PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2026,53(1):92~104
www.pibb.ac.cn

端粒延长替代机制在端粒酶阴性肿瘤和衰老细胞中的作用与机制*

贾同欣　熊梦婕　侯凯龙　刘嘉华　张昊楠　贾舒婷**　刘　静**
（昆明理工大学医学部基础医学院，衰老与肿瘤分子遗传学实验室，昆明 650500）

摘要　端粒延长替代机制（alternative lengthening of telomeres，ALT）是一种高度依赖于同源重组的DNA损伤修复过程，其通过DNA修复机制介导端粒DNA的合成，因此该过程也伴随着一些独特的表型：比如复制压力累积、小分子泛素相关修饰物蛋白（small ubiquitin-related modifier protein，SUMO）依赖的ALT相关早幼粒细胞白血病（promyelocytic leukemia，PML）蛋白小体（ALT-associated PML bodies，APBs）上调以及染色质的动态重塑等。大部分的肿瘤细胞主要通过重新激活端粒酶延长端粒，而大约10%~15%的肿瘤细胞由于缺失端粒酶活性，则是通过启动ALT来维持端粒长度。与端粒酶阴性肿瘤类似，绝大多数体细胞由于端粒酶活性低或缺失导致细胞在分裂增殖过程中端粒逐渐缩短最终进入衰老状态。值得注意的是，有研究发现，在细胞衰老的进程中也伴随着复制压力积累和APBs的增加等类似“ALT激活”的现象，提示衰老细胞与端粒酶阴性肿瘤之间可能具有某些共同的调控机制。尽管这些“ALT激活”的衰老细胞中端粒长度并未有效延长，但ALT可能是衰老细胞逃逸衰老进而肿瘤化的途径之一。因此，本文针对端粒酶阴性肿瘤和衰老细胞典型特征的相关性进行较全面的综述，阐明ALT在调控细胞衰老和肿瘤发生过程中的潜在机制，为临床上端粒酶阴性肿瘤的治疗提供潜在的靶点和策略。

关键词　端粒延长替代机制，端粒酶阴性肿瘤，衰老细胞，复制压力，染色质可及性
中图分类号　Q71　　**DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0310　　**CSTR**：32369.14.pibb.20250310

端粒（telomere）是存在于真核细胞线性染色体末端的一小段DNA-蛋白质复合体，其与端粒结合蛋白一起构成了特殊的“帽子”结构，主要作用是保持染色体的完整性和控制细胞分裂周期。在正常体细胞中，每次细胞分裂都会导致端粒进行性缩短，而肿瘤细胞为了实现永生化，通常会过度激活癌基因（如髓细胞增生症癌基因（myelocytomatosis oncogene，*MYC*））或诱导端粒酶逆转录酶（telomerase reverse transcriptase，*TERT*）基因（编码端粒酶催化亚基）启动子的突变重新激活端粒酶延长端粒，从而避免细胞进入衰老或凋亡程序[1]。然而，在10%~15%的肿瘤细胞中，由于缺失端粒酶活性，细胞会通过激活端粒延长替代机制（alternative lengthening of telomeres，ALT）来克服肿瘤细胞快速增殖而导致的端粒缩短问题，这类肿瘤被称为端粒酶阴性肿瘤[2]。

端粒酶阴性肿瘤存在于一些特定的癌症类型中，如肉瘤、神经内分泌肿瘤和神经胶质瘤。相较于泛癌总体特征，该类肿瘤侵袭性更强，预后更差[3]。由于缺乏端粒酶活性，许多抑制端粒酶活性的药物在这些肿瘤中效果有限，而抑制ALT的激活可能是端粒酶阴性肿瘤治疗的潜在策略[4]。ALT是一种以端粒的DNA序列作为模板，利用DNA修复机制，如断裂诱导复制（break-induced replication，BIR）、易错性保守DNA合成机制或同源重组（homologous recombination，HR）等介导端粒的合成，从而维持端粒长度[5]。因此，端粒

* 昆明理工大学-昆明理工大学附属医院（云南省第一人民医院）医学联合专项（KUST-KH2022007Y）和云南省兴滇英才支持计划“青年人才”项目资助。
** 通讯联系人。
贾舒婷 Tel：13577116928，E-mail：shutingjia@kust.edu.cn
刘静 Tel：13008664669，E-mail：jingliu@kust.edu.cn
收稿日期：2025-06-30，接受日期：2025-11-10

酶阴性的肿瘤细胞中端粒长度表现出异质性，且具有独特的ALT相关表型，例如ALT相关早幼粒细胞白血病（promyelocytic leukemia，PML）蛋白小体（ALT-associated PML bodies，APBs）、高频率的端粒同源姐妹染色单体交换（telomeric sister chromatid exchanges，T-SCEs）、丰富的端粒染色体外端粒重复序列（extrachromosomal telomeric repeat，ECTR；如C-Circle、T-Circle），以及染色体可及性的动态改变等，这些现象也被认为是ALT激活的标志（图1右）[1，6]。

与端粒酶阴性肿瘤类似，衰老细胞也表现出端粒酶活性降低和端粒缩短等特征。此外，衰老细胞在周期阻滞状态下可经由表观遗传重编程及衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）介导的微环境重塑，自发获得干细胞样特征并恶性转化为肿瘤细胞（图1左）[7]。例如：B-Raf原癌基因（B-Raf proto-oncogene，BRAF）/神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物（neuroblastoma RAS viral oncogene homolog，NRAS）激活突变可首先触发黑色素细胞癌基因诱导衰老；细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A基因（cyclin-dependent kinase inhibitor 2A，*CDKN2A*）编码的$p16^{Ink4a}$/选择性读码框蛋白（alternative reading frame，ARF）或者磷酸酶与张力蛋白同源物蛋白（phosphatase and tensin homolog，PTEN）缺失后，衰老阻滞瓦解，细胞迅速进展为侵袭性黑色素瘤[8]。此外，在肝癌Huh7细胞中，部分细胞于长期体外培养期间可自发衰老，其机制与hTERT转录沉默及端粒进行性缩短密切相关[8]。这些研究提示，随着肿瘤进展部分细胞可能通过某种机制逃逸衰老进而继续增殖，ALT途径的激活可能是细胞逃逸端粒缩短导致的复制性衰老继续存活的潜在机制。

