

细胞衰老与衰老细胞*

王 璞^{1, 2, 3, 4)**} 陈露萍^{1, 2, 3, 4)**} 李清泉⁴⁾ 汤奇胜^{1, 2, 3, 4)}
沈亦雯^{1, 2, 3, 4)} 朱剑虹^{1, 2, 3, 4)***}

⁽¹⁾ 复旦大学附属华山医院神经外科, 上海 200040; ⁽²⁾ 复旦大学医学神经生物学国家重点实验室, 上海 200032;

⁽³⁾ 复旦大学脑科学研究院, 上海 200032; ⁽⁴⁾ 复旦大学上海医学院, 上海 200032)

摘要 细胞衰老(cellular senescence)是一个应激导致细胞生长停滞的生理过程。一部分发生衰老的细胞会被机体自身清除, 但另一些衰老的细胞会随着时间的推移在体内积累增多, 并分泌一些免疫刺激因子, 导致低水平炎症发生, 引起周围组织衰老或癌变, 这类具有特殊生物学特征和功能的细胞就是衰老细胞(senescent cell)。实验揭示, 衰老细胞不仅是衰老过程的产物, 也可能是组织器官进一步衰退的重要原因。近日, Baker 等的一项研究成果(*Nature*, 2011, **479**(7372): 232-236)表明, 清除衰老细胞可延缓小鼠的衰老进程, 该成果有望开辟出一条对抗衰老的新途径。

关键词 细胞衰老, 衰老细胞, p16^{Ink4a} 基因, AP20187, 干细胞

学科分类号 Q2, R3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00013

一直以来, 人们希望能够找到延缓衰老的方法。近年来的研究发现^[1-6], 使用药物作用于某些已发生衰老的细胞可以影响机体的衰老进程, 这提示衰老细胞不仅是衰老过程的产物, 也可能是个体进一步衰退的诱因。近日, Baker 等^[7]在《自然》(*Nature*)杂志上报道, 通过药物清除衰老细胞可延缓动物衰老, 这是首次证明去除衰老细胞对个体有益。由此我们认为, 细胞衰老是一个响应刺激的生理学过程, 它使细胞停止生长以应对不良后果, 在这些发生了衰老的细胞中, 并不是所有的都是衰老细胞, 只有其中一部分会通过释放小分子物质导致低水平炎症发生, 诱使临近组织衰退或癌变, 最终将个体引向衰老, 这类起特殊作用的细胞才是衰老细胞。理解衰老细胞在细胞衰老过程中的作用并重视对它的研究和应用, 将对开辟抵抗衰老的新途径产生积极意义。

1 细胞衰老的过程及机制

细胞衰老(cellular senescence)是一个与机体老化相伴的渐进事件, 其成因复杂, 可能涉及多个过程和机制, 近年来被广泛研究。

1.1 细胞衰老出现的诱因

已有研究表明, 多种内外刺激均可诱发衰老, 其中最主要的诱因是由环境危害、遗传缺陷或内源性因素等造成的 DNA 断裂和氧化损伤^[8-12]。一旦这些损伤威胁到整个 DNA 修复机制, 细胞就会出现衰老。普通细胞过表达了某些致癌基因(如 Ras/Raf/MEK/ERK 信号级联通路上的一些活性元件)或染色体结构发生变化, 如端粒缩短(telomere shortening), 也会衰老^[13-16]。

1.2 细胞衰老涉及信号传导的过程

现有多种关于人类细胞衰老分子机制的假说, 如氧化性损伤、端粒长度、发育程序、线粒体 DNA(mtDNA)、沉默信息调节蛋白复合物(silencing information regulator complex, Sir Complex)和关键

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2010CB945504, 2012CB966300, 2009CB941100), 国家自然科学基金(30870805, 90919002)和上海市科委基础研究重点项目(08dj1400503)资助。

