



· 综述 ·

逆转座元件异常活化在放疗晚反应中的研究进展与展望

温雅雯 孙利 综述 郑向鹏 审校

复旦大学附属华东医院肿瘤放疗科, 上海 200040

[摘要] 放疗导致晚反应或延迟反应对患者的长期生活质量影响甚大, 然而目前对其发生和发展机制的认识非常有限, 缺乏有效的风险预测方法和预防干预措施。基于放射生物学和放疗诱导衰老模型的研究提示, 放疗能够改变晚反应组织细胞内的表观遗传学特征, 诱发逆转座元件序列(特别是内源性逆转录病毒元件)的表达活化, 进而触发细胞质内的异常核酸感受器系统(cGAS-STING和MDA5/RIG-I-MAVS)和I型干扰素介导的免疫炎症反应。本文对相关研究结果进行综述, 认为“放疗-表观遗传学改变-逆转座元件活化”诱导的自身免疫样炎症反应是放疗晚反应发生的不可忽视的机制基础, 通过构建基于表观遗传学特征和细胞类型与放疗剂量的晚反应风险模型和发展靶向表观遗传学抑制逆转座元件表达有助于预防或减轻放疗晚反应。

[关键词] 放疗; 晚期反应; 晚反应组织; 逆转座元件; 自身免疫性炎症

中图分类号: R730.55 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.08.010

Derepression of retrotransposable elements in the development of radiation-induced late effects: advancements and perspective

WEN Yawen, SUN Li, ZHENG Xiangpeng (Department of Radiation Oncology, Fudan University Huadong Hospital, Shanghai 200040, China)

Correspondence to: ZHENG Xiangpeng E-mail: zhengxp@fudan.edu.cn

[Abstract] Radiotherapy-induced late effects (RILE) or delayed reactions have significant impacts on patients' long-term quality of life. However, current understanding of their developmental mechanisms remains limited, with a lack of effective risk prediction models and preventive interventions. Radiobiological studies and radiation-induced senescence models have revealed that radiotherapy can alter the epigenetic characteristics in late-responding tissue cells, leading to derepression of retrotransposable elements (particularly endogenous retroviral elements), subsequent activation of cytoplasmic nucleic acid sensor systems (cGAS-STING, MDA5/RIG-I-MAVS) and type I interferon-mediated immune-inflammatory responses. This review summarized relevant research findings, proposing that the autoimmune-like inflammatory response induced by the 'radiotherapy-epigenetic alteration-retrotransposable element activation' cascade is an underinvestigated mechanistic basis in the development of RILE. Constructing risk prediction models for late effects based on epigenetic signatures, cell type, and radiation dose, along with developing strategies to epigenetically suppress retrotransposable element expression, holds promise for preventing or mitigating RILE.

[Key words] Radiotherapy; Late effect; Late-responding tissues; Retrotransposable elements; Autoimmune inflammation

作为恶性肿瘤的重要治疗方式, 放疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 也不可避免地对照射野内的正常组织造成直接的损伤, 从而导致正常组织的放射反应。根据发生放射反应的时间, 通常将放射

反应分为早期急性反应和晚期延迟反应^[1]。在放射生物学上, 根据发生放射反应的敏感性, 又将正常组织区分为早反应组织和晚反应组织。前者主要包括皮肤组织、黏膜上皮、造血系统等,

基金项目: 上海市抗癌协会“雏鹰”计划(SACA-CY24A03)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 温雅雯, 孙利, 郑向鹏. 逆转座元件异常活化在放疗晚反应中的研究进展与展望[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(8): 808-814.

Funding: Shanghai Anti-Cancer Association "Eagle Plan" (SACA-CY24A03).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WEN Y W, SUN L, ZHENG X P. Derepression of retrotransposable elements in the development of radiation-induced late effects: advancements and perspective [J]. Chin Oncol, 2025, 35(8): 808-814.

其更新速度快，在接受辐射后的数日或数周内出现损伤，因此这些组织是早期反应的主要靶组织；而晚反应组织是晚反应的主要靶组织，其特点是更新速度很慢，损伤多出现于数月乃至数年之后，一旦发生，则呈现出不可逆和进行性发展的趋势，这类组织主要有肌肉、脂肪、血管、神经组织和心脏、肝脏、肾脏等实质性脏器。