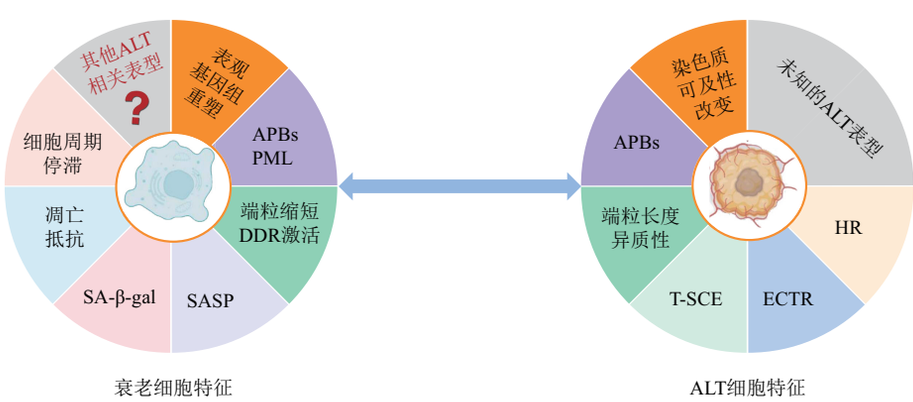


Fig. 1　The nexus between senescent cells and ALT tumors

图1　衰老细胞和ALT肿瘤的连接点

APBs：ALT相关PML小体（ALT-associated PML bodies）；PML：幼粒细胞白血病基因编码蛋白；SASP：衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype）；SA-β-gal：衰老相关β半乳糖苷酶（senescence-associated β-galactosidase）；T-SCE：端粒同源姐妹染色单体交换（telomeric sister chromatid exchange）；ECTR：端粒染色体外重复序列（extrachromosomal telomeric repeat）；HR：同源重组（homologous recombination）。

近年的研究发现，端粒酶阴性肿瘤与衰老细胞之间展现出一些复杂的趋同性，如复制压力累积、小分子泛素相关修饰物蛋白（small ubiquitin-related modifier protein，SUMO）修饰网络重塑、APBs动态扩增，以及染色质可及性（chromatin accessibility）的时空重编程，提示端粒酶阴性肿瘤与衰老细胞之间可能具有某些协同调控的网络，而ALT可能是细胞衰老进程中逃逸衰老并肿瘤化的途径之一（图1）。因此，本文围绕ALT在端粒酶阴性肿瘤和细胞衰老中的作用进行阐述，既有助于剖析衰老与肿瘤的复杂联系，也为端粒酶阴性肿瘤的治疗提供潜在治疗策略。

1　端粒替代延长机制与端粒维持

ALT是一种不依赖端粒酶的端粒维持机制，主要通过同源重组来延长端粒，帮助细胞逃逸因端粒缩短导致的衰老或凋亡。ALT机制主要包括3个核心过程：端粒处复制压力或DNA损伤信号的累积，

端粒DNA的合成，以及重组中间体的解旋和端粒维持[5]。

1.1 端粒处复制压力或DNA损伤信号的累积

研究表明，ALT的启动可能与端粒处的DNA损伤和复制压力造成双链断裂（double strand break，DSB）相关[9]。DSBs发生时，首先由MRN复合物（Mre11-Rad50-Nbs1）识别并结合DSB，然后募集并激活共济失调毛细血管扩张突变蛋白（ataxia-telangiectasia mutated，ATM），激活的ATM可以磷酸化转录因子C端结合蛋白相互作用蛋白（C-terminal-binding protein interacting protein，CtIP），再与乳腺癌相关蛋白1（breast cancer type 1 susceptibility protein，BRCA1）相互作用，形成BRCA1/MRN/CtIP复合体，启动短程DNA末端切除产生3'单链DNA（ssDNA）。接着，BRCA1-BRCA1相关RING结构域蛋白1（BRCA1-associated RING domain protein 1，BARD1）复合体招募并促进核酸外切酶1（exonuclease 1，EXO1）和DNA复制解旋酶/核酸酶2（DNA replication helicase/nuclease 2，DNA2）依赖的长程DNA末端切除，为同源重组提供更长的同源序列[10]。同时，DNA重组解旋酶家族（recombination helicase family，RecQs）的解旋酶（如布卢姆综合征RecQ样解旋酶（Bloom syndrome RecQ like helicase，BLM）或沃纳综合征RecQ样解旋酶（Werner syndrome RecQ like helicase，WRN））和ssDNA结合蛋白复制蛋白A（replication protein A，RPA）的协同作用是DNA2的核酸切除功能的必要条件。最后BRCA1和BRCA2介导RPA与RAD52重组酶交换，从而促进HR修复[11]。另一方面，ATM的激活还会介导非同源末端连接（non-homologous end joining，NHEJ），其中经典型NHEJ（classical non-homologous end-joining，c-NHEJ）抑制ALT，而替代型NHEJ（alternative non-homologous end-joining，alt-NHEJ）则通过制造并修补重组-可塑端粒，间接促进并维持ALT表型[12]。目前，ALT细胞中HR和NHEJ的重要性还有很多争议，但最新的研究表明，保守的端粒维持组分1（conserved telomere maintenance component 1，CTC1）-抑制CDC31突变体1（suppressor of cdc thirty-one 1，STN1）-端粒长度调控蛋白TEN1同源物（telomere length regulation protein TEN1 homolog，TEN1）（CST）复合体通过抑制DNA末端切除，阻断同源重组修复途径，提示靶向干扰CST-DNA或CST-BLM相互作用，可在保留HR缺陷的同时解除该刹车，为增强ALT肿瘤、胶质瘤等对聚（ADP-核糖）聚合酶（poly（ADP-ribose）polymerase，PARP）抑制剂及铂类化疗的敏感性提供新策略[13]。