** 共同第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 021-52888274, E-mail: jzhu@fudan.edu.cn

收稿日期: 2012-01-08, 接受日期: 2012-02-28

基因(如 *SGS1*、*WRN*)等, 涉及包括 Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt, FoxO, SIR2.1 等在内的多条信号转导通路^[17-20], 其中最主要的两条分别由 *p53* 和 *p16/Ink4a-RB* 介导。

p53 信号通路参与细胞衰老调控的基本过程为: a. 端粒功能异常和 / 或 DNA 损伤; b. *p53* 的损伤应答被激活; c. 依赖于 *p53* 信号的相关基因(如 *p21*)进行转录, 编码表达一系列蛋白质产物; d. 这些功能蛋白诱导细胞出现衰老样生长停止 (senescent-like growth arrest). 此种衰老行为并不能被促细胞分裂剂所逆转, 而只有在将 *p53* 失活的情况下, 细胞才会重新进入分裂周期^[21-22]。

人类 *p16^{Ink4a}* 基因的正式名称是周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A), 又称多肿瘤抑制因子 -1(multiple tumor suppressor 1, MTS-1), 其编码一个含 156 个氨基酸残基, 分子质量为 16 ku 的细胞周期调控相关蛋白 p16^[23]。 *p16/Ink4a-RB* 信号通路参与细胞衰老调控的基本过程为: a. 致癌基因表达、染色体

变构和 / 或多种压力胁迫(stress)因素(如较差的细胞生长环境); b. *p16* 基因被诱导表达, *pRB* 基因被激活; c. *pRB* 通过异染色质介导, 在含有 E2F 和 / 或其他可能促进细胞生长的基因位点处产生沉默抑制作用 (senescence-associated DNA damage foci, SDF), 阻断细胞的继续分裂。在 Rb 参与的衰老调控中, 即使采用将 *p53* 或 / 和 *pRB* 失活的方式, 细胞也无法重新获得生长能力^[24-25]。

上述两条信号通路被认为在大多数情况下是平行的, 如 *p53* 通常介导由端粒功能异常和 DNA 损伤引起的衰老。而 *p16/Ink4a-RB* 主要响应致癌基因表达、染色质断裂和各种压力胁迫等事件, 这或是有利于受损细胞几乎无一例外地被衰老程序所捕获。但近年的一些研究发现, 上述两条信号通路也有重叠和交叉的部分, 如通过同源重组技术将人肺成纤维细胞的 *p53* 或 *pRB* 失活, 就可以避开衰老, 而 *p21* 也被部分科学家认为是 *p53* 和 *pRB* 的联系者^[26](图 1)。

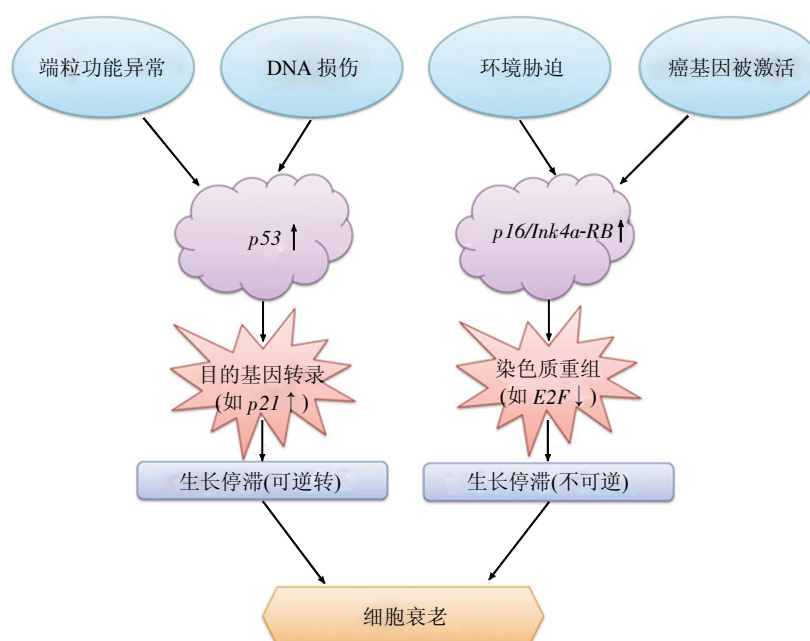


Fig. 1 Various stimuli of senescence converge on common two signalling pathways

图 1 不同刺激激活 *p53* 和 *p16/Ink4a-RB* 信号通路引起细胞衰老

1.3 细胞衰老的作用

当前对于细胞衰老作用的认识主要集中在两个方面: 一是细胞在严重受损后启动应答程序, 激活包括 *p53* 等在内的效应元件, 诱使细胞停止生长,

阻止其向不良方向发展, 这是一个积极的防御保护机制; 另一方面, 随着年龄的增长, 那些因发生衰老而停止生长的细胞会在体内不断积聚, 其中的衰老细胞会产生降解酶或释放炎症因子, 破坏临近组

织结构和功能, 诱发机体衰老^[27]. 从这点上看, 细胞衰老虽有利于个体在年轻时期抵御伤害, 但对于晚年累积性的衰老或癌症却难以再发挥作用.

