持机体正常生理功能,还在肿瘤的发生发展中发挥着重要的调控作用。且c-Myc已被证明通过抑制p53诱导的p21^{Waf1/Cip1}的表达来促进细胞凋亡^[24]。Gery等^[4]研究中证明了,虽

然Ionizing Irradiation (IR) 处理导致对照组细胞中c-Myc的适度下调,但在Per1过表达(HCT/Per1)的细胞中,c-Myc表达水平因IR显著上调同时经过IR诱导后的对照组细胞p21^{Waf1/Cip1}表达增加,而在Per1过表达(HCT/Per1)细胞中这种反应明显减弱,过表达Per1基因对DNA损伤诱导的细胞有凋亡致敏作用;相反,在同样处理过的细胞中,抑制Per1基因的表达可以抑制细胞凋亡。这些结果表明,Per1是一个肿瘤抑制基因,其下调可能在肿瘤发生中发挥作用。所以,Per1基因可以通过上调c-Myc和抑制p21^{Waf1/Cip1}使细胞对DNA损伤诱导的凋亡敏感,从而增加对DNA损伤的凋亡,维持正常细胞的生理生化功能。

既往研究认为,启动子序列的CpG甲基化,特别是在抑癌基因或相关基因中,可以使启动子功能失活并导致这些基因沉默。甲基化通常被认为是抑癌基因沉默的关键原因^[25]。而小细胞肺癌中,Per1表达的抑制可能是由于Per1基因启动子的甲基化引起的^[26]。在乳腺癌的研究中,Per1的异常表达也证明了是由Per1启动子的甲基化而非基因突变造成的^[11]。

3.2 Per1基因对细胞周期的调节

在近日节律基因中,有2%~10%的部分近日节律基因通过调节Wee1表达来影响细胞周期(Wee1是一种调节Cdc2活性并因此调节细胞周期的G₂期至M期的激酶),而这部分基因可以通过调控细胞的周期,进而促进细胞的凋亡。Per1是控制细胞增殖和代谢正常生理节律的重要近日节律基因之一。Per1基因表达的改变可导致正常细胞的增殖节律被破坏,进而导致肿瘤的发生。并且Per1可以调节许多重要的下游蛋白,通过调节肿瘤细胞周期和增殖能力来抑制肿瘤的侵袭、转移,因此与肿瘤的发生和发展密切相关^[27]。c-Myc是细胞周期相关基因,同时也是一个癌基因,并且能够调节细胞周期从G₁到S期转换,在肿瘤细胞的增殖过程中起到重要作用^[28]。c-Myc基因启动子上含有E-box结构域,Bmal1/Npas2异二聚体能与E-box结构域结合,并抑制c-Myc基因的转录。而Bmal1蛋白的异质二聚体可与Per1启动子区域的E-box结合元件结合。根据Repouskou等^[29]的研究发现,c-Myc的转录通常作用于与MAX的二聚体并与E-box元件结合,当过表达时,c-Myc能够通过选择性作用E-box序列进而抑制BMAL1/CLOCK的Per1反活化。因此推断通过调控Per1基因的表达,Per1可能通过启动区域的E-box元件与Bmal1异二聚体结

合, 增加Bmal1的表达, 从而抑制c-Myc基因的启动, 进而维持细胞周期的稳定。

3.3 Per1基因与miRNA之间的作用

Per1基因可能通过miRNA的调控, 进而影响肿瘤侵袭和迁移。在许多研究中, miRNA已被证明参与许多细胞的生理过程, 包括通过与3个未翻译区域(UTR)结合来控制生物钟的节律基因^[30]。在一项关于miR-29a/b/c通过靶向Per1的3'UTR进而调控Per1表达的研究中发现, 过表达miR-29a/b/c可降低Per1基因的mRNA和蛋白表达。而根据研究的数据分析, Per1基因的表达降低会造成近日节律周期的紊乱^[31]。miR-29a在体外对肺癌细胞具有显著的抗侵袭和抗增殖作用。这种抗肿瘤的生物学特性很可能是通过转录后调节细胞中蛋白的水平所产生的^[32]。因此通过上游的miR-29a/b/c对Per1的调控, 可能影响肿瘤内Per1基因的表达, 从而影响肿瘤细胞的近日节律周期, 进而使肿瘤的侵袭、迁移能力降低。