对于早期反应的发生，已经有较为明确的机制阐述，主要围绕细胞急性坏死以及相关因子释放所导致的急性局部炎症反应展开研究。而且早期反应通过抗炎和抑制炎症反应的干预措施能够得到控制和缓解。然而，目前对于晚期反应尚缺乏共识性的机制认识。已有的观点包括晚期反应是早期反应迁延不愈的直接结果、靶细胞假说、干细胞受损假说、组织血管受损缺失假说等^[2]。特别是考虑到并非所有的晚反应都是继发于早反应，相当部分晚反应病例并未发生临床可检测到的早反应，即存在所谓的沉默期或潜伏期，提示晚反应可能并不完全来自射线对细胞的直接杀伤效应，而是潜在形成的损伤或改变在一段时间后的显现，因而需要考虑更为深层的机制。细胞衰老和表观遗传学改变所导致的基因组内逆转座元件的活化在多种慢性炎症特别是自身免疫性疾病和退行性病变中发挥着重要的作用，此机制是否也是放疗晚反应发生的机制之一目前尚缺乏系统研究。本文总结放疗诱导逆转座元件异常活化的相关研究进展，包括逆转座元件活化的表观遗传学机制和生物学效应，并讨论了其在理解和指导放疗晚反应防控方面的意义。

1 逆转座元件是基因组内的重要组成部分

转座元件 (transposable elements, TE) 是存在于人类基因组的特殊重复序列，约占基因组45%。根据转座方式不同，TE可分为I型RNA逆转座元件 (retrotransposable elements, RE) 和II型DNA转座元件。RE可再分为非长末端重复RE (non-long terminal repeat RE, non-LTR-RE) 和LTR-RE。non-LTR-RE主要包括长散布核元件 (long interspersed nuclear elements, LINE) 和短散布核元件 (short interspersed nuclear elements, SINE)。LINE (以LINE1为主) 是目前已知的唯一仍保留有细胞自主逆转座功能的逆转座元件，能够编码逆转座需要的蛋白质 (RNA结合蛋白ORF1p和核酸内切酶/反转录酶ORF2p)；SINE无蛋白编码功能，绝大部分SINE为Alu，其表达仅见于灵长类动物，SINE可以借助LINE实现转座功能^[3]。与non-LTR-RE不同，LTR-

RE是外源性反转录病毒驯化后的DNA序列，因此也被称为内源性反转录病毒序列 (endogenous retrovirus, ERV)。完整的ERV序列内含有gag、pro、pol和env基因，分别编码特定的病毒样蛋白组分^[4]。随着人类的进化，LTR序列内形成大量突变 (插入、缺失等)，导致其失去自主转座和完整编码蛋白的功能，但在某些近期整合至基因组的ERV (如HERV-K) 内仍包含转录所必需的基序组分，因此具有潜在的转录和翻译能力，能够形成转录本和组装类反转录病毒颗粒 (retrovirus-like particles, RVLVP)，分别通过细胞内信号转导通路和细胞外分泌的方式诱发相应的生物学效应^[5]。

2 逆转座元件转录抑制机制及研究进展

生理状态下，逆转座元件的活性受到严格的表观遗传学调控。在成熟组织细胞内，其主要处于转录抑制的沉默状态，对于维持基因组的稳定和细胞稳态非常重要。其抑制机制存在多种形式，涉及到转录水平和转录后水平，包括DNA甲基化、组蛋白修饰、抑制性表观调控因子、piRNA-PIWI介导的抑制机制、NEXT复合物介导的核内转录后调控、RNA甲基化、细胞质内核酸降解等，这些形式可能单独或协同发挥作用^[6]。

3 逆转座序列去抑制诱发的生物学效应研究进展

RNA型逆转座元件的去抑制与转录被认为是衰老和炎症发展过程中的重要因素^[7]。逆转座序列可转录形成ssRNA、dsRNA和反转录形成cDNA片段，成为细胞质内异常的核酸成分，进而通过细胞质内RNA信号转导通路和DNA信号转导通路触发I型干扰素介导的固有免疫反应或NF- κ B信号转导通路介导的炎症信号或ZBP1介导的泛凋亡信号转导通路，从而在组织内引发慢性持续性炎症反应^[8-9]。此外，某些恢复转录活性的ERV可以翻译出具有免疫原性病毒蛋白，诱导B淋巴细胞、T淋巴细胞参与的适应性免疫应答^[10-11]。

3.1 诱导衰老

Liu等^[12]在额叶衰老神经元的研究中观察到DNA甲基化水平和H3K9me3水平的降低，约20%的重复元件转录上调，其中ERV上调比例最高。该研究还发现，老化神经元的核膜完整性受损，核膜下的异染色质减少，核层结构蛋白LaminB1、LaminB2缺乏可能也间接加剧了ERV元件去抑制和细胞质内cGAS信号激活，促进了

