

衰老或肿瘤：癌基因诱导的双向性*

司晓宇 罗 瑛**

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650224)

摘要 在大部分的肿瘤中都发现有癌基因的活化, 癌基因的活化被认为是导致肿瘤发生的重要原因. 然而, 在野生型细胞内, 癌基因的活化可以诱导细胞衰老, 称为癌基因诱导的细胞衰老(*oncogene-induced senescence, OIS*), 从而抑制进一步的肿瘤发生. 因而, 癌基因的活化具有诱导衰老或肿瘤的双向性. DNA 损伤调控反应(*DNA damage checkpoint response, DDR*)是细胞应对 DNA 损伤时感应损伤, 从而延迟或阻滞细胞周期进程的一种分子信号传递通路, 是诱导细胞衰老的重要机制. 癌基因的活化可以引发 DNA 损伤信号的产生, 从而激活 DDR, 诱导细胞衰老. 在 DDR 异常时, 癌基因的激活可引发 DNA 的过度复制与细胞的过度增殖, 并导致基因组不稳定性积累, 最终导致肿瘤发生. DDR 的完整性决定了癌基因诱导的双向性. DDR 在癌基因诱导中的重要作用, 提示了保持和恢复 DDR 的完整性可以作为肿瘤预防和治疗的新方向.

关键词 癌基因, 细胞衰老, 癌基因诱导的衰老, DNA 损伤调控反应, DNA 过度复制

学科分类号 Q75, Q255

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00277

自从癌基因被发现以来, 活化的癌基因出现在大部分肿瘤中. 后来的研究发现, 在肿瘤形成早期, 癌基因的活化可以导致细胞衰老, 抑制肿瘤的进程. 最近的研究表明, DNA 损伤调控反应(*DNA damage checkpoint response, DDR*)在癌基因激活后的信号传导中发挥关键作用, 为我们提供了诊断和治疗肿瘤的新方向.

1 癌基因的活化既可以导致肿瘤, 又可以诱导细胞衰老

早在 20 世纪 70 年代, 人们就发现, 逆转录病毒致癌基因可以迅速地转化(*transform*)细胞, 而且这些癌基因来源于哺乳动物的基因. 而后, 研究者通过化学诱导突变的方法使小鼠细胞发生转化, 然后用发生转化的小鼠细胞 DNA 转化正常细胞, 发现可以使之转化, 并且于 1982 年, 在这些 DNA 中筛选并克隆到了真正的癌基因 *Ras*. 研究者证实, *Ras* 蛋白在 12 号位点上发生了单个氨基酸的改变, 导致 *Ras* 蛋白组成型(*constitutively*)激活^[1], 而且这种癌基因的活化在大部分肿瘤中都有发现, 例如几乎所有的人类胰腺癌细胞中都发现有 *Ras* 激活性的突变^[2].

EJ *Ras* 是 *Ras* 的一种活化突变形式. 研究者发

现, 虽然 EJ *Ras* 可以转化大鼠细胞系, 但是不能转化原代大鼠胚胎成纤维细胞 (*primary rat embryonic fibroblasts, REFs*), 这些细胞开始可以增殖, 但是随后生长受抑制. 然而, 共表达 *Ras* 和 *Myc* 的 REFs 在体外培养中生长迅速, 并且可以在小鼠中形成肿瘤^[3], 但是这些肿瘤并不是转移性的, 提示了在 *Ras* 和 *Myc* 协同作用中还需要另外的机制来引发侵入性(*invasive*)肿瘤的形成.

另有研究发现, 癌基因的活化促进细胞衰老. 细胞衰老是指正常细胞从细胞周期中永久地脱离出来, 并发生形态及代谢功能改变的现象. 衰老的细胞形态扁平延展, 仍旧有代谢活性, 但是不再分裂. 通过复制缺陷的逆转录病毒分别向原代人二倍体成纤维细胞和原代小鼠胚胎成纤维细胞中转入激活的 *Ras* 等位基因 H-*Ras*V12, 第 6 天时, 两种类型细胞均有大部分细胞形态变得扁平延展, 出现明显的生长抑制, 这种抑制在表型上与细胞衰老是一致的^[4], 这是人类发现癌基因诱导衰老(*oncogene-*

* 国家自然科学基金资助项目(30771194).