3.4 Per1基因参与肿瘤细胞的迁移

在最新的研究中发现近日节律基因Per1可以调控Ki-67、mdm2、c-Myc、p53、bax、bcl-2、MMP-2、MMP-9等下游重要的肿瘤相关基因^[33]。在口腔鳞癌的研究中发现, Per1基因敲除还能增加细胞Ki-67、mdm2、bcl-2、MMP2和MMP-9 mRNA的表达, 降低c-Myc、p53、bax和TIMP-2的表达^[34]。Chang等^[35]证明了Per1通过调节MMP-2的表达和层黏连蛋白受体1的细胞内分布来调控癌细胞的增殖、侵袭和迁移。而Per1蛋白表达的降低, 上调了MMP-2的表达, 增加了层黏连蛋白受体1在细胞膜上的分布, 从而增强了肿瘤的侵袭和迁移。

4 总结

基于上述的研究, Per1基因在肿瘤中发挥肿瘤抑制作用是多因素决定的, 并且肿瘤的推进演化过程也是多种因素共同作用的结果。每个基因抑制作用的机制相互关联, 但其中的关系在很大程度上仍是未知的, 阐明Per1基因在肿瘤发生发展中的作用, 可能有助于提供新的治疗策略。

参考文献:

[1] Angelousi A, Kassi E, Ansari-Nasiri N, *et al.* Clock genes and cancer development in particular in endocrine tissues[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 25(6): R305-R307.
[2] Mocellin S, Tropea S, Benna C, *et al.* Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association

studies[J]. *BMC Med*, 2019, 16(1): 20.
[3] Papagiannakopoulos T, Bauer M, Davidson S, *et al.* Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 324-331.
[4] Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, *et al.* The Circadian Gene Per1 Plays an Important Role in Cell Growth and DNA Damage Control in Human Cancer Cells[J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 375-382.
[5] Li HX. The role of circadian clock genes in tumors. *Onco Targets Ther*[J]. 2019, 12: 3645-3660.
[6] Liu B, Xu K, Jiang Y, *et al.* Aberrant expression of Per1, Per2 and Per3 and their prognostic relevance in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7863-7871.
[7] Liu Z, Yu K, Zheng J, *et al.* Dysregulation, functional implications, and prognostic ability of the circadian clock across cancers[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1710-1720.
[8] Yang SL, Ren QG, Wen L, *et al.* Research progress on circadian clock genes in common abdominal malignant tumors[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5091-5098.
[9] Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 350-361.
[10] Gery S, Komatsu N, Kawamata N, *et al.* Epigenetic Silencing of the Candidate Tumor Suppressor Gene Per1 in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1399-1404.
[11] Lesicka M, Jabłońska E, Wiecek E, *et al.* Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199622.
[12] LeVan TD, Xiao P, Kumar G, *et al.* Genetic Variants in Circadian Rhythm Genes and Self-Reported Sleep Quality in Women with Breast Cancer[J]. *J Circadian Rhythms*, 2019, 17: 6.
[13] Reszka E, Wiecek E, Przybek M, *et al.* Circadian gene methylation in rotating-shift nurses: a cross-sectional study[J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(1): 111-121.
[14] Reszka E, Przybek M. Circadian Genes in Breast Cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 75: 53-70.
[15] Zhao Q, Zheng G, Yang K, *et al.* The clock gene PER1 plays an important role in regulating the clock gene network in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70290-70302.
[16] Deng X, Li G, Hu X. Daily rhythmic variations of VEGF in esophageal Squamous cell carcinoma patients: A correlation study of clock gene PER1, PER2 and VEGF expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(2): 1008-1018.
[17] Zhao N, Yang K, Yang G, *et al.* Aberrant Expression of Clock Gene Period1 and Its Correlations with the Growth, Proliferation and Metastasis of Buccal Squamous Cell Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55894.
[18] Klein G, Vellenga E, Fraaije MW, *et al.* The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 50(2): 87-100.
[19] Ling Z, Wang Q, Hu Y, *et al.* The Circadian Gene Per1 Plays an Important Role in Radiation-Induced Apoptosis and DNA Damage