1.4 抵抗细胞衰老的途径

已建立的抵抗细胞衰老的方法主要基于基因、蛋白质和小分子药物三个层次. 王宝恒等^[28]研究了寿命相关基因 *LASS1* 与神经元衰老的相关性, 发现某些长寿保障基因可能会是抵抗细胞衰老的分子靶点. 彭琪等^[29]探讨了去乙酰化酶 Sirtuin 与衰老的关系, 指出其家族成员 SIRT1 和 SIRT6 等在抗衰老过程中发挥重要作用, Sirtuin 酶有望成为衰老相关疾病的新型治疗靶点. 而高凌云等^[30]分析了近年发现的一些可延缓衰老的小分子物质, 如丙戊酸 (valproic acid) 和雷帕霉素 (rapamycin), 总结出筛选和研制可治疗衰老相关性疾病的小分子物质是一条新途径.

2 衰老细胞的作用

2.1 衰老细胞研究的新进展

近日, Baker 等^[7]完成了一项有关衰老的重要研究, 他们通过清除小鼠体内的衰老细胞成功延缓了衰老进程. 该成果被《科学》(Science)杂志评为 2011 年的十大科学进展.

在该研究中, 研究者首先提出假说: 衰老细胞在器官中的积聚是引致动物衰老的原因. 根据这一假设, 他们构建衰老标记基因 *p16^{Ink4a}* 启动子驱动共表达 *FKBP-Casp8* 及 *EGFP* 的质粒, 将这一质粒注入小鼠受精卵并筛选出其发育而来的生殖系统中整合有这一质粒的小鼠, 将这些小鼠的子代 (即 INK-ATTAC 转基因小鼠) 与易发生衰老的 BubR1H/H 小鼠杂交得到 BubR1H/H; INK-ATTAC 小鼠模型, 该小鼠易发生衰老并且理论上在全身的衰老细胞中都会表达外源导入的 *FKBP-Casp8* 和 *EGFP* 基因. 小分子靶向基因合成药物 AP20187 可激活凋亡相关蛋白 Casp8 导致绿色的衰老细胞发生凋亡. 通过这一转基因途径, 小鼠体内的衰老细胞被成功清除. 然后他们评估了去除这些衰老细胞后小鼠的三项主要衰老体征, 包括肌肉萎缩、皮肤褶皱和白内障的形成. 通过与对照组比较, 研究者发现, 药物处理组的小鼠表现出了较对照组更强的对抗衰老所致紊乱的耐受力——小鼠没有患上白内障, 避免了随年龄增长出现的肌肉萎缩, 并能在滚轮中锻炼更长的时间, 此外, 受试小鼠保持了较丰厚的皮下脂肪层, 只产生了较少的皱纹. 不过研究结果也表明, 清除衰老细胞并不能扭转衰老, 受试小鼠的寿命与对照组相比并没有明显的延长 (图 2).

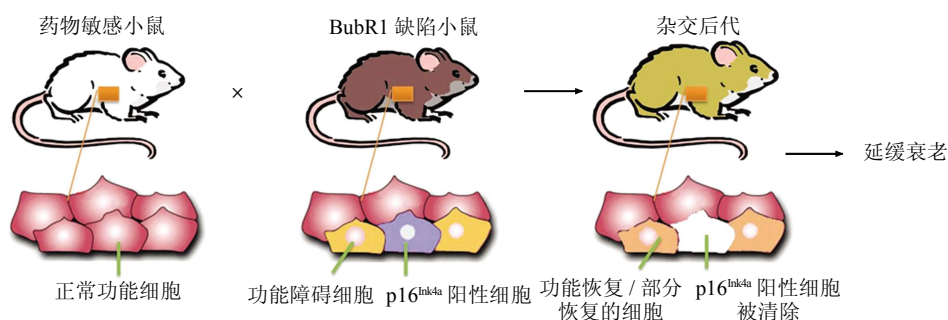


Fig. 2 Experimental procedure used by Baker *et al.*

图 2 Baker 等的实验流程示意图

2.2 对衰老细胞作用的新认识

上述研究首次证明了去除衰老细胞对个体有益, 这有助于我们对衰老细胞形成一个全新的认识. 首先, 衰老细胞来源于细胞衰老的过程, 但并不是所有衰老 (即停止生长) 了的细胞都是衰老细胞, 衰老细胞必须是在形态、基因表达模式和产物、染色体结构等方面具有一定的特殊性, 如形态上变得扁平, 体积增大, 胞质空泡化, 核质比及线