1.2 端粒DNA的合成

APBs是ALT细胞中端粒合成的主要场所，由PML蛋白形成的核内结构，包含PML、SP100、SUMO蛋白、端粒结合蛋白（如端粒重复序列结合因子（telomeric repeat-binding factor，TRF）1、TRF2、端粒保护蛋白1（protection of telomeres 1，POT1）、阻遏激活蛋白1（repressor/activator protein 1，RAP1））以及DNA损伤响应和修复因子（如RAD51、RAD52、BLM和MRN复合体等）[11, 14]。当ALT被激活时，APBs通过SUMO和SUMO相互作用基序（SUMO-interaction motif，SIM）的相分离形成支架包裹端粒DNA和相关蛋白质，为HR介导的端粒延长提供反应环境[11]。其中，E3泛素连接酶活化STAT蛋白抑制因子（protein inhibitor of activated STAT，PIAS）4和甲基甲磺酸盐敏感蛋白21（methyl methanesulfonate-sensitive 21，MMS21）介导SUMO修饰是APBs形成和ALT介导端粒合成的关键[14]。虽然在人类ALT细胞中RAD51和RAD52已被证明在HR的过程中起着至关重要的作用，但是其修复过程依赖于RAD52介导的BIR修复途径[3]。BIR的修复过程主要在G2/M期发生，并由RAD52介导和促进ssDNA末端侵入双链DNA形成置换环（D-loop）[15]。在BIR中，3'-ssDNA突出端侵入同源序列，以DNA聚合酶δ亚基3/4（DNA polymerase delta subunit 3/4，POLD3/4）依赖性方式进行端粒复制[16]。除此之外，在有丝分裂早期，ALT细胞还能通过有丝分裂期DNA合成（mitotic DNA synthesis，MiDAS）延长端粒。与G2期BIR不同，ALT相关MiDAS依赖于SLX4结构特异性核酸内切酶亚基（SLX4 structure-specific endonuclease subunit）和RAD52，其通过复制体（如增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）-复制因子C（replication factor C，RFC）-POLD3）进行保守的端粒DNA合成[17]。

1.3 重组中间体的解旋和端粒维持

在DNA合成完成后，端粒处的重组中间体必须被解开，进而分离相互缠绕的DNA分子，维持

染色体的稳定性。该过程主要通过两种方式实现。一种是由BLM-TOP3A-RMI1/2（BTR）复合体主导的解旋（dissolution），通过双霍利迪连接体（Holliday junction，HJ）的逆向分支迁移形成“蝴蝶形”中间体，随后拓扑异构酶IIIα（topoisomerase III alpha，TOP3A）切断并重新连接DNA，产生非交叉（non-crossover）产物。该途径不引入端粒序列重排，是ALT细胞维持端粒稳定的首选方式。另一种则是结构特异性核酸酶如SMX复合体（包括SLX-4、结构特异性核酸内切酶亚基MUS81-减数分裂必需结构特异性核酸内切酶1（essential meiotic structure-specific endonuclease 1，EME1）和结构特异性核酸内切酶亚基XPF-切除修复交叉互补组1（excision repair cross-complementation group 1，ERCC1））介导的解析（resolution）进行末端连接直接对称切割HJ交叉，可产生交叉（crossover）产物。此途径在ALT中受到严格限制，因为交叉会导致端粒超长/缩短、异位融合等基因组不稳定事件[11]。

ALT机制通过多种修复方式维持端粒长度，涉及多个关键步骤和分支途径，依赖于多种蛋白质的相互作用和信号通路的精细调控。例如，染色体乘客复合体（chromosomal passenger complex，CPC）通过参与端粒保护复合物的磷酸化修饰，以及与T-loop上的BTR复合物的协同活性，介导有丝分裂阻滞依赖性（mitotic arrest dependent，MAD）端粒主动去保护，从而导致端粒功能障碍诱导的病灶（telomere dysfunction-induced foci，TIF）和DNA损伤应答（DNA damage response，DDR）反应的发生进而启动ALT[18]。此外，转录因子CCCTC结合因子（CCCTC-binding factor，CTCF）可能参与处于修复的损伤位点染色质重塑过程，以维持修复的稳定进行[19]。总而言之，ALT机制是端粒酶阴性肿瘤维持端粒长度和细胞永生化的关键，是肿瘤细胞在端粒酶活性缺乏的情况下实现持续增殖的重要途径。