** 通讯联系人.

Tel: 0871-3802068, E-mail: luoyingabc@yahoo.com

收稿日期: 2009-04-30, 接受日期: 2009-08-31

induced senescence, OIS) 的第一个证据. OIS 是一种与人类癌前损伤相关的衰老形式^[5], 它在抑制肿瘤的发生中发挥重要作用.

之前的研究建立在细胞水平上, 由于受到细胞培养条件的限制, 并不能真实反映生物体内的作用. 近几年来, 研究者在生物整体水平上进行研究, 并取得了一定的进展. BRAF 是一种蛋白激酶, 作为 Ras 的下游效应分子, 在人类的色素细胞良性肿瘤痣中会出现 BRAF 的突变形式 BRAF (V600E), 并诱导细胞衰老, 阻止肿瘤的恶化, 先天性痣色素细胞中衰老分子标记 SA- β -gal 在人体中一直都是阳性的, 证明 BRAF(V600E) 诱导的细胞衰老在人体中也存在^[6].

细胞衰老是抑制肿瘤发生的重要屏障之一. 癌基因的活化既可以导致肿瘤, 又可以诱导细胞衰老, 是什么样的机制导致了癌基因的活化产生两种截然相反的结果呢? 这种机制又是如何决定癌基因活化的取向呢? 在上述的研究中, 一些研究表明癌基因的活化可以导致肿瘤的发生^[1~3], 而另一些研究发现癌基因的活化诱导衰老^[4, 6]. 同样是癌基因的活化, 不同的研究者发现了两个看似矛盾的结果. 近来, 研究者对细胞内 DDR 的完整性与癌基因活化导致肿瘤的相关性进行了深入研究^[7~10], 发现细胞内 DDR 的完整性决定了癌基因活化后细胞的命运: 衰老或肿瘤. 这一研究结果诠释了细胞对癌基因活化、细胞异常增生的防御机制, 并使人们一开始认为矛盾的结果得到了合理的解释, 我们将在下文中进一步阐述.

2 DDR 可以诱导细胞衰老, 是抑制肿瘤发生的重要屏障

诱导细胞衰老的途径主要包括 p53 和 p16^{INK4A}→Rb 两种途径^[11]. DDR 是细胞应对 DNA 损伤时感应损伤, 从而延迟或阻滞细胞周期进程的一种分子信号通路. DDR 主要是通过 p53 途径诱导细胞衰老的, DDR 分子信号传递通路中包含许多重要的蛋白质因子, 比如 ATM, ATR, Chk1, Chk2, MDM2, p53, p21, Rb, γ -H2AX 等. 最近的报道发现^[9, 10], 癌基因的活化引发了 DNA 损伤信号, 从而为我们理解 DDR 与 OIS 提供了全新的视角.

DDR 一般包括 G1/S 调控点, S 期内调控点, G2/M 调控点及复制型调控点^[12]. 其中与细胞衰老密切相关的两个调控点为 G1/S 调控点和 S 期内调控点, 因为衰老细胞的细胞周期常阻滞于 G1/S 期

和 S 期^[9, 13].

G1/S 调控点包括两条途径. 双链 DNA 的损伤由 ATM 感应, 紫外线造成的损伤由 ATR, Rad17-RFC 和 9-1-1 复合物感应. 感应的 ATM/ATR 磷酸化 Rad17, Rad9, p53 和 Chk1/Chk2 等蛋白质, 并使其激活. 激活的这些蛋白质进一步磷酸化 Cdc25A. 磷酸化的 Cdc25A 蛋白通过核酸外切或泛素介导的途径而降解. 这一过程促进了 Cdk2 的磷酸化失活. 失活的 Cdk2 无法磷酸化 Cdc45. 由于 Cdc45 是复制起始重要的蛋白质因子, 所以这一过程最终导致 G1 期向 S 期过渡的阻断. 这是一个非常迅速的过程, 但是并不足以维持复制的阻断, 阻断的维持还需要另外一条途径.