粒体质量增加, *p53* 和 / 或 *p16/Ink4a-RB* 信号通路上的相关基因活化, β - 半乳糖苷酶的表达水平升高, 染色体上的分子发生磷酸化导致变构等^[31-33], 更关键的区别在于, 衰老细胞会释放小分子物质对周围组织产生不良影响. 其次, 结合细胞衰老的作用, 我们推测, 作为响应外 / 内部多种刺激因素的应答过程, 细胞衰老的发生对于受损组织细胞延缓衰老、防止癌变具有重要的积极作用. 但细胞衰老

并不能使个体永生, 它的产物——衰老细胞一方面自身停止生长, 在组织器官中积聚, 延迟消亡, 另一方面又通过释放小分子物质使得周围的细胞开始

衰老或加速癌变, 最终使得整个机体发生衰老(图3). 从这一角度来看, 认识到衰老细胞的重要性是开辟对抗衰老新途径的重要一步.

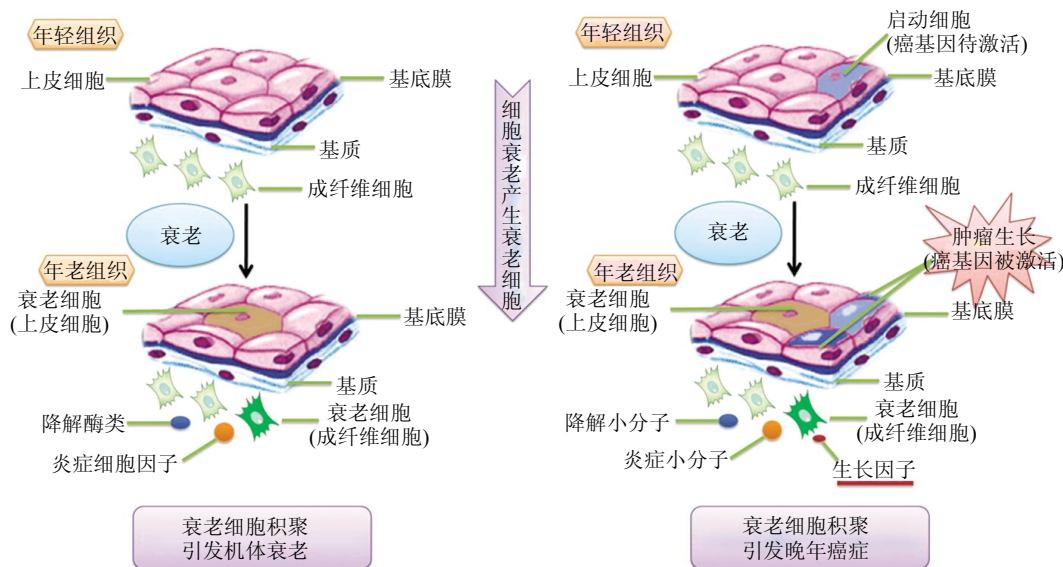


Fig. 3 The differences and relations between cellular senescence and senescent cell

图3 细胞衰老与衰老细胞的区别与联系

3 清除衰老细胞

3.1 识别衰老细胞

现有识别衰老细胞的方法包括: 形态学观察, 衰老相关 β -半乳糖苷酶(senescence associated β galactosidase, Sen- β -gal)的表达水平, $p53$ 及 $p16/Ink4a-RB$ 信号通路的活化情况和 γ -H2AX 染色等. 有研究者在衰老的人二倍体成纤维细胞核中观察到呈点状聚集的特征性异染色质结构, 即衰老相关异染色质灶(senescence-associated heterochromatin foci, SAHF)^[34], 该发现被认为是为识别衰老细胞提供了一个新的生物学标志. 不过, 上述方法仅适用于体外检测, 这阻碍了对衰老细胞的体内研究.

