

细胞衰老与肿瘤治疗*

袁富文 童坦君**

(北京大学医学部生物化学与分子生物学系, 北京大学衰老研究中心, 北京 100191)

摘要 人口老龄化是全世界都面临的重大挑战, 随着老年人口的增加, 肿瘤等衰老相关疾病发病率随之升高。流行病学调查结果显示, 大约 2/3 的新增肿瘤患者为 65 岁以上的老年人, 并且这一比例在不断攀升。细胞衰老是指在 DNA 损伤或癌基因失调等一系列条件下引起的稳定的细胞周期阻滞, 并伴有形态、生化及表观遗传的改变。大量研究证明细胞衰老对抑制潜在癌细胞增殖具有重要作用。然而, 目前研究认为除了抑制肿瘤发生, 细胞衰老也可能促进肿瘤的演进, 细胞衰老对肿瘤发挥了双刃剑作用。因此, 深入了解细胞衰老与肿瘤之间的联系, 充分利用细胞衰老对肿瘤抑制功能, 规避其对肿瘤的促进作用可为肿瘤的治疗提供更多可能的选择。

关键词 细胞衰老, 肿瘤, 肿瘤治疗

学科分类号 Q2, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0450

细胞衰老是指一种稳定的细胞生长阻滞状态, 并伴有形态、生化及表观遗传的改变。这一现象早在 1956 年由 Haff 和 Swim 首先报道^[1], 但对于细胞衰老是由培养条件引起的, 还是由细胞固有特性引起的, 他们未进行深入研究。到 19 世纪 60 年代, Hayflick 等^[2-3]对其进行了系统探讨, 发现正常体细胞在体外培养一定代数后, 细胞进入了生长阻滞状态, 而肿瘤细胞却无此现象, 这一现象与培养状态无关。进一步研究证明, 该现象是由于端粒在复制过程中不断缩短, 达到某一极限, 即“复制性衰老”引起的。随着相关研究的不断展开, 人们认为除了复制造成端粒缩短之外, 细胞衰老还可在多种因素作用下发生, 原癌基因的激活、抑癌基因的失活均可诱发细胞衰老^[4-6]。

人口老龄化是中国乃至全球面临的严峻挑战。随着人口老龄化加剧, 肿瘤等衰老相关疾病的危害也不断增强^[7], 老年人肿瘤发生率的增加一方面给老年人的健康生活带来了极大的影响, 同时也增加了中国的医疗负担。因此, 积极寻找有效的肿瘤治疗方法迫在眉睫。而基于衰老这一背景, 深入了解衰老与肿瘤的关系, 利用细胞衰老对肿瘤的抑制作用, 可为肿瘤的治疗提供新途径。

衰老与肿瘤的发生有许多共同基础, 如 DNA

损伤、基因突变等^[8-9]。此外, 肿瘤组织恶变前常可检测到衰老细胞的存在^[10]。长期以来, 许多科学家认为衰老对肿瘤具有抑制作用, 据此提出了促进肿瘤衰老来治疗肿瘤的理念^[11-13]。然而, 最近研究发现, 在一定遗传背景下, 衰老也可能对肿瘤产生促进作用^[14-15]。本文就细胞衰老的发生、细胞衰老与肿瘤的关系以及目前基于衰老的肿瘤治疗进展做一简介。

1 细胞衰老的发生

除胚胎干细胞以外, 大多数分裂细胞, 包括一些肿瘤细胞, 在衰老相关的刺激条件下均可发生细胞衰老^[15]。根据衰老发生过程中是否发生 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR), 可将衰老分为 DDR 相关衰老和非 DDR 相关衰老。在 DDR 相关衰老中, 复制性细胞衰老及原癌基因诱导的衰老(oncogene-induced senescence, OIS)是其主要组成

* 国家重点基础研究发展计划(2013CB530801)和国家自然科学基金(81772949)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-82802931, E-mail: ttj@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2017-12-08, 接受日期: 2018-02-02

部分. 因此, 可将衰老进一步分为复制性衰老、OIS 以及非 DDR 相关衰老.