神经元炎症反应和细胞衰老。在不同的衰老细胞中发现, 随着细胞衰老和伴随的基因表观异常改变(转录抑制性组蛋白H3K9me3减少和转录活性组蛋白H3K36me3增加), 基因组内的某些逆转座元件(内源性反转录病毒HERVK)发生活化, 转录成细胞质内dsRNA和(或)dsDNA, 进而诱导机体发生免疫性慢性炎症, 而且由HERV翻译形成的类病毒颗粒能够在机体内传递衰老表型。

3.2 诱导慢性炎症

Min等^[13]在系统性红斑狼疮皮肤病变的研究中发现, 紫外线诱导角质形成细胞中HERV dsRNA的转录以及RIG-I/MDA5/IRF7干扰素信号转导通路的异常活化, 提示HERV异常表达可能是此类病变的潜在发病机制。也有研究^[14-15]显示, 在炎症性肠病的发生过程中, 患者的肠干细胞区域SETDB1表达显著降低, 导致ERV RNA转录激活和细胞质内异常蓄积, 进而通过ZBP1-RIP3-MLKL轴引发干细胞坏死和持续的炎症损伤。对慢性骨关节炎的研究^[16]显示, H3K9me3缺失和ERV异常活化是膝关节老化的重要标志之一。在酒精性肝病的研究^[17]中发现, 酒精诱导小肠上皮细胞内ERV异常转录, 激活ZBP1介导的坏死性凋亡途径, 破坏肠上皮和上皮屏障, 进而导致肠道菌群的异常定植, 加剧肝内病变。

3.3 诱导纤维化

多项研究^[18-19]显示, 在纤维化过程中存在逆转座元件的异常活化。在烧伤患者的瘢痕区内可以观测到显著的Alu元件低甲基化, 被认为是增生性瘢痕发生的重要原因^[18]。同样, 在酒精性肝硬化患者肝组织中也检测到LINE-1基因甲基化水平降低^[19]。在慢性肾功能不全患者的肾小管细胞中检测到HERVK表达上调, 通过RIG-I和STING信号转导通路促进肾脏炎症与纤维化的发展^[20]。吡非尼酮是临床上常用的抗纤维化药物之一, 研究^[21]显示, 吡非尼酮能够抑制JMJD2B去甲基化酶的活性, 恢复肝细胞内某些炎症相关基因(*Fasn*、*Srebp1*、*Pparg*)启动子区组蛋白的甲基化(H3K9me2和H3K9me3), 降低其转录水平, 从而阻滞纤维化的发展进程。此项研究表明, 吡非尼酮可以通过调节表观遗传进而发挥抗纤维化的作用, 这一机制是否在其他器官或组织的纤维化过程中同样适用值得研究。

4 放疗促进逆转座元件活化机制的研究进展

传统放射生物学认为, 放疗导致DNA链结构受损, 进而可能影响基因编码蛋白产物。然而从

概率的角度看, 放疗作用于DNA序列的非编码区域的概率远大于编码区, 而且近乎一半的概率会影响转座元件序列, 特别是I型逆转座序列。有研究^[22]证实, 在放射性核素镭224照射后的小鼠中能够检测出C型反转录病毒样颗粒。随着核酸测序技术的发展, 对转座元件及表观修饰的分析方法越来越成熟, 显著地促进了对放疗或辐射影响转座元件表达的理解, 越来越多的研究^[23-26]显示, 放疗能够通过影响表观遗传学修饰进而影响细胞基因组稳定性、生物信号转导和效应, 其中转座元件异常表达可能是重要但被忽视的中间环节。

4.1 放疗通过影响表观遗传直接解除逆转座元件的转录抑制

国际辐射防护委员会在2007年的报告中明确将辐射引起的基因组不稳定和旁观者效应归为辐射诱导的表观遗传响应性效应^[23], 凸显了表观遗传学改变在辐射相关效应中的重要性。表观遗传学改变的重要特点包括可逆性和可遗传性^[24]。前者表明可以通过采取干预措施逆转表观遗传及其有害生物效应, 后者则显示在诱导表观遗传发生改变的刺激去除后, 改变了的表观遗传可以在子代细胞内传递, 即所谓的表观遗传记忆^[25]。针对表观遗传记忆的研究为放疗晚期反应的发生提供了合理的机制解释。对于接受术后放疗的乳腺癌患者多年后的皮肤成纤维细胞组学分析显示了放疗导致的表观改变与记忆和由此导致的延迟性生物学效应^[26]; 我们基于该研究临床样本测序数据进行了转座元件分析, 既往放疗显著提高了逆转座元件(SINE、Alu、ERVK等)的表达。