迄今已先后有多项研究证明 $p16^{Ink4a}$ 与衰老相关. 首先, $p16^{Ink4a}$ 通常在衰老细胞而并不在处于静止期或分化终末期的细胞中表达^[35-36]. 其次, 在某些细胞中激活 $p16^{Ink4a}$ 会促成衰老相关异染色质灶的形成, 后者会诱导一些参与细胞增殖前调控的关键基因沉默, 从而导致细胞分裂停止^[37]. 再者, 诱导 $p16^{Ink4a}$ 表达的主要因素包括培养/生存环境压力胁迫, 染色体端粒受损或 DNA 损伤等, 而这些也

正是衰老的诱因. 并且, 在啮齿类动物和人的身上, 随着年龄的增长 $p16^{Ink4a}$ 的表达量和活性会增加^[38-39], 将导致衰老组织中干/祖细胞数量减少^[40-42].

现在, 越来越多的科学家认可 $p16^{Ink4a}$ 是细胞衰老的重要调控基因^[43], 其不仅能在一定程度上反映衰老的进程, 还有可能对衰老细胞再生修复产生影响^[44]. Baker 等正是以 $p16^{Ink4a}$ 基因来标记衰老细胞, 实现了对衰老细胞的识别.

3.2 清除衰老细胞

评价衰老细胞对机体的作用, 最直接的证据就是清除衰老细胞后个体的反应. Baker 等通过转基因方法, 巧妙地使用衰老标记基因 $p16^{Ink4a}$ 启动子来驱动凋亡相关基因 *Caspase 8* (*Casp8*) 和报告基因 *EGFP*, 这样转基因小鼠体内的衰老细胞就携带上了两个特异性标签, 即表达 *Casp8* 蛋白和带有绿色荧光. 而一旦这些衰老细胞接触到由腹腔注射进入体内的 *Casp8* 活化剂 AP20187, 即可启动细胞膜上 *Casp8* 的凋亡程序, 使衰老细胞发生程序性死亡, 从而将其特异性地清除^[45]. 正是基于对衰老细胞的特异性标记和清除, 研究者才完成了对去除衰老细胞后动物衰老体征的变化情况进行评估.

4 衰老细胞的研究意义和展望

最近, 来自 Baker 等的研究成果为科学界展示了一个延缓衰老的美好前景, 即清除体内的衰老细胞有可能使机体免受衰老的破坏. 该工作首次证明了衰老细胞可推动衰老进程, 去除该细胞对个体有益, 这被认为将有望从根本上推进衰老领域的研究和应用. 此外, 该研究加深了人们对衰老细胞的理解, 使我们形成了对衰老细胞新的认识. 但该研究使用的转基因方法目前仅能在动物身上做研究, 在人上证明清除衰老细胞对延缓衰老有重要作用还有很长的路要走.

近日, 另有科学家报道(*Nature Communications*, 2012, 3: 608)将来源于年轻健康小鼠肌肉中的干/祖细胞注射入快速老化模型小鼠 (senescence-accelerated prone mouse, SAMP8) 体内, 与对照组体弱和早衰的情况不同, 接受了干/祖细胞的小鼠健康状况得到改善, 并比预期多存活了 1~2 倍长的时间^[46]. 该研究采用与 Baker 等不同的策略获得了相似的结果, 这提示我们, 随着生物医学的发展, 以干细胞移植为代表的再生医学主要是使外源多能性干细胞进入体内填补受损组织的结构和功能, 其是一种由外向内的修复治疗, 而衰老医学研究通过清除体内衰老细胞来延缓衰老进程, 抵抗衰老相关疾病则是一种自内而外的清除治疗. 随着这两项重要技术的逐步发展和融合, 未来对衰老的研究和治疗将会有望取得更多的突破.