2　ALT：端粒酶阴性肿瘤与衰老细胞的交汇点

细胞衰老（cellular senescence）是指细胞在经历连续传代或受到外界DNA损伤应激源（如电离辐射、癌基因、毒性化合物等）刺激后，进入一种“不可逆”的细胞周期停滞状态[20]。因此，较早的研究认为细胞衰老是不可逆的且是抑制肿瘤增殖的一种方式。然而，近年来的研究发现，不是所有的细胞衰老都能抑制肿瘤的发生[21]。相反，在某些情况下，细胞可能会逃逸衰老状态，重新获得增殖能力[22]。例如，在一项慢性低水平氧化应激对人原代成纤维细胞端粒影响的研究中发现，慢性低水平氧化应激可诱导人类原代细胞中端粒长度的动态变化，细胞通过短暂激活ALT机制来缓解染色体不稳定性，从而延缓细胞衰老或死亡[23]。这表明，ALT不仅是肿瘤细胞的生存途径，也可能是细胞应对环境压力的一种保护机制。此外，许多加速衰老的综合征（如共济失调毛细血管扩张症、范科尼贫血、布卢姆综合征、科凯恩综合征、早老症和着色性干皮病）也容易导致癌症[24]。这提示，部分衰老细胞具有驱动恶性转化和重塑肿瘤微环境的潜力。由于ALT肿瘤与衰老细胞具有一些相似的特征，如端粒长度的异质性、复制压力累积、SUMO化修饰和端粒染色质可及性改变等，提示衰老细胞与端粒酶阴性肿瘤之间可能具有相似的核心调控因子及染色质重塑机制，那么ALT有可能是衰老细胞逃逸衰老并肿瘤化的潜在途径（图1）。

2.1　端粒处复制压力积累是ALT激活和细胞衰老的关键触发因素

尽管DNA复制机制极为精准，但其保真性仍易受到外源性和内源性压力的干扰，从而引发复制叉停滞、复制保真度受损以及DNA断裂，这种现象统称为复制应激。这既是肿瘤前期基因组不稳定的诱因，亦是恶性细胞的标志性特征[25]。在端粒酶阴性肿瘤细胞中，由于ALT机制激活依赖于端粒DNA损伤，因此端粒处通常会累积较高的复制压力[26]。具体来说，ALT细胞中端粒处的G-四链体和R-loop结构的形成会增加复制压力，导致复制叉停滞或崩解，进而造成大量的DSBs。接着这些DSBs经HR途径招募DNA损伤修复相关蛋白进行DNA合成[26]。因此，端粒酶阴性肿瘤细胞中端粒处较高水平的复制压力被认为是ALT启动端粒复制和介导端粒延长的重要因素。

2025年《细胞》（*Cell*）提出的十四大衰老标志中，基因组不稳定性被列为首要原发性因素，而端粒缩短本身即构成一种持续的内源性复制障碍，导致复制叉停滞、R-loop积聚以及ssDNA形成，从而引发转录-复制冲突，导致DNA断裂和表观遗传漂移（epigenetic drift）促进细胞衰老[20，27]。并且，有研究发现，多个组织（如皮肤、肝脏）中SA-β-gal阳性细胞显著增加，且伴随端粒损伤标志

物γ-组蛋白H2A.X（histone H2A.X，H2AX）在端粒区域聚集[28]。此外，损伤的累积也与衰老相关蛋白p53上调介导的促氧化基因转录导致活性氧类（reactive oxygen species，ROS）累积密切相关[29]。有研究表明，几乎所有ALT细胞系都存在p53突变，并且端粒延长解旋酶调节因子1（regulator of telomere elongation helicase 1，RTEL1）、范科尼贫血互补组D2蛋白（Fanconi anemia complementation group D2，FANCD2）、BLM、WRN和RecQ样解旋酶4（RecQ like helicase 4，RECQL4）等ALT途径的关键蛋白质表达会因p53缺陷而上调[30-31]。早期泛癌种基因组学筛查揭示，*TP53*突变在ALT阳性肿瘤中显著富集，而端粒酶阳性肿瘤则普遍维持*TP53*野生型；国际癌症基因组计划数据资源（The Cancer Genome Atlas Data）同样将*TP53*列为与ALT激活关联度最高的驱动突变之一[32]。在胶质母细胞瘤中，ATRX染色质重塑因子/死亡结构域相关蛋白6（ATRX chromatin remodeler/death domain associated protein 6，ATRX/DAXX）单缺失不足以启动ALT；若同时出现*TP53*突变或p53功能失活，则细胞可突破复制压力诱导的周期阻滞或衰老，最终获得稳定的ALT表型[33]。以上研究提示，端粒DNA复制压力累积所引发的持续性DDR可能是ALT激活和导致细胞衰老的核心诱因，这种持续的DDR与p53调控细胞增殖密切相关，而两者的激活程度可能是决定细胞如何响应压力应激，并最终决定细胞命运的关键（图2）。

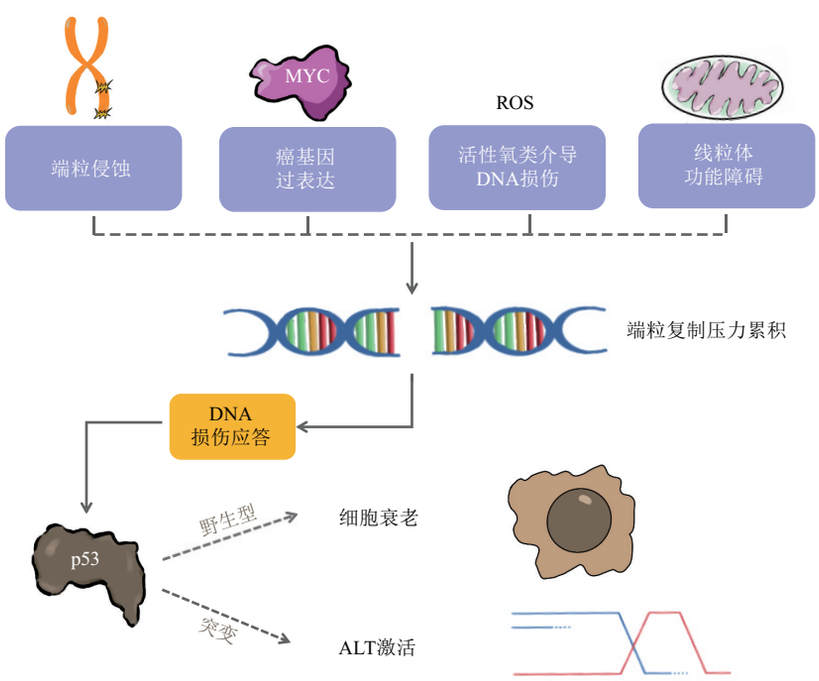


Fig. 2　Accumulation of replication stress at telomeres is a key trigger for ALT activation and cellular senescence