4.1.1 放疗影响DNA甲基化水平

放疗可以降低或提高DNA的甲基化水平, 受放疗剂量和组织细胞类型的影响, 对甲基化的分析具有作为预测放疗效应标志物的潜力, 如心血管毒性^[27]。DNMT是重要的DNA甲基化酶, 在不同组织或器官内DNMT的表达存在差异, 特别是在肝脏、肾脏、肌肉、脂肪和软组织内DNMT的表达非常低, 在某种程度上将影响这些组织细胞的重新甲基化, 导致在接受放疗后的去甲基化水平长时维持。针对放射敏感(TK6)和抵抗细胞系(WTK1)进行的研究^[28]显示, 单次2 Gy照射能够显著降低WTK1内DNMT基因的甲基化水平且维持时间更长, 转录分析显示, WTK1内DNMT1表达显著受抑。DNMT抑制或敲除能够上调LINE-1表达, 但其对SINEs的表达影响较

小,后者更易受组蛋白甲基化修饰的调控,可能与SINEs基因甲基化位点相对有限有关^[29]。一项基于肺癌细胞系的研究^[30]显示,单独或联合应用DNMT抑制剂(5-AZA)和HDAC抑制剂(SB939)能够诱导未注释/隐性转录起始位点(TINAT),基因映射显示,超过80%的TINAT与转座元件序列重叠,尤以LTR富集最为显著。提示在转座元件中LTR(特别是LTR12/HERV-9)似乎对表观遗传药物更为敏感^[31]。

有研究^[32-33]表明,在照射后大鼠的心脏及皮肤纤维化模型中可以检测到DNA甲基化水平的变化。在单次大剂量(45 Gy)照射的大鼠皮肤纤维化模型中,差异甲基化区域主要集中在基因间区域、内含子、启动子及上游区域中。单次常规剂量(2 Gy)照射肺成纤维细胞,可以观察到DNA去甲基化表观遗传标记5hmc峰在启动子与CpG岛处差异富集,且标记峰随时间推移持续增加^[34]。有研究^[35]将保乳术后放疗患者纤维化皮肤中差异表达的DNA甲基转移酶DNMT1作为乳腺癌放疗后皮肤纤维化的预测因素。

4.1.2 放疗影响组蛋白修饰

放疗同样可以影响组蛋白的表观遗传修饰,其中以甲基化/去甲基化(如H3K4Me、H3K9Me3、H3K27Me3)和乙酰化(如H4K16ac)改变尤为显著。组蛋白的甲基化涉及到多种酶和伴侣分子,包括重要的H3K4Me3去甲基化酶KDM5B和H3K9甲基化酶SETDB1。与DNMT相似,KDM5B和SETDB1在主要的晚反应组织内呈低表达水平。EZH2介导的H3K27Me3是维持染色体异染色质状态和转座元件抑制的重要组蛋白修饰^[36]。研究^[37]显示,放疗能够促进EZH2蛋白酶体依赖性降解,进而降低H3K27的甲基化水平。放射性损伤导致的DNA链断裂损伤过程涉及构成核小体组蛋白的系列表观遗传学修饰改变,导致特定DNA区域的可接近性或转录性增高。

有研究^[38-39]显示,组蛋白甲基化与DNA甲基化之间存在正向互作、相互促进和加强的关系,共同维持某些特定基因的沉默或开放状态。放疗诱导的DNA去甲基化可以促进组蛋白的去甲基化(和乙酰化),促进染色质的开放性,诱导原本沉默的基因出现表达^[40]。

4.2 放疗通过促进细胞衰老间接促进逆转座元件表达

4.2.1 放疗诱导细胞衰老与放疗晚反应

辐射或放疗是诱导衰老模型的常用手段,可

能的机制包括DNA损伤应答信号转导通路、线粒体功能失常、基因(如肿瘤基因或内源性反转录基因)活化等。亚致死性放射损伤(sublethal damage)可诱导细胞进入早衰状态,在晚反应组织细胞内更为常见,因此临床放疗照射野内的晚反应组织的细胞更倾向于表现出衰老表型。尽管电离辐射在细胞内所形成的自由基寿命非常短暂,但他们所诱发的衰老表型及其继发生物学效应则是持续甚至漫长的过程,从而构成了放射晚反应发生的基础条件。