参 考 文 献

- [1] Robles S J, Adami G R. Agents that cause DNA double strand breaks lead to p16^{INK4a} enrichment and the premature senescence of normal fibroblasts. *Oncogene*, 1998, **16**(9): 1113-1123
- [2] Elmore L W, Rehder C W, Di X, *et al.* Adriamycin-induced senescence in breast tumor cells involves functional p53 and telomere dysfunction. *J Biol Chem*, 2002, **277**(38): 35509-35515
- [3] Kim J H, Kim J H, Lee G E, *et al.* Identification of a quinoxaline derivative that is a potent telomerase inhibitor leading to cellular senescence of human cancer cells. *Biochem J*, 2003, **373** (Pt 2): 523-529
- [4] Michaloglou C, Vredeveld L C, Soengas M S, *et al.* BRAF^{E600}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 2005, **436**(7051): 720-724
- [5] Rebbaa A, Zheng X, Chou P M, *et al.* Caspase inhibition switches doxorubicin-induced apoptosis to senescence. *Oncogene*, 2005, **22**(18): 2805-2811
- [6] Tong Y, Zhao W, Zhou C, *et al.* PTTG1 attenuates drug-induced cellular senescence. *PLoS One*, 2011, **6**(8): e23754
- [7] Baker D J, Wijshake T, Tchkonia T, *et al.* Clearance of p16^{INK4a}-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011, **479**(7372): 232-236
- [8] Von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, *et al.* Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev*, 2005, **126**(1): 111-117
- [9] DiLeonardo A, Linke S P, Clarkin K, *et al.* DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev*, 1994, **8**(21): 2540-2551
- [10] Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, *et al.* Aging and genome maintenance: lessons from the mouse?. *Science*, 2003, **299**(5611): 1355-1359
- [11] Samper E, Nicholls D G, Melov S. Mitochondrial oxidative stress causes chromosomal instability of mouse embryonic fibroblasts. *Aging Cell*, 2003, **2**(5): 277-285
- [12] 马 宏, 张宗玉, 童坦君. H₂O₂ 诱发人成纤维细胞衰老样变化的基因表达谱. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30**(1): 72-77
- [12] Ma H, Zhang Z Y, Tong T J. *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30**(1): 72-77
- [13] Bringold F, Serrano M. Tumor suppressors and oncogenes in cellular senescence. *Exp Gerontol*, 2000, **35**(3): 317-329
- [14] 司晓宇, 罗 瑛. 衰老或肿瘤: 癌基因诱导的双向性. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(12): 1530-1535
- [14] Si X Y, Luo Y. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(12): 1530-1535
- [15] Lundberg A S, Hahn W C, Gupta P, *et al.* Genes involved in senescence and immortalization. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, **12**(6): 705-709
- [16] Narita M, Lowe S W. Executing cell senescence. *Cell Cycle*, 2004, **3**(3): 244-246
- [17] Marchand A, Atassi F, Gaaya A, *et al.* The Wnt/beta-catenin pathway is activated during advanced arterial aging in humans. *Aging Cell*, 2011, **10**(2): 220-232
- [18] Liu S, Liu S, Wang X, *et al.* The PI3K-Akt pathway inhibits senescence and promotes self-renewal of human skin-derived precursors *in vitro*. *Aging Cell*, 2011, **10**(4): 661-674
- [19] Klotz D E, Burgering B M. The PKB/FOXO switch in aging and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1813**(11): 1926-1937
- [20] Langley E, Pearson M, Faretta M, *et al.* Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *EMBO J*, 2002, **21**(10): 2383-2396
- [21] Herbig U, Jobling W A, Chen B P, *et al.* Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21(CIP1), but not p16(INK4a). *Mol Cell*, 2004, **14**(4): 501-513
- [22] Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. *Eur J Biochem*, 2001, **268**(10): 2784-2791
- [23] Serrano M, Hannon G J, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D CDK4. *Nature*, 1993, **366**(6456): 704-707
- [24] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey M R, *et al.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest*, 2004, **114**(9): 2537-2547