1.1 复制性衰老

正常细胞在分裂过程中, 染色体端粒部分会随着复制次数的增加而不断丢失. 端粒酶可将端粒 DNA 加至真核细胞染色体末端, 从而保持染色体完整性和稳定性. 因此, 若细胞具有端粒酶活性则可通过端粒酶的作用抑制染色体末端的缩短, 然而大多数细胞并无端粒酶活性. 通常情况下, 在无端粒酶活性的细胞中, 细胞每分裂一次, 染色体末端就有约 40~100 bp DNA 丢失^[6], 当缩短到一定程度时, 就会启动细胞内 DNA 损伤反应(DNA damage respond, DDR), 激活细胞衰老过程. 然而随着研究的进一步展开, 衰老的概念不再局限于细胞的复制性衰老^[7]. 在非端粒位点的 DNA 损伤, 如 DNA 双链断裂等亦可引起导致细胞衰老的 DDR 信号, 从而产生衰老相关表型^[4], 而这种衰老相关的表型反过来可影响细胞的衰老进程^[18-19].

1.2 癌基因诱导细胞衰老

在激活 DDR 的细胞衰老中, 原癌基因诱导的细胞衰老(OIS)引起了人们极大的兴趣, 因为它可能在衰老对肿瘤的抑制中具有重要作用. 原癌基因的激活引起细胞快速增殖及 DNA 的活跃复制, 一方面可激活 S 期特异性 DDR, 导致衰老相关 DNA 损伤点 (senescence-associated DNA damage foci, SDF) 形成, 并伴有衰老相关 β 半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -Gal) 活性显现及分泌增加, 衰老相关基因表达也广泛增强, 进而引起细胞衰老^[20]. 另一方面, 原癌基因激活引起的快速复制和连续多次复制, 耗竭有限的 DNA 复制因子或者形成 DNA 单链区, 引起 DNA 损伤, 激活共济失调毛细血管扩张症和 Rad3 相关 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR) 依赖周期检验点, 从而引发细胞衰老^[8].

1.3 非 DDR 相关细胞衰老

在一些衰老细胞中, 并不一定能检测到 DDR 信号. 抑癌基因 PTEN 的失活可产生类似于原癌基因诱导的细胞衰老, 即 PTEN 缺损诱导的细胞衰老 (PTEN loss-induced cellular senescence, PICS)^[6], 但在 PICS 衰老细胞中, 并不能检测到 DDR, 也无明显 OIS 中的染色体快速复制现象, 抑癌基因 p53 在此类细胞衰老中发挥着重要作用. 此外, 体外培养细胞在应激条件下如低温刺激、无血清或低血清条件培养以及氧化应激时, 在端粒及其他 DNA 无

损伤条件下亦可发生细胞衰老^[21]. 一些周期蛋白激酶抑制因子 (cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs) 的异常表达也能够促进细胞衰老的周期阻滞, 并表现出细胞衰老相关表型, 而此过程中并未观察到 DDR 的出现. 研究还发现在共培养条件下, 衰老细胞可能通过细胞间缝隙连接产生旁观者效应, 引起周围具有分裂能力的年轻细胞发生衰老^[21].