细胞衰老(cellular senescence)可视为一个细胞响应压力的程序性过程,以持续性细胞周期阻滞和凋亡抵抗为重要特征^[41]。急性细胞衰老在组织修复和生理塑型(如胚胎发育)过程中至关重要,具有高度的协调性和程序性,通过清除衰老细胞恢复组织的形态或正常功能;而慢性细胞衰老则不同,衰老细胞清除不足致使组织内衰老细胞积聚,进而造成在组织内持续存在的自由基和炎症反应环境,导致组织损伤修复受限、功能缺失和老化,这也是许多组织和器官放射晚期反应的重要组织学特征,因此细胞衰老在放疗晚反应发生中的作用不容忽视。衰老细胞存在显著的周期阻滞(p16^{INK4A}、p21^{WAF1/CIP1}上调,CDK4/6-cyclin D、CDK2-cyclin E受抑),但其代谢仍活跃,表现为衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)合成增加和典型的衰老分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),SASP具有促炎、促凋亡和促纤维化的作用,是与衰老相关慢性炎症或损伤的主要原因^[42]。少量(2%~3%)衰老细胞即可在组织内引起显著的组织衰老相关性病变。研究^[43]显示,接受常规分割放疗或SBRT后组织内的衰老细胞含量差异很大,分别为20%~30%和低于5%,因此常规放疗相较于SBRT对正常组织的损伤更大,肿瘤复发率更高。

在特发性肺纤维化的研究中发现,肺内衰老的成纤维细胞诱导肺泡上皮细胞的G₂/M周期阻滞,阻碍了受损肺组织的再上皮化^[44],提示应当关注组织内衰老细胞与非衰老细胞之间的交互作用。研究^[45-46]显示,选择性地清除衰老细胞,抑制或者降解与衰老相关蛋白相互作用的关键分子,能够逆转电离辐射诱导的肺纤维化。

4.2.2 衰老细胞内逆转座元件表达上调

在衰老细胞的细胞质中的核酸水平显著增加,这与细胞质内核酸降解下降和核酸生成增多有关。研究显示,在衰老细胞内核酸外切酶

TREX1表达下降, TREX1具有降解细胞质内DNA的作用, TREX1水平降低导致细胞质内核酸蓄积^[47]。异常转录也是衰老细胞的特点之一。组蛋白去乙酰化酶SIRT6能够协调KAP1和HP1 α 的作用, 进而维持异染色质状态和抑制异常转录; 但在衰老细胞内, SIRT6表达降低, 致使原本受抑制的转录位点发生活化和转录, 特别是分化成熟细胞的基因组内通常受抑制的逆转座元件, 导致细胞内出现异常核酸成分^[48]。有研究^[49-50]显示, 衰老细胞内逆转座元件转录表达活化, 后者又促进衰老表型, 从而构成了“衰老-逆转座元件活化-衰老”的正向反馈模式。由此可见, 研究衰老特别是放疗致早衰与逆转座元件活化间的关系有助于扩展对于放疗晚期反应机制的理解, 但最新的相关研究仍较少。

5 放疗晚反应的自身免疫炎症特点及展望

有研究^[51]显示, 放疗或辐射暴露可以诱发自身免疫性疾病, 如自身免疫性甲状腺炎、胰腺炎、胃炎, 认为其发生与多种因素有关, 包括放疗诱导的自身免疫耐受打破, DNA损伤应答失调, 长期特定细胞因子暴露(特别是IL-1 β 和IFN- γ)导致的细胞死亡等。在很多自身免疫性疾病中, 可以检测到逆转座元件的异常活化和后续信号转导通路激活^[52], 而抑制信号转导通路中的某些关键因子(如cGAS或STING)能够减轻部分自身免疫性疾病引起的炎症的严重程度和血清中的自身抗体水平; 细胞衰老-持续性DNA损伤-DNA损伤应答异常-免疫持续活化构成的反馈环路被认为是多种自身免疫性疾病的主要机制之一^[53]。从上述角度看, 放射晚期反应与自身免疫性疾病机制上存在共性, 而且在临床与病理学过程上, 二者之间也存在着高度的吻合, 有明显的潜伏期(损伤积累期), 可引起不可逆的损伤, 进行性发展, 组织变性萎缩, 组织器官功能受损等。

基于此, 我们对放疗诱导的晚反应或延迟反应提出一种新的机制假说, 即放疗诱导的逆转座元件活化介导的慢性自身免疫炎症样反应(autoimmune inflammation-like reaction)可能主导或参与了晚期放疗反应的发生发展过程: 间质内细胞(平滑肌细胞、脂肪细胞、内皮细胞和神经细胞等)作为靶细胞, 放疗作为诱发因素, 诱导了靶细胞发生衰老和基因组表观遗传学改变, 进而导致原本沉默的逆转座元件序列去抑制后异常激活和持续性表达, 并触发了细胞质内的核酸感受器(cGAS-STING或RIG-1/MDA5或ZBP-1