阻断的维持要依赖 p53 蛋白的作用. p53 被 ATM/ATR 和 Chk1/Chk2 磷酸化以后, 诱导 p21^{WAF-1/Cip1} 的转录. p21^{WAF-1/Cip1} 与 Cdk4/ CycD 复合物结合, 阻止其磷酸化 Rb 蛋白. 从而导致 Rb 蛋白无法释放 E2F 这一 S 期重要的转录因子^[14]. 此途径进一步稳定了阻断作用.

S 期内调控点可根据感应分子的不同分为两种, 即 ATM 调节的 S 期内调控和 ATR 调节的 S 期内调控. S 期发生的重要事件为 DNA 的复制合成, 该调控点就是对 DNA 合成的抑制. 该调控点使损伤的 DNA 不进入复制, 从而避免复制发生错误, 维持了基因组的稳定性.

ATM 调节的 S 期内调控: 电离辐射引起的 DNA 双链的损伤被 ATM 识别, 通过两条协同平行的途径来抑制 DNA 的复制合成. ATM 经过中间媒介物 H2AX, MDC1, 53BP1 磷酸化 Chk2. 磷酸化的 Chk2 引发 Cdc25A 磷酸酶的水解, 从而导致 Cdk2/Cyclin E 的失活. 进而使 Cdc45 无法磷酸化而不能结合到 DNA 复制起点. 另外, ATM 磷酸化 NBS1, SMC1, BRCA1, FANCD2 来启动第二条途径.

ATR 调节的 S 期内调控: ATR-ATRIP 复合物、Rad17-RFC、9-1-1 复合物和 Claspin 各自独立地结合到停滞的复制叉上 RPA(A) 覆盖的单链区域. 然后 ATR 磷酸化 Chk1 和其他底物. 激活的 Chk1 又磷酸化 Cdc25A, 导致 Cdk2/Cyclin E 复合物的失活. 另外, 单链 DNA 空隙也可以被 ATR 识别, 活化的 ATR 可以降低 Cdc7/Dbf4 蛋白激酶的活性, 从而抑制 DNA 复制.

DDR 相关分子的失活将阻断细胞衰老的形成, 例如通过基因敲除使 p21 失活可以有效地阻止衰

老^[5]. 利用 SV40 病毒 T 臂突变体, 人的乳突淋巴瘤病毒基因 E6 和 E7, 可以单独使 p53 失活, 结果导致人体细胞复制寿命的延长^[6].

如上所述, DDR 是一个复杂的调控途径, 它可以感应各种 DNA 损伤信号, 并通过各种中间因子进行级联的信号传递, 并最终作用于细胞周期相关的效应分子, 造成细胞周期的阻断, 引发细胞衰老, 从而避免了损伤在细胞的积累, 维持了细胞的稳定性, 同时消除了形成肿瘤细胞的潜在威胁, 是抑制肿瘤发生的重要屏障之一.