图2　端粒处复制压力积累是ALT激活和细胞衰老的关键触发因素

ALT通路的激活与细胞衰老程序的启动，均以端粒区DNA损伤信号的持续存在为共同上游事件；该信号能否被下游关键效应分子（如p53）正常感知并启动级联反应，决定了细胞是走向复制后衰老（replicative senescence）还是逃逸危机进入ALT依赖性永生。MYC：MYC原癌基因（MYC proto-oncogene）编码蛋白；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）。

2.2　SUMO化修饰在调控ALT和细胞衰老中具有双重作用

SUMO是一种可逆的蛋白质翻译后修饰途径，调节细胞分裂、DNA复制/修复、信号转导和细胞代谢等过程[34]。SUMO蛋白包括SUMO-1、SUMO-2和SUMO-3，其介导的SUMO化修饰主要由E1、E2和E3酶催化。当SUMO蛋白C端被酶切暴露出二甘氨酸残基，会招募SUMO和SUMO激活酶（E1，由SUMO激活酶亚基（SUMO activating enzyme subunit，SAE）1/Aos1蛋白（Aos1）和SAE2/类泛素修饰激活酶2（ubiquitin-like modifier activating enzyme 2，Uba2）组成）与

其结合，利用ATP水解能量形成高能SUMO-E1硫酯键，并转移至SUMO E2酶（泛素结合酶E2 I（ubiquitin conjugating enzyme E2 I，UBC9）），在SUMO E3连接酶（PIAS1/4）的进一步协助下，SUMO与靶蛋白上的特定赖氨酸残基形成异肽键，完成整个SUMO化修饰过程。相反，去SUMO化修饰则是由Sentrin特异性蛋白酶家族（Sentrin/SUMO-specific protease family，SENPs）调控[35]。在肿瘤细胞和衰老细胞中，SUMO化水平普遍上调，与泛素化和乙酰化等其他蛋白质修饰方式相互作用，共同调控细胞周期、基因表达和DNA损伤修复等关键生物学过程。

ALT细胞APBs的形成过程依赖于SUMO化的动态修饰。当端粒DNA合成启动时，SUMO2/3会瞬时汇聚于APBs，促使PML核小体（promyelocytic leukemia nuclear bodies，PML-NBs）经液-液相分离融合形成凝聚体，迅速招募BLM、RPA、RAD51/52等同源重组核心因子，进行DNA的合成进而修复损伤位点。当修复完成后，SENP6介导去SUMO化使得端粒延伸停止[36]。最后，环指蛋白4（ring finger protein 4，RNF4）（E3-SUMO靶向的泛素连接酶）识别并泛素化降解多聚SUMO2/3链，使得APBs解离，实现SUMO化相关的DNA损伤修复[37]。因此，干预APBs的液液相分离过程可以成为ALT肿瘤治疗的潜在策略。研究发现，在ALT肿瘤细胞中，三氧化二砷（arsenic trioxide，ATO，As_2O_3）处理可诱导PML蛋白的耗竭，进而显著抑制ALT的激活[38]。然而，在PML缺失情况下，ALT肿瘤细胞可通过化学诱导剂处理将SUMO蛋白靶向端粒而存活，这归因于SUMO化修饰的DNA修复蛋白（如Rad52）通过液液相分离招募其他修复因子，从而部分补偿因APBs缺陷导致的端粒复制问题，说明SUMO化凝聚物的形成能够以不依赖于PML的方式促进DNA损失修复因子的招募和相互作用，为ALT肿瘤端粒处的损伤修复和端粒延长提供平台和条件[39]。此外，SUMO化修饰还可以通过调控蛋白质-蛋白质相互作用影响ALT细胞中的DNA损伤修复。有研究发现，在ALT肿瘤细胞中，SLX4的SUMO化修饰增强了其与RPA、MRE11-RAD50-NBS1复合物和TRF2等DNA损伤传感器或端粒结合蛋白的相互作用，以解决复制中间体、端粒脆性位点不稳定的情况[40]。

在细胞衰老进程中SUMO修饰的调控作用也越来越受到关注。有研究发现，p53的SUMO化动态改变会影响细胞衰老的下游级联反应，因此干扰SUMO化或去SUMO化过程可以抑制衰老通路的激活[34]。pRB的SUMO化则会影响细胞是走向衰老还是凋亡[34]。此外，SUMO化修饰通过调节PML的形成和功能，影响染色质修饰蛋白组蛋白细胞周期调控缺陷同源蛋白A（histone cell cycle regulation defective homolog A，HIRA）的活性和定位，进而调控细胞衰老和炎症反应[41]。与正常增殖细胞相比，衰老细胞中SUMO化修饰的蛋白质数量显著增多[34]。有研究也表明，在细胞传代培养的过程中过表达SUMO-2/3会导致细胞早衰表型的出现，并且衰老细胞中SUMO E2与E3表达上调，导致端粒结合蛋白TRF1、TRF2、RAP1以及ATRX均出现多聚SUMO-2/3修饰[42-43]。这种修饰一方面削弱端粒保护复合物的稳定性，使端粒更易被识别为“断裂”底物，另一方面为PML-NBs招募端粒DNA提供SUMO-SIM相互作用平台，从而促成类APBs[42-43]。