2 衰老与肿瘤的关系

2.1 抑癌基因/癌基因参与细胞衰老

大量的研究证明, 细胞衰老在很大程度上抑制了肿瘤的发生发展. 在细胞衰老过程, 肿瘤抑制基因 RB 和 p53 发挥着关键作用^[23]. 一方面, RB 及其家族成员 p107、p130 的活性通过周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 使其发生磷酸化等蛋白质修饰来调控. 当 RB 在 CDKs 等作用下发生磷酸化时, 失去抑制 E2F1 转录活性的功能, 从而转录激活 DNA 复制及细胞周期进程^[24]. 另一方面, INK4 家族蛋白可以特异地与 CDK4、CDK6 结合, 调控其活性. 在正常增殖细胞中, CDKIs 表达较低, 而在一些原癌基因刺激下, p21、p16 表达可通过 p53 依赖和 p53 非依赖途径迅速增强, 进而调控下游 CDKs 以及 RB 家族蛋白质活性, 引起衰老相关周期阻滞^[25]. 在 p16^{ink4a} 和 p21^{cip1} 基因敲除鼠的研究中, H-ras 基因突变鼠成瘤能力高于对照组, 在鼠胚胎纤维母细胞 (mouse embryo fibroblasts, MEFs) 培养中, p16^{ink4a} 和 p21^{cip1} 基因敲除绕过了细胞衰老的周期阻滞, 促进了肿瘤的发生发展^[26]. 由此可见, 多种癌基因及抑癌基因参与了衰老的发生过程 (图 1).

2.2 衰老与肿瘤的发生相伴

人口统计学资料显示, 随着个体年龄的增加, 许多肿瘤的发病率和恶性程度随之升高. 约有 2/3 的新增肿瘤患者为大于 65 岁的老年人^[7]. 在多发骨髓瘤首诊患者中, 约有 1/3 患者年龄超过 75 岁^[27]. 而在前列腺癌患者中, 老年男性的比例更高^[28]. 那么是否是衰老诱发了肿瘤? 抑或是细胞衰老作为抑制肿瘤的监管机制出现疏漏所致?

对人体组织以及鼠类研究表明: 细胞衰老对肿瘤有抑制作用. 研究发现在某些早期肿瘤组织中可检测到衰老相关标志物, 在痣及结肠腺瘤组织中可检测到衰老相关的 β 半乳糖苷酶的表达以及 DDR 信号, 而当肿瘤逐渐转化为恶性时, 这些生物标志

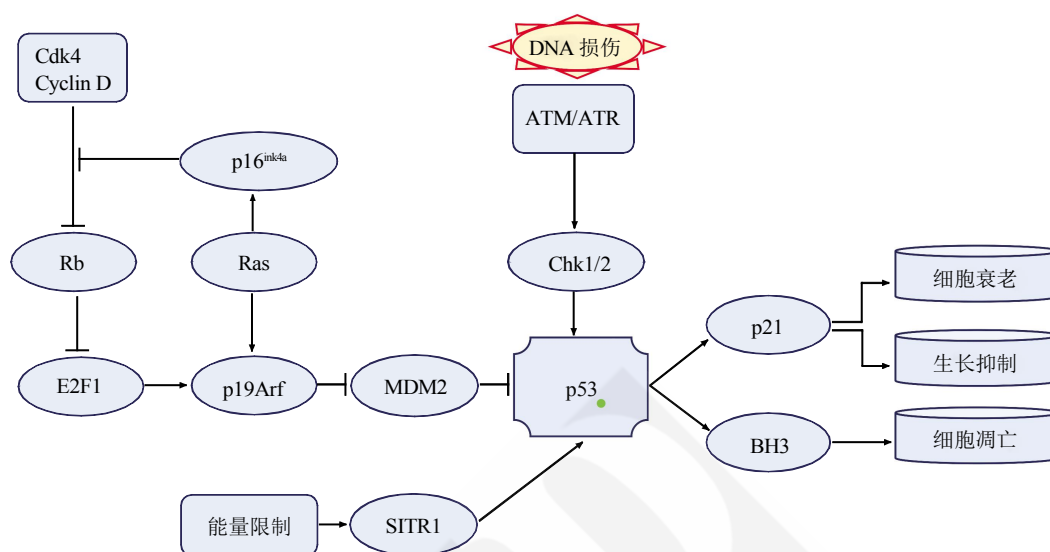


Fig. 1 The role of oncogene on cellular senescence

图 1 癌基因在细胞衰老中的作用

物逐渐消失^[10]。在 PTEN 缺失的小鼠模型中，衰老细胞在病变早期较为丰富，而随着肿瘤进程的发展而逐渐减少^[14]。在原癌基因 K-Ras 激活肺癌和胰腺癌的小鼠模型也得到了证实^[22]。