等)和下游信号转导通路, 导致免疫性炎症反应, 其结果是间质内慢性持续性自身免疫性损伤基础上的慢性进展性炎症和继发的上皮屏障被覆修复失败(图1)。其间仍有许多尚待理清的问题, 包括组织特异性和靶细胞特异性的逆转座元件活化, 鉴定和分析放疗诱导LINE/SINE/HERV的表达模式(HERV种类、时间与放疗剂量的关系)。未来, 通过结合放疗后单细胞逆转座元件表达数据和表观遗传学的改变, 建立晚反应的发生风险模型, 针对高风险组探索通过靶向表观遗传抑制内源性逆转座元件的表达, 将有助于预防或减轻放疗晚反应。

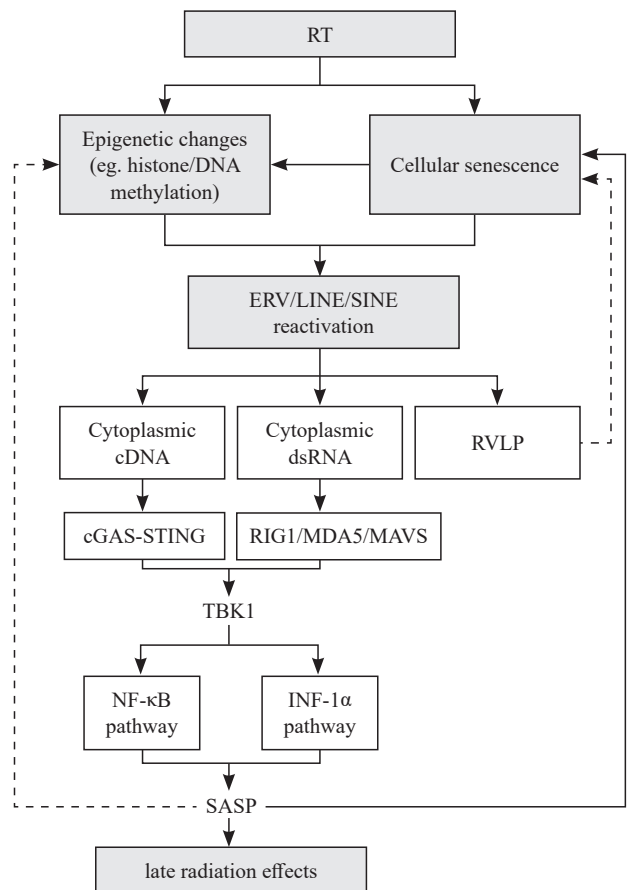


图1 逆转座元件活化导致类自身免疫性放疗晚期反应的机制简图

Fig. 1 The simplified conceptual diagram of radiation-induced reactivation of retrotransposable elements contributing to autoimmune inflammation-like late effects of radiotherapy

Multiple downstream pathways may be involved including interferon and senescence-related signaling cascades as listed herein. RT: Radiotherapy; RVLP: Retrovirus-like particles; SASP: Senescence-associated secretory phenotype.

第一作者:

温雅雯 (ORCID: 0009-0009-3532-6098), 硕士研究生在读。

通信作者:

郑向鹏 (ORCID: 0000-0001-9953-2143), 博士,

主任医师, 复旦大学附属华东医院肿瘤放疗科主任,

E-mail: zhengxp@fudan.edu.cn.

作者贡献声明:

温雅雯、孙利: 调研整理文献, 论文写作; 郑向鹏: 论文选题, 提出写作思路并对论文写作进行指导和审校。

[参 考 文 献]