综上所述，SUMO化修饰在调控ALT肿瘤和细胞衰老中具有双重作用。一方面，SUMO化修饰能够促进PML-NB的形成和ALT的激活，通过延长端粒进而逃逸细胞衰老；另一方面，SUMO化修饰也能够通过调节p53等蛋白质的活性，促进细胞周期停滞和凋亡，加速细胞衰老（图3）。因此，SUMO化修饰的动态平衡对于细胞的稳态至关重要。虽然这种动态平衡如何调控细胞命运的详细机制尚需进一步研究，但可以明确的是，SUMO化是连接ALT激活与细胞衰老的关键纽带，靶向SUMO化修饰可以成为ALT肿瘤和衰老相关疾病的有效干预策略。

2.3　染色质的可及性与ALT活性和细胞衰老密切相关

染色质可及性指核内大分子与染色质化DNA的物理接触能力，主要取决于核小体及其他DNA结合因子的分布和占有率，染色质中可访问区域仅占基因组的2%~3%[44]。目前，ALT细胞中端粒处的染色质可及性的调控机制还存在较大争议。由于ALT的激活需要较高水平的复制压力，因此早期的研究认为，端粒异染色质的丢失和染色质的去致密化有利于ALT激活。其中最具说服力的证据源于胰腺神经内分泌肿瘤中ATRX/DAXX的失活性突变：作为介导端粒H3.3变体嵌入的染色质重塑复合体核心亚基，其功能缺失直接关联ALT通路的

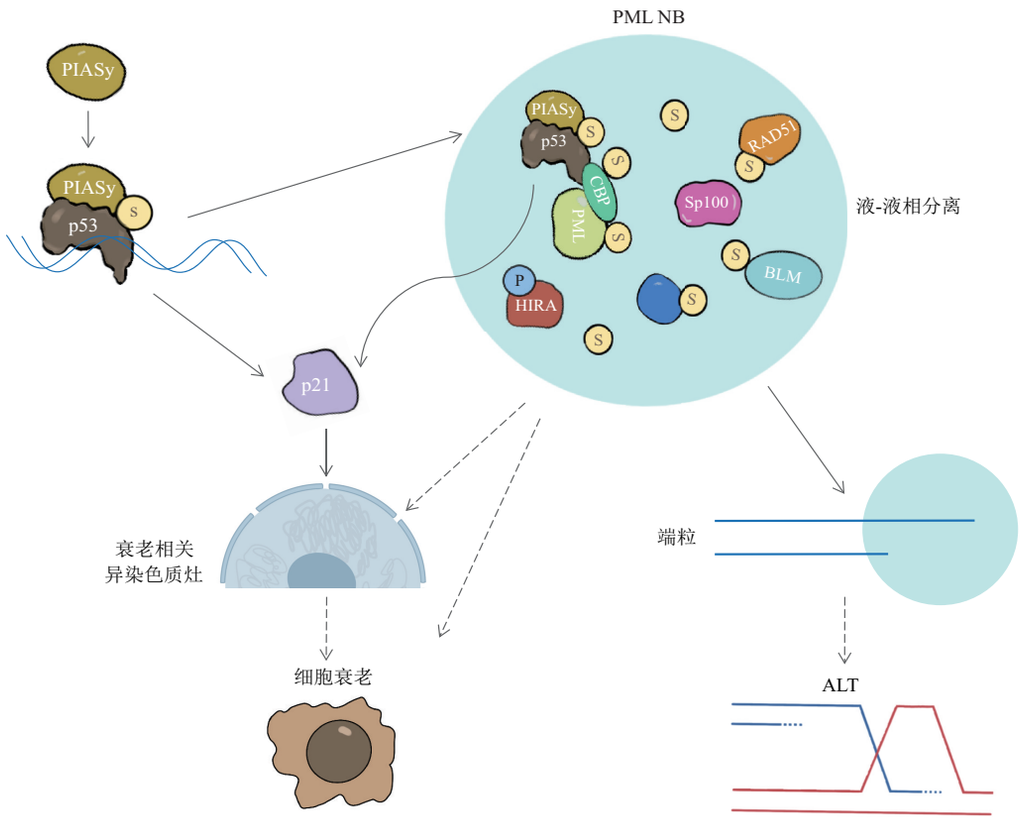


Fig. 3　SUMOylation plays a dual role in regulating ALT and cellular senescence

图3　SUMO化修饰在调控ALT和细胞衰老中具有双重作用

p53的SUMO化修饰呈现高度动态性，其SUMO偶联/去偶联速率直接决定p53转录激活域的构象稳定性与辅因子招募效率，进而调控衰老相关靶基因（如p21）的转录阈值。在ALT细胞中端粒延长依赖ALT途径，其效率受控于APBs的液-液相分离微环境。APBs通过多价相互作用（SUMO-SIM网络、HIRA-ASF1a及PML-Isoform IV）形成高度浓缩的相分离液滴，局部富集RAD51、BLM实现端粒同源重组。因此，靶向p53 SUMO动态与APB相分离界面，为同步阻断衰老逃逸与ALT永生提供了合成致死级别的干预策略。活化STAT蛋白抑制因子（protein inhibitor of activated STAT，PIAS），属于PIAS家族E3 SUMO连接酶，参与转录调控与SUMO化修饰。CBP：CREB结合蛋白（CREB-binding protein）；HIRA：组蛋白细胞周期调控缺陷同源蛋白A（histone cell cycle regulation defective homolog A）；SP100：核自身抗原Sp-100（nuclear autoantigen Sp-100）；RAD51：RAD51重组酶（RAD51 recombinase）；BLM：Bloom综合征蛋白/RecQ解旋酶BLM（Bloom syndrome protein）。