2.3 衰老相关分泌物对肿瘤的双重影响

衰老细胞与年轻细胞相比，特征之一是衰老细胞能够分泌十分广泛的细胞因子、趋化因子及其他蛋白因子，此种现象被称为衰老相关的分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。SASP 在肿瘤抑制中亦发挥着重要作用，其激活的免疫清除作用可清除恶变前肿瘤细胞，从而抑制肿瘤的恶化^[29-31]。本研究室发现蛋白激酶 D1 (protein kinase D1, PKD1) 可作为 ROS 信号一个新的效应因子，促进癌基因 Ras 诱导的细胞衰老及 SASP。敲除 PKD1 可使人类成纤维细胞绕过 Ras 诱导的细胞衰老，并使细胞在 Ras 表达情况下发生恶性转化，在裸鼠体内形成肿瘤^[32]。我们研究室还发现，hnRNP A1 可在转录后提高 SIRT1 表达水平，降低 NF- κ B 乙酰化水平及其转录活性，进而抑制其下游 SASP 关键因子 IL-6/IL-8 的表达与分泌，缓解癌基因 Ras 诱导的细胞衰老。另外，hnRNP A1 过量表达能够以 SIRT1 依赖的方式促进正常成纤维细胞恶性转化以及肿瘤的生长与发展^[33]。有不少学者认为 SASP 具有明显的双重作用^[26-29]。一方面促进细

胞衰老进程，抑制肿瘤的发生；在另一背景下 SASP 也可通过刺激炎症相关反应，促进肿瘤发生发展。

总之，细胞衰老在肿瘤发生早期有抑制作用，随着肿瘤细胞不断增殖，它们可逃离细胞衰老的抑制作用，发展为恶性肿瘤。然而，肿瘤细胞如何逃离衰老反应的封锁，逐步恶化机制仍未搞清。虽然相关研究认为衰老相关的关键基因如 Ink4a/Arf 的缺失或突变可能是导致癌前病变逃离衰老的原因^[20]。但这些恶性化的肿瘤细胞是由衰老细胞发生基因突变、表观遗传学改变而来的，还是源于逃脱衰老和凋亡命运的非衰老细胞尚待进一步研究。

3 基于衰老的肿瘤治疗

基于衰老对肿瘤抑制作用的大量研究证据，以及在肿瘤组织中发现衰老细胞且一些肿瘤细胞保留了衰老能力的事实，研究者希望通过诱导细胞衰老以达到抑制肿瘤的目的，并取得了一定的进展。

3.1 经典肿瘤治疗诱导细胞衰老

肿瘤的靶向治疗在最近几年发展迅猛，有较好的临床效果，然而传统疗法——放疗和化疗仍然广泛使用。放疗通过射线损伤快速分裂肿瘤细胞 DNA 从而诱导细胞发生凋亡以发挥其杀伤作用。而化疗主要是通过抑制并杀死快速增殖的肿瘤细胞

来达到抗肿瘤目的. 研究发现使用传统肿瘤治疗方法后, 肿瘤病变部位有细胞衰老现象的发生, 即治疗诱导性细胞衰老(therapy induced senescence, TIS)^[13]. 这提示传统的肿瘤放化疗诱发的细胞衰老对肿瘤可能具有一定的抑制作用. 然而, 有研究发现, 在恶性胸膜间皮瘤的化疗中, 检测到明显衰老标志物的患者预后往往较差, 这表明化疗引起的细胞衰老也可能是肿瘤化疗抵抗的因素之一^[34]. 因此, 化疗引起的细胞衰老是否真正抑制肿瘤仍需要进一步研究.