- [1] ICRP A O B O, STEWART F A, AKLEYEV A V, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context [J] . *Ann ICRP*, 2012, 41(1/2): 1–322.
- [2] BENTZEN S M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology [J] . *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 702–713.
- [3] CARDELLI M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging [J] . *Mech Ageing Dev*, 2018, 174: 30–46.
- [4] JOHNSON W E. Endogenous retroviruses in the genomics era [J] . *Annu Rev Virol*, 2015, 2(1): 135–159.
- [5] DOPKINS N, NIXON D F. Activation of human endogenous retroviruses and its physiological consequences [J] . *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(3): 212–222.
- [6] DOPKINS N, O'MARA M M, LAWRENCE E, et al. A field guide to endogenous retrovirus regulatory networks [J] . *Mol Cell*, 2022, 82(20): 3763–3768.
- [7] MERENCIANO M, LARUE A, GARAMBOIS C, et al. Exploring the relationship of transposable elements and ageing: causes and consequences [J] . *Genome Biol Evol*, 2025, 17(6): evaf088.
- [8] ZHAO X R, ZONG J B, LIU Y X, et al. Endogenous retroviruses unveiled: a comprehensive review of inflammatory signaling/senescence-related pathways and therapeutic strategies [J] . *Ageing Dis*, 2024, 16(2): 738–756.
- [9] WANG F, LI K Y, WANG W S, et al. Sensing of endogenous retroviruses-derived RNA by ZBP1 triggers PANoptosis in DNA damage and contributes to toxic side effects of chemotherapy [J] . *Cell Death Dis*, 2024, 15(10): 779.
- [10] SCHMIDLEITHNER L, STÜVE P, FEUERER M. Transposable elements as instructors of the immune system [J] . *Nat Rev Immunol*, 2025.
- [11] KASSIOTIS G. The immunological conundrum of endogenous retroelements [J] . *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 99–125.
- [12] LIU X Q, LIU Z P, WU Z M, et al. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence [J] . *Cell*, 2023, 186(2): 287–304.e26.
- [13] MIN X L, ZHENG M L, YU Y Q, et al. Ultraviolet light induces HERV expression to activate RIG-I signalling pathway in keratinocytes [J] . *Exp Dermatol*, 2022, 31(8): 1165–1176.
- [14] WANG R C, LI H D, WU J F, et al. Gut stem cell necroptosis by genome instability triggers bowel inflammation [J] . *Nature*, 2020, 580(7803): 386–390.
- [15] MISHRA S, DEY A A, KESAVARDHANA S. Z-nucleic acid sensing and activation of ZBP1 in cellular physiology and disease pathogenesis [J] . *Immunol Rev*, 2025, 329(1): e13437.
- [16] LIU Y, MOLCHANOV V, ZHAO Y G, et al. H3K9me3 loss and ERVs activation as hallmarks for osteoarthritis progression and knee joint aging [J] . *Osteoarthritis Cartilage*, 2025, 33(1): 128–133.
- [17] CABRÉ N, FONDEVILA M F, WEI W C, et al. Activation of intestinal endogenous retroviruses by alcohol exacerbates liver disease [J] . *J Clin Invest*, 2025, 135(13): e188541.
- [18] MEEVASSANA J, SERIRODOM S, PRABSATTRU P, et al. Alu repetitive sequence CpG methylation changes in burn scars [J] . *Burns*, 2022, 48(6): 1417–1424.
- [19] SHANKARAPPA B, MAHADEVAN J, MURTHY P, et al. Hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and aldehyde dehydrogenase in patients of alcohol use disorder with cirrhosis [J] . *DNA Cell Biol*, 2023, 42(7): 364–371.
- [20] DHILLON P, MULHOLLAND K A, HU H L, et al. Increased levels of endogenous retroviruses trigger fibroinflammation and play a role in kidney disease development [J] . *Nat Commun*, 2023, 14(1): 559.
- [21] RODRIGUEZ-SANABRIA J S, ROSAS-CAMPOS R, VÁZQUEZ-ESQUEDA Á, et al. H3K9me3 demethylation by JMJD2B is regulated by pirfenidone resulting in improved NASH [J] . *Sci Rep*, 2024, 14(1): 24714.
- [22] SCHMIDT J, ERFLE V, MÜLLER W A. Activation of endogenous C-type retroviral genomes by internal alpha-irradiation of mice with 224Radium [J] . *Radiat Environ Biophys*, 1985, 24(1): 17–25.
- [23] The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. ICRP publication 103 [J] . *Ann ICRP*, 2007, 37(2/3/4): 1–332.
- [24] LEE H G, RONE J M, LI Z R, et al. Disease-associated astrocyte epigenetic memory promotes CNS pathology [J] . *bioRxiv*, 2024: 2024.01.04.574196.
- [25] BARNES B M, SHYNE A, GUNN D A, et al. Epigenetics and ultraviolet radiation: implications for skin ageing and carcinogenesis [J] . *Skin Health Dis*, 2024, 4(6): e410.
- [26] BIAN X W, PIIPPONEN M, LIU Z, et al. Epigenetic memory of radiotherapy in dermal fibroblasts impairs wound repair capacity in cancer survivors [J] . *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9286.
- [27] PARK J, LEE H J, HAN Y K, et al. Identification of DNA methylation biomarkers for evaluating cardiovascular disease risk from epigenome profiles altered by low-dose ionizing radiation [J] . *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 19.
- [28] AHMAD CHAUDHRY M, OMARUDDIN R A. Differential DNA methylation alterations in radiation-sensitive and-resistant cells [J] . *DNA Cell Biol*, 2012, 31(6): 908–916.
- [29] VARSHNEY D, VAVROVA-ANDERSON J, OLER A J, et al. SINE transcription by RNA polymerase III is suppressed by histone methylation but not by DNA methylation [J] . *Nat Commun*, 2015, 6: 6569.
- [30] BROCKS D, SCHMIDT C R, DASKALAKIS M, et al. DNMT and HDAC inhibitors induce cryptic transcription start sites encoded in long terminal repeats [J] . *Nat Genet*, 2017, 49(7): 1052–1060.
- [31] MAGER D L, LORINCZ M C. Epigenetic modifier drugs trigger widespread transcription of endogenous retroviruses [J] . *Nat Genet*, 2017, 49(7): 974–975.
- [32] YAO Y, CHEN L F, LI J, et al. Altered DNA methylation and gene expression profiles in radiation-induced heart fibrosis of sprague-dawley rats [J] . *Radiat Res*, 2022, 198(2): 154–161.
- [33] QIU Y Y, GAO Y Y, YU D J, et al. Genome-wide analysis reveals zinc transporter ZIP9 regulated by DNA methylation promotes radiation-induced skin fibrosis via the TGF-β signaling pathway [J] . *J Invest Dermatol*, 2020, 140(1): 94–102.e7.
- [34] BECKER B V, KAATSCH L, OBERMAIR R, et al. X-ray irradiation induces subtle changes in the genome-wide