3 细胞衰老与 DDR 的关系

在膀胱癌、乳腺癌、肺癌以及结肠癌的早期, 都出现了各种活化的 DDR 分子标记, 包括磷酸化的 ATM、Chk2 和磷酸化的 H2AX、p53, 并且在肿瘤形成的早期细胞通过 ATR/ATM 调节的 DDR 来抵抗肿瘤的形成^[7], 说明 DDR 在早期肿瘤形成过程中高度激活, 其调控的结果可能决定了肿瘤进程. 另有研究发现, 在内源性的癌基因 *Ras* 引发的肿瘤中, 细胞衰老(OIS)只出现在恶化前的肿瘤中而不是恶性肿瘤中, 说明 OIS 也在肿瘤形成早期高度激活^[5]. 那么 OIS 与 DDR 之间有着什么样的联系呢? 最近的研究结果为我们提供了重要的线索^[8-10]. 研究表明, DDR 出现在 OIS 细胞中, 并且 DDR 是导致 OIS 的必要因素. 癌基因 *Mos* 可以激活细胞促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径, 用表达 *Mos* 基因的逆转录病毒感染二倍体成纤维细胞 MRC5, 使细胞过量表达 *Mos* 蛋白, 通过免疫印迹分析发现, 在这些衰老的细胞中磷酸化的 Chk2、p53 以及 p21、 γ -H2AX 等 DDR 相关蛋白明显增多, 证明了 OIS 细胞中 DDR 被激活了^[9]. 最近的研究发现, 在 ca-STAT5A 或 RasV12 引发衰老的细胞中发现 DNA 损伤相关蛋白聚焦点(foci)的积累和 ATM、Chk1、Chk2 的活化, 说明异常的癌基因的激活引发了 DDR^[8]. 为了进一步证明 DDR 对 OIS 的必要性, 研究者使用 siRNA 特异性失活 DDR 中的关键激酶 ATM, 通过对衰老标记分子 SA- β -gal 的染色分析发现, ATM 的失活导致 OIS 的抑制^[10], 从而证明了 DDR 是导致 OIS 的必要条件. 相似的现象也出现在 *Ras*, *Cdc6*, *Cyclin E* 等癌基因引起的衰老中^[9, 10].

现在的研究结果已经确立了 DDR 与 OIS 之间的重要关系, 但是为什么癌基因的活化可以激活

DDR 呢? DDR 是由 DNA 损伤所引发的一系列诱导细胞衰老的反应, 那么癌基因的活化是否造成了 DNA 的损伤, 从而激活了 DDR 呢? 如果是, 那又是如何造成 DNA 的损伤呢? 一个细心的重要的发现, 揭示了问题的答案. 通过对癌基因 *Ras* 激活表达的人成纤维细胞和转入空质粒对照细胞生长曲线的对比发现, 细胞在癌基因 *Ras* 表达后立即产生一个强烈的增殖阶段, 随后这种增殖被抑制, 研究发现, 正是在这个过度增殖的末期, DDR 被明显地激活了^[9]. 细胞分裂周期蛋白 CDC6(cell division cycle 6, CDC6)是真核生物细胞 DNA 复制的关键调节因子, 它最主要的功能是在复制的起始位点装配复制前复合物, 也是激活和维持 DDR 的关键因子. 最新的研究表明, CDC6 在癌基因活化的早期过量表达, 并导致 DNA 的过度复制(hyper-replication), 从而诱导衰老反应, 随着 DDR 的激活, CDC6 的表达随后受到抑制^[18]. 研究已经表明癌基因的活化确实引起了 DNA 的过度复制, 从而激活了 DDR.

DNA 的重复复制(rereplication)是指在一次细胞周期进程中 DNA 复制起始不止发生一次. 真核生物细胞中有调控复制起始的机制, 保证在相同的细胞周期中 S 期的复制起始只发生一次^[19]. DNA 的重复复制将导致基因组的不稳定性, 在哺乳动物肿瘤细胞中这些基因组的不稳定性表现在染色体易位、小随体(microsatellite)不稳定、基因倍增(amplification)和非整倍性^[20]. 这些基因组的损伤表现均可以作为 DDR 的损伤信号, 激活 DDR. 研究表明, DNA 的重复复制可以通过 ATM/ATR/Chk2 的 DNA 损伤调控途径激活 p53, p53 可以进一步激活 Cdk2 的抑制因子 p21, 从而抑制 DNA 的重复复制^[21].

癌基因表达后所产生的过度增殖是否与 DNA 的重复复制有关呢? 通过荧光原位杂交方法, 用两个探针分别标记两个不同的 DNA 复制起点, 研究发现, 在对照细胞中每个细胞只探测到两个复制起始点信号, 然而在大部分 OIS 细胞中每个细胞中探测到了不止两个信号, 共杂交实验也显示在同一个染色体上标记起始位点的探针数量要多于标记着丝粒的探针数量, 另外, OIS 细胞中复制起点之间的距离缩短了^[9], 这些结果均证明了癌基因的活化导致了活化的复制子数量的增多即发生了 DNA 的重复复制.