3.2 抑制端粒酶活性诱导细胞衰老

在细胞增殖过程中, 端粒长度对其增殖代数起到关键的限制作用, 端粒的缩短是诱发复制性衰老的原因. 本室的研究发现, 随着个体的衰老, 体细胞的端粒也随着缩短^[35], 通过检测体外培养不同代龄的人胚肺二倍体成纤维细胞端粒也发现随着细胞复制代数的增加, 端粒不断缩短, 而 HeLa 肿瘤细胞却无此现象, 证明了端区长度可作为衰老指标^[36]. 而大约 90%的肿瘤细胞中端粒酶具有活性, 逃脱了端粒诱导的细胞衰老^[13]. 抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 端粒酶, 可使癌细胞出现端粒缩短、生长缓慢、易凋亡、裸鼠移植瘤缩小等肿瘤恶性度下降倾向^[37].

3.3 调控衰老与肿瘤相关基因的表达诱导细胞衰老

通过调控肿瘤与衰老发生相关分子启动衰老以抑制肿瘤, 亦被认为是可行途径之一. 如使用

CDKIs 可通过激活 Ras 信号通路调控细胞周期阻滞进而诱发衰老^[38]. 使用 PTEN 抑制剂在某些条件下可产生肿瘤抑制作用, 然而 PTEN 过表达或者 PI3K 受到抑制也可引起细胞衰老^[37]. 因此 PTEN/PI3K 通路在肿瘤细胞衰老诱导中的作用依赖于一定的遗传背景. 在急性髓性淋巴瘤(AML)治疗中, 抑制 c-Myc 活性可引起细胞周期阻滞及衰老反应的发生^[38]. 近期的研究发现, 衰老抑制基因 CSIG 在年老细胞中高表达, 敲低 CSIG 能够诱导衰老表征的出现^[39], 而在肝癌中, 其可通过影响 c-Myc 进而促进肝癌进程^[40]. 在另一项研究中发现, CSIG 可通过影响 NOLC1 mRNA 半衰期进而干扰 rRNA 的合成, 这一通路同时参与了细胞衰老和肝癌细胞的增殖过程^[41]. 另外, 核干因子(nucleostemin)作为核仁蛋白除了参与核糖体合成外^[42], 一方面可通过与 TRF1 相互作用影响端粒稳定性进而参与细胞衰老^[43], 另一方面研究者还发现 nucleostemin 在肝癌等肿瘤细胞中高表达, 参与肿瘤的发生发展过程^[44-47].

大量研究证明, 通过促进细胞衰老来抑制肿瘤的发生发展具有一定作用. 但由于衰老和肿瘤之间的复杂关系以及分子网络的相互作用, 通过促进细胞衰老对肿瘤的抑制作用仅在一定条件下产生效果(表 1). 此外一些研究发现衰老对肿瘤还存在促进作用^[40, 48], 而且由于衰老诱导过程中也发生了细胞凋亡等现象, 因此以促衰老作为肿瘤治疗的手段, 还需要进一步研究.

Table 1 The double-edged sword of senescence on cancer
表 1 细胞衰老对肿瘤的双刃剑效应

衰老相关事件	对肿瘤抑制效应	对肿瘤的促进效应
复制性细胞衰老	复制性细胞衰老使细胞周期阻滞在 G1 期, 抑制细胞增殖 ^[4] .	从统计学来看, 随着机体衰老, 肿瘤发生率明显增加 ^[7, 22] .
癌基因诱导细胞衰老	癌基因激活引起细胞快速增殖导致周期特异性 DDR 出现, 周期阻滞, 促进细胞衰老 ^[23, 26] .	
细胞衰老相关分泌表型	衰老细胞激活 NF-κB 分泌 IL-1A 等细胞因子能够进一步促进细胞衰老, 并能够激活巨噬细胞清除异常的衰老或肿瘤细胞 ^[15, 29-31] .	细胞衰老激活 JAK/STAT 通路, 产生的细胞因子如 IL-6 等可促进细胞存活, 进而促进肿瘤的发生发展 ^[15] .
肿瘤化疗引起的细胞衰老	化疗过程中在肿瘤部位出现衰老细胞, 研究者认为化疗引起的细胞衰老可能是化疗药物发挥作用的机制之一 ^[13] .	有研究者发现化疗中产生的细胞衰老水平与较差的预后有关, 认为化疗引起的细胞衰老是肿瘤耐药的机制之一 ^[34] .
抑制端粒酶引起细胞衰老	大多数肿瘤细胞中端粒酶保持活性, 在乳腺癌细胞 MCF-7 中抑制端粒酶活性促进细胞衰老, 抑制其肿瘤增殖能力 ^[36] .	
调控衰老肿瘤相关基因	一些促进细胞衰老的基因同时也具有抑制肿瘤细胞增殖的能力 ^[37, 40-41] .	