激活[45]。ATRX缺失通过增加端粒处染色质的可及性、加速复制叉的塌陷和重启来触发ALT[45]。同时，还有研究表明，核纤层相关多肽2α（lamina-associated polypeptide 2 alpha，LAP2α）借助组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase 1，HDAC1）调控端粒区H3K9甲基化水平，抑制ALT依赖的HR，这可能与异染色质化导致的染色质可及性降低有关[46]。另外，肝癌扩增基因1（amplified in liver cancer 1，ALC1）促进核小体滑动和染色质去凝集导致端粒处染色质可及性增加直接促进端粒合成以及三重基序包含蛋白28（tripartite motif containing 28，TRIM28）通过阻断SET结构域分叉蛋白1（SET domain bifurcated 1，SETDB1）降解，维持端粒H3K9me3异染色质化，进而抑制ALT介导的端粒延长[47-48]。这些研究提示，端粒处异染色质水平的降低会提高染色质可及性进而为ALT介导的端粒延长提供条件。相反，一些研究认为端粒的异染色质化是ALT激活的诱导因素。Montero等[49]发现，通过在U2OS细胞中敲除端粒重复序列RNA（telomeric repeat-containing RNA，TERRA）使得H3K9me3、H4K20me3和H3K27me3的水平降低，会导致端粒缩短，这一发现似乎表明常染色质化抑制ALT。

总之，关于ALT细胞中端粒的表观遗传图谱

迄今都没有清晰和一致的结论，根源之一在于正常端粒的表观标记自身尚未确立统一基准。但近期多项研究显示，与在细胞周期的大部分时间里保持高度压缩和转录不活跃的组成型异染色质（constitutive heterochromatin）相比，人类端粒染色质的性质同兼性异染色质（facultative heterochromatin）的性质更接近，这种染色质在特定条件下可在常染色质与异染色质间转换[45]。因此猜测，在ALT细胞中可能存在某种主动的修复相关的染色质可及性动态调控机制。简单来说，当DNA修复需要疏松的染色质结构时，精确调控所在位置的端粒染色质的可及性增加，当修复完毕或无修复需求时，保持染色质较低可及性的状态以维持端粒处基因组的稳定性，这种“开放-关闭-再开放”的周期性变化为转录-复制冲突与同源定向修复（homology-directed repair，HDR）模板交换提供了物理空间（图4）。

与ALT细胞不同的是，衰老细胞的染色质可及性整体水平是较低的，呈现一个更加紧密的状态[50]。研究表明，p21的上调可以促进衰老相关异染色质灶（senescence-associated heterochromatin foci，SAHF）的形成[51]。同时，还有研究发现，幼龄大鼠肝细胞染色质对DNA内切酶呈现高敏开放态，而老龄大鼠则表现为显著紧缩、可及性锐减[52]。尽管整体可及性下降，但在某些特定基因区域，染色质可及性可能会增加（图4）。这些区域往往与炎症、免疫反应和细胞衰老相关基因的表达上调有关。例如，激活蛋白1（activator protein-1，AP-1）复合体被证明是衰老细胞中调控染色质可及性的关键因子[53]。该复合体中的核心蛋白JUN、活化转录因子3（activating transcription factor 3，ATF3）和FOS在衰老细胞中上调，通过结合到染色质上维持染色质的开放状态，从而促进衰老相关基因的表达[54]。

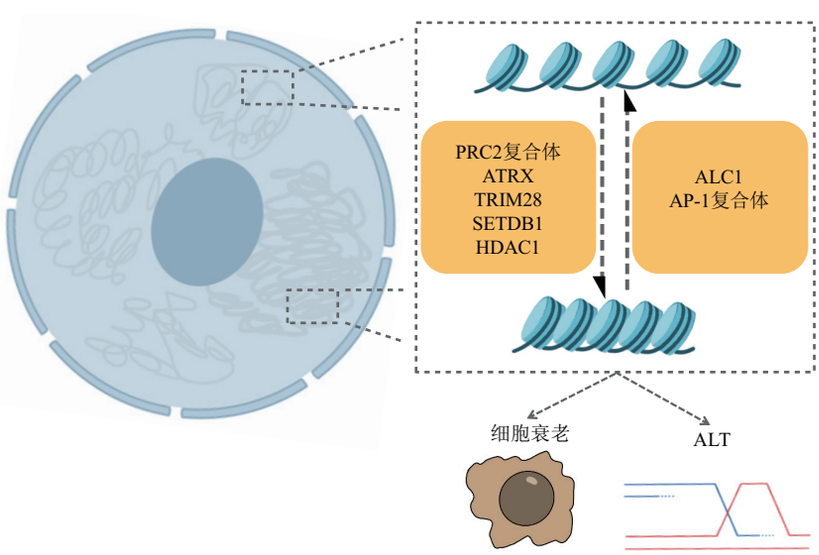


Fig. 4　Chromatin accessibility is closely associated with ALT activity and cellular senescence

图4　染色质的可及性与ALT活性和细胞衰老密切相关

组蛋白修饰酶、组蛋白伴侣以及DNA/RNA表观遗传写入-擦除-读取蛋白等通过协同调控染色质可及性，在细胞衰老与ALT发生中发挥关键作用，形成“表观遗传-重组”正反馈环路，最终决定是否触发复制性衰老或实现ALT依赖性永生。PRC2复合物：多梳抑制复合物2（polycomb repressive complex 2）；ATRX：α-地中海贫血/智力障碍X-连锁蛋白（alpha-thalassemia/mental retardation X-linked protein）；TRIM28：三重基序包含蛋白28（tripartite motif containing 28）；SETDB1：SET结构域分叉蛋白1（SET domain bifurcated 1）；HDAC1：组蛋白去乙酰化酶1（histone deacetylase 1）；ALC1：肝癌扩增基因1（amplified in liver cancer 1）；AP-1复合体：激活蛋白1复合体（activator protein-1 complex）。