- 1299–1307
- [25] Beauséjour C M, Krtolica A, Galimi F, *et al.* Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *EMBO J*, 2003, **22**(16): 4212–4222
- [26] Wei W, Jobling W A, Chen W, *et al.* Abolition of cyclin-dependent kinase inhibitors p16 Ink4a and p21 Cip1/Waf1 functions permits Ras-induced anchorage-independent growth in telomerase-immortalized human fibroblasts. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(8): 2859–2870
- [27] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 2005, **120**(4): 513–522
- [28] 王宝恒, 傅玉才, 史桂芝, 等. LASS1 基因克隆及其在大鼠脑皮层的表达与神经元衰老的相关性初步研究. *生物化学与生物物理进展*, 2006, **33**(8): 760–768
- Wang B H, Fu Y C, Shi G Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33**(8): 760–768
- [29] 彭 琪, 陈维春, 刘新光. 去乙酰化酶 Sirtuin 与衰老的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(12): 1271–1277
- Peng Q, Chen W C, Liu X G. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(12): 1271–1277
- [30] 高凌云, 李国栋, 童坦君. 延缓衰老相关的小分子物质研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(9): 932–938
- Gao L Y, Li G D, Tong T J. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(9): 932–938
- [31] Zhang H, Pan K H, Cohen S N. Senescence-specific gene expression fingerprints reveal cell-type-dependent physical clustering of up-regulated chromosomal loci. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(6): 3251–3256
- [32] Passos J, Saretzki G, Ahmed S, *et al.* Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent replicative senescence. *PLoS Biol*, 2007, **5**(5): e110
- [33] Coppé J P, Patil C K, Rodier F, *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 2008, **6**(12): 2853–2868
- [34] Narita M, Nunez S, Heard E, *et al.* Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell*, 2003, **113**(6): 703–716
- [35] Alcorta D A, Xiong Y, Phelps D, *et al.* Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 (INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(24): 13742–13747
- [36] 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
- [37] 李 倩, 马利伟, 张宗玉, 等. 衰老相关异染色质聚集——细胞衰老生物学新标志. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(11): 1123–1128
- Li Q, Ma L W, Zhang Z Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(11): 1123–1128
- [38] Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, *et al.* p16INK4A is a robust *in vivo* biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell*, 2006, **5**(5): 379–389
- [39] Liu Y, Sanoff H K, Cho H, *et al.* Expression of p16 (INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*, 2009, **8**(4): 439–448
- [40] Janzen V, Forkert R, Fleming H E, *et al.* Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature*, 2006, **443**(7110): 421–426
- [41] Krishnamurthy J, Ramsey M R, Ligon K L, *et al.* p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. *Nature*, 2006, **443**(7110): 453–457
- [42] Molofsky A V, Slutsky S G, Joseph N M, *et al.* Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. *Nature*, 2006, **443**(7110): 448–452
- [43] Ohtani N, Yamakoshi K, Takahashi A, *et al.* The p16INK4a-RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *J Med Invest*, 2004, **51**(3–4): 146–153
- [44] Sharpless N E. Ink4a/Arf links senescence and aging. *Exp Gerontol*, 2004, **39**(11–12): 1751–1759
- [45] Pajvani U B, Trujillo M E, Combs T P, *et al.* Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipodystrophy. *Nat Med*, 2005, **11**(7): 797–803
- [46] Lavasani M, Robinson A R, Lu A, *et al.* Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. *Nat Commun*, 2012, **3**: 608

Cellular Senescence and Senescent Cell*

WANG Pu^{1,2,3,4)**}, CHEN Lu-Ping^{1,2,3,4)**}, LI Qing-Quan⁴⁾, TANG Qi-Sheng^{1,2,3,4)},
SHEN Yi-Wen^{1,2,3,4)}, ZHU Jian-Hong^{1,2,3,4)***}

⁽¹⁾ Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

⁽²⁾ State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University, Shanghai 200032, China;

⁽³⁾ Institutes of Brain Science, Fudan University, Shanghai 200032, China;

⁽⁴⁾ Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Cellular senescence is a process that leads to a growth arrest. Some of these cells are cleared after being in a state of alive but lose the ability to divided long time, while some cells (named senescent cell) accumulate in aging tissues, secrete agents that stimulate the immune system and cause low-level inflammation, which may disrupt nearby tissue structure and function even promote cancer progression. A recent report in *Nature* by Baker *et al.* introduced a method of delaying aging process by clearing senescent cells in mice. The findings raise the prospect that any therapy that rids the body of senescent cells would protect it from the ravages of aging.

Key words senescent cell, cellular senescence, *p16^{Ink4a}*, AP20187, stem cell

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00013

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2010CB945500, 2012CB966300, 2009CB941100), The National Natural Science Foundation of China (30870805, 90919002) and The Natural Science Foundation of Shanghai City (08dj1400503).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

Tel: 86-21-52888274, E-mail: jzhu@fudan.edu.cn

Received: January 8, 2012 Accepted: February 28, 2012