4 总 结

细胞衰老与肿瘤的发生与随着年龄增大都有增加的趋势, 都经历了许多相似的外界环境因素, 它们的发生具有许多共同的诱因, 如原癌基因的激活等. 细胞衰老的启动与肿瘤的发生具有多种相似的分子调控网络, 最近研究还报道了 miRNA 如 mr-126、mr-21 等通过调控 NF- κ B、mTOR 等的表达而共同参与了衰老和肿瘤的发生^[5]. 因此, 细胞衰老对肿瘤具有促进作用还是抑制作用, 依赖于一定的阶段、遗传背景以及衰老及肿瘤发生的组织和细胞系等.

自 1960 年正式提出细胞衰老概念至今半个多世纪以来, 人们对细胞衰老的认识不断加深. 然而, 如何正确把握和认识衰老和肿瘤的关系, 仍然是一个值得深入探讨的话题. 肿瘤细胞的无限增殖与衰老细胞的周期阻滞给人们提供了相互制约的印象. 一方面人们希望抑制衰老, 延长寿命, 另一方面又需要抑制肿瘤细胞增殖, 战胜人类健康杀手——肿瘤. 如何把握细胞增殖尺度, 使细胞在异常增殖及减慢衰老中找到理想的平衡点, 利用好衰老对肿瘤增殖这把双刃剑, 是目前医学界面临的重大而极具意义的难题.