为了进一步验证癌基因的活化是通过 DNA 的过度复制来引发 DDR 的, 研究者在没有 DNA 复

制的细胞, 如由于接触性抑制而停止 DNA 复制的细胞或 G0 期的细胞中表达癌基因, 发现在这些细胞中癌基因的表达不能激活 DDR 和导致细胞的衰老^[9].

与 Ras 的激活性突变相关的细胞过度增殖可以引发 DDR, 在生物体中也得到证实. 研究者通过化学诱导引发 H-Ras 激活性突变相关的皮肤癌小鼠模型中发现, OIS 的分子标记 γ -H2AX 只出现在被 DMBA (7, 12-dimethylbenz(a)anthracene) 和 TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) 处理的受损皮肤部位^[9], 表明在生物体中与 Ras 的激活性突变相关的细胞过度增殖也可以引发 DDR.

4 DDR 途径完整性决定了癌基因诱导的双向性

随着研究的逐渐深入, DDR 与 OIS 之间的因果关系已经为人们所接受. 在 H-RasV12 转化的人类原代二倍体成纤维细胞 IMR90 中掺入 BrdU 并结合 DNA 含量分析, 培养 3 天后发现 BrdU 阳性的细胞几乎全部消失, 说明细胞被阻滞在 G1 期^[9]. 最近的研究通过荧光细胞分选 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 分析, 发现大部分 OIS 细胞只含有部分复制的 DNA 含量, 表明 OIS 细胞激活了 S 期的调控点^[9]. 活化的癌基因导致细胞的过度增殖和 DNA 的过度复制, 从而造成 G1/S 和 S 期的 DNA 损伤, 激活了 G1/S 和 S 期的 DDR, 调节细胞进入衰老^[9]. 当 DDR 途径由于其中的一个或多个相关蛋白质因子失活而丧失调控功能时, OIS 也会消失, 癌基因活化造成的损伤将导致细胞结构和功能的紊乱, 并最终形成肿瘤. 这一观点已经在最新的研究中得到证明. PPP1CA 是 PP1 α 的催化亚基, 可以被 Ras 诱导, 并与 Ras 引发的衰老相关, PPP1CA 的失活可以通过抑制 pRb 的去磷酸化抑制 Ras 引发的衰老^[22]. 通过 RNA 干扰技术失活 ATM, 从而抑制 p53 的积累, 可以有效地避免癌基因 E2F-1 诱导的衰老, 结合对 Rb 的抑制作用, 可以在细胞中分别抑制 STAT5A 或 RasV12 诱导的衰老^[9]. CDC25A 磷酸酶是细胞周期调控机制的主要成分, 同时是 DDR 中的关键分子, 最近的研究表明, 在永生化的原代人类乳腺上皮细胞中组成型 (constitutively) 的过量表达 CDC25A, 导致 DDR 的缺陷以及染色体在脆性位点 (fragile sites) 的损伤^[23].

综上所述, 在肿瘤形成早期, DDR 是完整的, 癌基因的活化导致衰老, 抑制肿瘤的发展, 在肿瘤

的进程中 (图 1), DDR 分子信号传递通路中发生了不同的失活, 从而导致衰老的逆转, 肿瘤的恶化. 最近研究者建立了一个强力霉素 (doxycycline) 可诱导的转基因小鼠模型, 可以允许 Ras 的活性逐渐增加, 发现当 Ras 活性处于低水平时, 促进细胞增殖并造成乳腺上皮细胞增生, 而当 Ras 活性处于高水平时, 诱导细胞衰老, 随后发生 Ras 活性不可逆地降低. 说明在生物体内 Ras 活性高水平时激活 DDR, 引发细胞衰老, 并提出了 Ras 诱导肿瘤发生的三阶段模型, 包括最初发生的 Ras 激活性突变, 导致 Ras 活性处于低水平, 促进细胞的增殖, 随后, 发生自发性的 Ras 活性上调, 导致激活的 Ras 等位基因的过度表达, Ras 活性处于高水平, 促进 p53-Ink4a-Arf 位点依赖的细胞衰老, 最后, 发生 p53-Ink4a-Arf 位点依赖的 DDR 的失活, 导致衰老的逆转, 最终促进肿瘤的形成^[7].