- distribution of DNA hydroxymethylation with opposing trends in genic and intergenic regions [J] . *Epigenetics*, 2019, 14(1): 81–93.
- [35] TERRAZZINO S, DEANTONIO L, CARGNIN S, et al. DNA methyltransferase gene polymorphisms for prediction of radiation-induced skin fibrosis after treatment of breast cancer: a multifactorial genetic approach [J] . *Cancer Res Treat*, 2017, 49(2): 464–472.
- [36] ISHAK C A, MARSHALL A E, PASSOS D T, et al. An RB–EZH2 complex mediates silencing of repetitive DNA sequences [J] . *Mol Cell*, 2016, 64(6): 1074–1087.
- [37] ZHANG Y Y, YU C, AGBORBESONG E, et al. Downregulation of EZH2 promotes renal epithelial cellular senescence and kidney aging [J] . *FASEB J*, 2025, 39(9): e70605.
- [38] SHAO Z Y, LU J W, KHUDDAVERDYAN N, et al. Multi-layered heterochromatin interaction as a switch for DIM2-mediated DNA methylation [J] . *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6815.
- [39] GEHRS S, GU Z G, HEY J, et al. DNMT3A-dependent DNA methylation shapes the endothelial enhancer landscape [J] . *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(10): gkaf435.
- [40] CAMERON E E, BACHMAN K E, MYÖHÄNEN S, et al. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer [J] . *Nat Genet*, 1999, 21(1): 103–107.
- [41] HUANG W J, HICKSON L J, EIRIN A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J] . *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611–627.
- [42] SURYADEVARA V, HUDGINS A D, RAJESH A, et al. SenNet recommendations for detecting senescent cells in different tissues [J] . *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(12): 1001–1023.
- [43] KIM J H, BROWN S L, GORDON M N. Radiation-induced senescence: therapeutic opportunities [J] . *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 10.
- [44] BLOKLAND K E C, WATERS D W, SCHULIGA M, et al. Senescence of IPF lung fibroblasts disrupt alveolar epithelial cell proliferation and promote migration in wound healing [J] . *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 389.
- [45] RYAN P, LEE J. *In vitro* senescence and senolytic functional assays [J] . *Biomater Sci*, 2025, 13(13): 3509–3531.
- [46] ZHU J J, AO X K, LIU Y H, et al. TNKS1BP1 mediates AEC II senescence and radiation induced lung injury through suppressing EE2 degradation [J] . *Respir Res*, 2024, 25(1): 299.
- [47] DE CECCO M, ITO T, PETRASHEN A P, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation [J] . *Nature*, 2019, 566(7742): 73–78.
- [48] VAN METER M, KASHYAP M, REZAZADEH S, et al. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age [J] . *Nat Commun*, 2014, 5: 5011.
- [49] MAO J, ZHANG Q, ZHUANG Y, et al. Reactivation of senescence-associated endogenous retroviruses by ATF3 drives interferon signaling in aging [J] . *Nat Aging*, 2024, 4(12): 1794–1812.
- [50] KREILING J A. Dysregulation of endogenous retroviruses triggers aging and senescence [J] . *Nat Aging*, 2024, 4(12): 1670–1672.
- [51] YAHYAPOUR R, AMINI P, REZAPOUR S, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases [J] . *Mil Med Res*, 2018, 5(1): 9.
- [52] VIRET C, BYNOE M S. Human endogenous retroviruses expression in autoimmunity [J] . *Yale J Biol Med*, 2024, 97(4): 521–528.
- [53] PEZONE A, OLIVIERI F, NAPOLI M V, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both [J] . *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(4): 200–211.

(收稿日期: 2025-03-13 修回日期: 2025-06-11)

(责任编辑: 王琳辉)