参 考 文 献

- [1] Haff R F, Swim H E. Serial propagation of 3 strains of rabbit fibroblasts; their susceptibility to infection with vaccinia virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, **93**(2): 200–204
- [2] Hayflick L, Moorhead P S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, **25**(3): 585–621
- [3] Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1965, **37**(3): 614–636
- [4] Nakamura A J, Y J Chiang, K S Hathcock, *et al.* Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin*, 2008, **1**(1): 6–17
- [5] Nardella C, Clohessy J G, Alimonti A, *et al.* Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, 2011, **11**(7): 503–511
- [6] Alimonti A, Nardella C, Chen Z, *et al.* A novel type of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. *J Clin Invest*, 2010, **120**(3): 681–693
- [7] Poropatich K, Fontanarosa J, Samant S, *et al.* Cancer immunotherapies: are they as effective in the elderly?. *Drugs Aging*, 2017, **34**(8): 567–581
- [8] d'Adda d F F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**(7): 512–522
- [9] Irminger-Finger I, Benz C C. Cancer and aging at the crossroads. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, **37**(5): 912
- [10] Michaloglou C, Vredeveld L C W, Soengas M S, *et al.* BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 2005, **436**(7051): 720–724
- [11] Marx J. Developmental biology: aging of the ovary linked to PTEN pathway. *Science*, 2008, **319**(5863): 558–559
- [12] Sharpless N E, Sherr C J. Forging a signature of *in vivo* senescence. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(7): 397–408
- [13] Acosta J C, Gil J. Senescence: a new weapon for cancer therapy. *Trends Cell Biol*, 2012, **22**(4): 211–219
- [14] Chen, Z, LC Trotman, D Shaffer, *et al.* Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature*, 2005, **436**(7051): 725–730
- [15] Rao S G, Jackson J G. SASP: tumor suppressor or promoter? yes! *Trends Cancer*, 2016, **2**(11): 676–687
- [16] Zainabadi K. A brief history of modern ageing research. *Exp Gerontol*, 2018, pii: S0531-5565(17)30608–3
- [17] Campisi J F, d'Adda d F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(9): 729–740
- [18] Ghosh K, Capell B C. The senescence-associated secretory phenotype: critical effector in skin cancer and aging. *J Invest Dermatol*, 2016, **136**(11): 2133–2139
- [19] Wang P, Han L, Shen H, *et al.* Protein kinase D1 is essential for Ras-induced senescence and tumor suppression by regulating senescence-associated inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(21): 7683–7688
- [20] Aird K M, Zhang R. Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer. *Cancer Lett*, 2015, **356**(2 Pt A): 204–210
- [21] Rodier F, Coppé J P, Patil C K, *et al.* Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(8): 973–979
- [22] Nelson G, Wordsworth J, Wang C F, *et al.* A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell*, 2012, **11**(2): 345–349
- [23] Donninger H, Barnoud T, Clark G J. NORE1A is a double barreled Ras senescence effector that activates p53 and Rb. *Cell Cycle*, 2016, **15**(17): 2263–2264
- [24] Mallette F A, Gaumont-Leclerc M F, Ferbeyre G. The DNA damage signaling pathway is a critical mediator of oncogene-induced senescence. *Genes Dev*, 2007, **21**(1): 43–48
- [25] Mitra J, Dai C Y, Somasundaram K, *et al.* Induction of p21 (WAF1/CIP1) and inhibition of Cdk2 mediated by the tumor suppressor p16(INK4a). *Mol Cell Biol*, 1999, **19**(5): 3916–3928
- [26] Takeuchi S, Takahashi A, Motoi N, *et al.* Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression *in vivo*. *Cancer Res*, 2010, **70**(22): 9381–9390
- [27] Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A, *et al.* Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol*, 2017, **29**(5): 315–321
- [28] Climent M Á, Torregrosa M D, Vázquez S, *et al.* Aged patients with metastatic castration resistant prostate cancer: Should we treat with chemotherapy?. *Cancer Treat Rev*, 2017, **55**(2017): 173–180