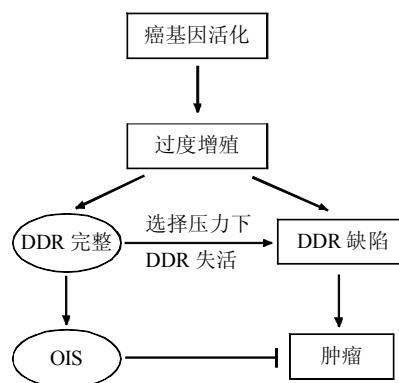


Fig. 1 The process of oncogene-induced tumorigenesis

图 1 癌基因诱导肿瘤发生进程

癌基因活化导致的细胞过度增殖和 DNA 过度复制, 在早期 DDR 完整时引发 OIS, 抑制肿瘤的发生. 随后 DDR 选择性失活, OIS 发生逆转, 最终导致肿瘤形成.

5 展 望

癌基因的活化通过 DNA 的过度复制激活了 DDR, 从而产生 OIS. OIS 细胞主要出现在恶化前的肿瘤中, 然而在恶化的肿瘤中几乎消失, 表明在恶化的肿瘤中 DDR 发生了缺陷, 所以 OIS 的分子标记可以在临床上用来诊断肿瘤的阶段和预后, 由于 OIS 是通过 DDR 产生的, 所以 DDR 的分子标记也可以作为诊断和预后的依据^[24].

尤为重要的是, DDR 的完整性决定了癌基因诱导的双向性, 保持和恢复 DDR 的完整性成为一个研究的热点, 重新激活 DDR 可以作为肿瘤治疗

的新方向. 其中, p53 的选择性失活是造成 DDR 失活的重要原因之一. 最新的研究表明, p53 功能的重新激活可以作为肿瘤治疗的新策略^[25~29]. 例如, 小分子复合物 PRIMA-1 (p53 reactivation and induction of massive apoptosis) 可以重新激活突变的 p53, 并且恢复 p53 的肿瘤抑制功能. 最近的报道发现, 在斯普拉-道来氏(Sprague-Dawley)大鼠中, PRIMA-1 可以抑制 DMBA 诱导、妊娠素(progesterin) 促进的乳腺肿瘤细胞的生长^[27]. 另外, 研究者利用基于 Cre-loxP 的遗传策略条件性地控制小鼠 p53 的状态, 发现内源性 p53 功能的恢复可以抑制自发性淋巴瘤和肉瘤, 同时不会影响正常组织的功能^[29]. 这一结果有力地支持了重新激活 p53 功能来治疗人类肿瘤的设想. 在对 DDR 的深入研究中, 我们或许可以找到更好的治疗肿瘤的靶标及药物.