- in Glioma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(7): 2195-2201.
- [20] Yang C, Ren J, Li B, *et al.* Identification of clinical tumor stages related mRNAs and miRNAs in cervical squamous cell carcinoma[J]. Pathol, Res Practice, 2018, 214(10): 1638-1347.
- [21] Ye H, Yu X, Xia J, *et al.* MiR-486-3p targeting ECM1 represses cell proliferation and metastasis in cervical cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80: 109-114.
- [22] Mao BD, Xu P, Zhong Y, *et al.* LINC00511 knockdown prevents cervical cancer cell proliferation and reduces resistance to paclitaxel[J]. J Biosci, 2019, 44(2): 44.
- [23] Fu XJ, Li HX, Yang K, *et al.* The important tumor suppressor role of PER1 in regulating the cyclin-CDK-CKI network in SCC15 human oral squamous cell carcinoma cells[J]. OncoTargets Ther, 2016, 9: 2237-2245.
- [24] Cavga AD, Tardu M, Korkmaz T, *et al.* Cryptochrome deletion in p53 mutant mice enhances apoptotic and anti-tumorigenic responses to UV damage at the transcriptome level[J]. Funct Integr Genomics, 2019, 19(5): 729-742.
- [25] Hernández-Rosas F, Carlos Alberto López-Rosas CA, Margarita Virginia Saavedra-Vélez MV. Disruption of the Molecular Circadian Clock and Cancer: An Epigenetic Link[J]. Biochem Genet, 2020, 58(1): 189-209.
- [26] Liu Z, Yu K, Zheng J, *et al.* Dysregulation, functional implications, and prognostic ability of the circadian clock across cancers[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1710-1720.
- [27] Ye H, Yang K, Tan XM, *et al.* Daily rhythm variations of the clock gene PER1 and cancer-related genes during various stages of carcinogenesis in a golden hamster model of buccal mucosa carcinoma[J]. OncoTargets Ther, 2015, 8: 1419-1426.
- [28] Lei Z, Yu Y, Sun S, *et al.* Cry 1 Regulates the Clock Gene Network and Promotes Proliferation and Migration Via the Akt/P53/P21 Pathway in Human Osteosarcoma Cells[J]. J Cancer, 2018, 9(14): 2480-2491.
- [29] Repouskou A, Prombona A. c-MYC targets the central oscillator gene Per1 and is regulated by the circadian clock at the post-transcriptional level[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(4): 541-552.
- [30] Yoo SH, Kojima S, Shimomura K, *et al.* Period2 3'-UTR and microRNA-24 regulate circadian rhythms by repressing PERIOD2 protein accumulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(42): E8855-E8864.
- [31] Zhao X, Zhu X, Cheng S, *et al.* MiR-29a/b/c regulate human circadian gene hPER1 expression by targeting its 3'UTR[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2014, 46(4): 313-317.
- [32] Liu M, Zeng X, Lu YX, *et al.* Study on molecular mechanism of MiRNA-29a in promoting proliferation and invasion of non-small-cell lung cancer by inhibiting MTSS1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5531-5538.
- [33] 李晗雪, 杨凯, 付小娟, 等. 生物钟基因Per1对人口腔鳞癌细胞生物学行为的影响和调控机制[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(2): 155-163. [Li HX, Yang K, Fu XJ, *et al.* Effect and Regulatory Mechanism of Clock Gene Per1 on Biological Behaviors of Human Oral Squamous Carcinoma Cell[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2016, 38(2): 155-163.]
- [34] Li HX, Fu XJ, Yang K, *et al.* The clock gene PER1 suppresses expression of tumor-related genes in human oral squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20574-20583.
- [35] Chang L, Wang YH, Liu YY, *et al.* Key region of laminin receptor 1 for interaction with human period1[J]. Afr J Biotechnol, 2010, 9(38): 6401-6407.

[编辑校对: 周永红]

作者贡献:

池昌兴: 文献收集、文章撰写

李文辉、侯宇、李岚、夏耀雄、王丽: 文献收集, 文章修改

常莉: 指导文章修改