- [29] Xue W, Zender L, Miething C, *et al.* Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, **445**(7128): 656–660
- [30] van Deursen J M. The role of senescent cells in aging. *Nature*, 2014, **509**(7501): 439–446
- [31] Salama R, Sadaie M, Hoare M, *et al.* Cellular senescence and its effector programs. *Genes & Development*, 2014, **28**(2): 99–114
- [32] Wang P, Han L M, Shen H, *et al.* Protein kinase D1 is essential for Ras-induced senescence and tumor suppression by regulating senescence-associated inflammation *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(21): 7683–7688
- [33] Wang H, Han L M, Zhao G Y, *et al.* hnRNP A1 antagonizes cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype *via* regulation of SIRT1 mRNA stability. *Aging Cell*, 2016, **15** (6): 1063–1073
- [34] Sidi R, Pasello G, Opitz I, *et al.* Induction of senescence markers after neo-adjuvant chemotherapy of malignant pleural mesothelioma and association with clinical outcome: an exploratory analysis. *Eur J Cancer*, 2011, **47**(2): 326–332
- [35] 张宗玉, 范新青, 童坦君. 中国人外周血白细胞端区 DNA 长度随增龄缩短. *生物化学杂志*, 1997, **13**(5): 43–45
Zhang Z Y, Fan X Q, Tong T J. *Chinese Biochemical Journal*, 1997, **13**(5): 43–45
- [36] 张宗玉, 范新青, 童坦君. 人胚肺二倍体成纤维细胞端区长度的代龄变化. *生物化学杂志*, 1997, **13**(1): 605–607
Zhang Z Y, Fan X Q, Tong T J. *Chinese Biochemical Journal*, 1997, **13**(5): 605–607
- [37] Puyol M, Martín A, Dubus P, *et al.* A synthetic lethal interaction between K-Ras oncogenes and Cdk4 unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell*, 2010, **18**(1): 63–73
- [38] Delmore J E, Issa G C, Lemieux M E, *et al.* Bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell*, 2011, **146**(6): 904–917
- [39] Guo S, Zhang Z, Tong T. Cloning and characterization of cellular senescence-associated genes in human fibroblasts by suppression subtractive hybridization. *Exp Cell Res*, 2004, **298**(2): 465–472
- [40] Cheng Q, Yuan F, Lu F, *et al.* CSIG promotes hepatocellular carcinoma proliferation by activating c-MYC expression. *Oncotarget*, 2015, **6**(7): 4733–4744
- [41] Yuan F W, Zhang Y, Ma L W, *et al.* Enhanced NOLC1 promotes cell senescence and represses hepatocellular carcinoma cell proliferation by disturbing the organization of nucleolus. *Aging Cell*, 2017, **16**(4): 726–737
- [42] Tsai R Y, McKay R D. A nucleolar mechanism controlling cell proliferation in stem cells and cancer cells. *Genes Dev*, 2002, **16**(23): 2991–3003
- [43] Meng L, Hsu J K, Zhu Q, *et al.* Nucleostemin inhibits TRF1 dimerization and shortens its dynamic association with the telomere. *J Cell Sci*, 2011, **124**(21): 3706–3714
- [44] Hua L, Hu B, Yan D, *et al.* Upregulated expression of nucleostemin/GNL3 is associated with poor prognosis and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract*, 2017, **213**(6): 688–697
- [45] Wang J, Wang L, Ji Q, *et al.* Knockdown of nucleostemin in an ovarian cancer SKOV-3 cell line and its effects on cell malignancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **487**(2): 262–267
- [46] Yuan F, Cheng Q, Li G, *et al.* Nucleostemin knockdown sensitizes hepatocellular carcinoma cells to ultraviolet and serum starvation-induced apoptosis. *Plos One*, 2015, **10**(10): e0141678
- [47] 袁富文, 程倩, 童坦君. Nucleostemin siRNA 对肝癌细胞 HepG2 增殖的影响. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, **29**(11): 1041–1047
Yuan F W, Cheng Q, Tong T J. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, **29**(11): 1041–1047
- [48] Bonafè M, Storci G, Franceschi C. Inflamm-aging of the stem cell niche: breast cancer as a paradigmatic example: breakdown of the multi-shell cytokine network fuels cancer in aged people. *Bioessays*, 2012, **34**(1): 40–49

Cellular Senescence and Tumor Therapy*

YUAN Fu-Wen, TONG Tan-Jun**

*(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center,
Peking University Research Center on Aging, Beijing 100191, China)*

Abstract The aging of the population is a global challenge. The number of older adults is rapidly growing, leading to an increase in the prevalence of noncommunicable diseases associated with aging, such as cancer. Almost two-thirds of all new cancer diagnoses are over 65 years, and this proportion is projected to increase globally. Cellular senescence is a state of stable growth arrest induced by DNA damage or dysregulation of oncogene, coupled with the morphological, biochemical, and epigenetical changes. Increasingly evidences have demonstrated that cell senescence might be an important mechanism for suppressing tumorigenesis. Recently, however it has become apparent that this process entails more than a simple cessation of cell growth, cellular senescence might also promote cancer progression. Which leading to the concept that cellular senescence can play as a double-edged sword in the fight against cancer. Therefore, in depth understanding of the relationship between cell senescence and tumor, and making full use of the antagonize effect of cellular senescence on tumor and avoiding its role in promoting the tumor may give us another potential choices for tumor therapy.

Key words cellular senescence, cancer, tumor therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0450

* This work was supported by grants from The National Basic Research Programs of China (2013CB530801) and The National Natural Science Foundation of China (81772949).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-82802931, E-mail: ttj@bjmu.edu.cn

Received: December 8, 2017 Accepted: February 2, 2018