参 考 文 献

- Shih C, Weinberg R A. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell*, 1982, **29**(1): 161~169
- Bardeesy N, DePinho R A. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer*, 2002, **2**(12): 897~909
- Land H, Parada L F, Weinberg R A. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature*, 1983, **304**(5927): 596~602
- Serrano M, Lin A W, McCurrach M E, *et al.* Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*, 1997, **88**(5): 593~602
- Collado M, Gil J, Efeyan A, *et al.* Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature*, 2005, **436**(7051): 642
- Michaloglou C, Vredeveld L C, Soengas M S, *et al.* BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 2005, **436**(7051): 720~724
- Sarkisian C J, Keister B A, Stairs D B, *et al.* Dose-dependent oncogene-induced senescence *in vivo* and its evasion during mammary tumorigenesis. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(5): 493~505
- 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
- Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, *et al.* Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature*, 2006, **444**(7119): 638~642
- Bartkova J, Rezaei N, Liontos M, *et al.* Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. *Nature*, 2006, **444**(7119): 633~637
- Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 2005, **120**(4): 513~522
- Sancar A, Lindsey-Boltz L A, Unsal-Kacmaz K, *et al.* Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*, 2004, **73**: 39~85
- Laurie N A, Donovan S L, Shih C S, *et al.* Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature*, 2006, **444**(7115): 61~66
- Bartek J, Lukas J. Mammalian G1- and S-phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, **13**(6): 738~747
- Brown J P, Wei W, Sedivy J M. Bypass of senescence after disruption of p21CIP1/WAF1 gene in normal diploid human fibroblasts. *Science*, 1997, **277**(5327): 831~834
- Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. *Eur J Biochem*, 2001, **268**(10): 2784~2791
- Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, *et al.* DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature*, 2005, **434**(7035): 864~870
- Borlado L R, Mendez J. CDC6: from DNA replication to cell cycle checkpoints and oncogenesis. *Carcinogenesis*, 2008, **29**(2): 237~243
- Diffley J F. DNA replication: building the perfect switch. *Curr Biol*, 2001, **11**(9): R367~370
- Lengauer C, Kinzler K W, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 1998, **396**(6712): 643~649
- Vaziri C, Saxena S, Jeon Y, *et al.* A p53-dependent checkpoint pathway prevents rereplication. *Mol Cell*, 2003, **11**(4): 997~1008
- Ruiz L, Traskine M, Ferrer I, *et al.* Characterization of the p53 response to oncogene-induced senescence. *PLoS ONE*, 2008, **3**(9): e3230
- Cangi M G, Piccinin S, Pecciarini L, *et al.* Constitutive overexpression of CDC25A in primary human mammary epithelial cells results in both defective DNA damage response and chromosomal breaks at fragile sites. *International J Cancer*, 2008, **123**(6): 1466~1471
- Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene-induced senescence markers. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(6): 472~476
- D'Arcy P, Ryan BA, Brodin B. Reactivation of p53 function in synovial sarcoma cells by inhibition of p53-HDM2 interaction. *Cancer Lett*, 2009, **275**(2): 285~292
- Czarna A, Popowicz G M, Pecak A, *et al.* High affinity interaction of the p53 peptide-analogue with human Mdm2 and Mdmx. *Cell Cycle*, 2009, **8**(8): 1176~1184
- Benakanakere I, Besch-Williford C, Ellersieck M R, *et al.* Regression of progesterin-accelerated 7,12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary tumors in Sprague-Dawley rats by p53 reactivation and induction of massive apoptosis: a pilot study. *Endocr Relat Cancer*, 2009, **16**(1): 85~98
- Wang W, El-Deiry W S. Restoration of p53 to limit tumor growth. *Curr Opin Oncol*, 2008, **20**(1): 90~96
- Ventura A, Kirsch D G, McLaughlin M E, *et al.* Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo*. *Nature*, 2007, **445**(7128): 661~665

Senescence or Tumor: The Dual Role of Activated-oncogene Induction*

SI Xiao-Yu, LUO Ying**

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Faculty of Life Science and Technology Kunming University of Science and Technology, Kunming 650224, China)

Abstract The activation of oncogenes occurred in most tumors, and is believed to play an important role in tumorigenesis. However, the activation of oncogenes could induce cellular senescence in wild type cells, known as oncogene-induced senescence (OIS). Thus, the activation of oncogenes has the dual role in inducing cellular senescence or tumorigenesis. DNA damage checkpoint response (DDR) is the molecular signal transduction pathway that delay or arrest cell cycle progression in response to DNA damage and is an important molecular mechanism that induce cellular senescence. Activation of oncogenes could produce DNA damage signals and initiate DDR, which subsequently induce cellular senescence. However, when DDR pathway is deficient, activation of oncogenes could induce unlimited DNA hyper-replication and cellular hyper-proliferation, which results in accumulation of genome instability, and tumorigenesis ultimately. Therefore, the dual role of activated oncogenes is regulated by the integrity of DDR pathway. The key role of DDR in regulating activated oncogenes indicates that maintain or restore the integrity of DDR pathway might provide a new strategy in cancer prevention and therapy.

Key words oncogene, cellular senescence, OIS, DDR, DNA hyper-replication

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00277

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30771194).

**Corresponding author.

Tel: 86-871-3802068, E-mail: luoyingabc@yahoo.com

Received: April 30, 2009 Accepted: August 31, 2009