综上所述，染色质可及性的改变在ALT肿瘤和衰老细胞中起着关键作用，其功能包括但不限于反转录转座子的再激活、衰老相关基因的激活、抑癌基因沉默、癌基因激活和DNA损伤修复等。因此可借助高分辨率追踪，将染色质可及性的增龄性缩减精确锁定至单核苷酸级位点，进而解析出染色质重塑复合体、表观修饰重写与转录因子协同调控如何联合驱动衰老及肿瘤转化的关键，这可能为端

粒酶阴性肿瘤发生及抗衰老治疗提供潜在的干预靶点。

3 展　望

端粒在细胞的衰老和肿瘤发生发展中扮演着关键角色，它既是一个细胞衰老的“时钟”，又是肿瘤细胞获得永生的关键因素。早期的研究[55]认为，细胞衰老是一种抑制肿瘤发生的天然屏障，连续的细胞分裂周期会使得端粒渐进性缩短，最终导致永久的细胞周期阻滞（衰老）或细胞死亡，同时，细胞在衰老的进程中会通过多种机制维持基因组的稳定性，防止基因突变和染色体异常的发生，从而阻止细胞向肿瘤细胞转化。即便如此，衰老进程本身即可成为衰老细胞恶性转化的内源性驱动力。例如，端粒酶阴性肿瘤与衰老细胞在分子特征层面呈现多维度趋同，系统解析其协同、拮抗或矛盾关系，有望同步锁定靶向衰老细胞与ALT肿瘤的共性干预靶点。

目前抗ALT肿瘤的研究策略主要是通过干预其特征性表型，如APBs及其相关蛋白质组分，或者抑制DNA损伤修复途径以及调控肿瘤免疫环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）通路等实现。例如，三氧化二砷（ATO）原用于复发/难治性急性早幼粒细胞白血病，通过诱导分化、促凋亡并降解PML-RARα融合蛋白发挥疗效。最新研究表明，ATO还能直接降解PML，阻断孤核受体驱动的APB形成，进而抑制ALT。由此，ATO有望成为首类“靶向APB”的ALT癌症治疗药物[38]。虽然ATO已经进入临床成为急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia，APL）的标准治疗药物之一，但潜在副作用较多，如会造成血液学毒性、肝肾功能损害以及APL患者出现分化综合征（differentiation syndrome，DS）等的危害。因此ATO其疗效与安全性仍需通过前瞻性、剂量优化的临床试验加以验证后才能正式迈入ALT肿瘤临床治疗的实践中。

以DNA损伤修复途径为主的合成致死（synthetic lethality）策略也为ALT肿瘤精准治疗开启了新方向。基于ALT依赖HR修复蛋白（如RAD51、RAD52、BLM、SLX4等），且ATR通路持续激活和染色质重塑缺陷等特征（如ATRX/DAXX缺失）为合成致死干预提供了独特窗口。研究发现，PARP抑制剂和拓扑异构酶I抑制剂对组蛋白H3甘氨酸34精氨酸突变（histone H3 glycine 34 arginine mutation，H3G34R）/ATRX基因缺失型（ATRX-null）弥漫半球胶质瘤具有协同抑制作用[56]。同时最新的临床研究也首次证实，ATR抑制剂camonsertib在ATRX突变/ALT$^+$转移性黑色素瘤患者中的合成致死效应[57]。

另外，近年来针对衰老相关的肿瘤免疫微环境的干预策略也成为ALT肿瘤免疫治疗的主要策略。研究衰老进程中，端粒磨损、线粒体DNA泄漏及染色质碎片等损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）累积，持续激活cGAS-STING通路，诱发低水平但持久的β干扰素（interferon beta，IFN-β）分泌，驱动慢性炎症微环境形成[58]。而这种慢性信号也会成为ALT激活的诱因。同时，ALT肿瘤细胞也会产生大量的ECTR进一步放大cGAS-STING通路的激活。然而，无论是衰老细胞还是ALT肿瘤细胞中均存在STING基因沉默或蛋白降解的加速，进而逃逸免疫监视。因此，STING的激动剂以及靶向衰老细胞的小分子衰老细胞清除剂（senolytics）可能成为端粒酶阴性肿瘤免疫治疗的潜在策略。

综上所述，目前抗ALT肿瘤的化合物发展迅速，但大部分研究尚缺乏临床证据支持，且由于ALT的分子机制还不完全清楚，使得关于ALT$^+$靶向疗法的认知有限，从而缺乏真正针对ALT机制的特异性靶向药物。基于ALT机制的“两面性”——既是端粒酶阴性肿瘤维持端粒的重要方式，也可能是衰老细胞逃逸衰老并肿瘤化潜在途径，本文聚焦衰老细胞与端粒酶阴性肿瘤中ALT途径的共有调控机制，为衰老干预和ALT肿瘤的药物治疗提供新的策略和见解。

参　考　文　献

[1] Gao J, Pickett H A. Targeting telomeres: advances in telomere maintenance mechanism-specific cancer therapies. Nat Rev Cancer, 2022, **22**(9): 515-532

[2] Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis T K, *et al*. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). Int J Oncol, 2023, **63**(1): 78

[3] Hou K, Yu Y, Li D, *et al*. Alternative lengthening of telomeres and mediated telomere synthesis. Cancers (Basel), 2022, **14**(9): 2194

[4] De Vitis M, Berardinelli F, Sgura A. Telomere length maintenance in cancer: At the crossroad between telomerase and alternative lengthening of telomeres (ALT). Int J Mol Sci, 2018, **19**(2): E606

[5] Lee J J, Lee J, Lee H. Alternative paths to telomere elongation.

Semin Cell Dev Biol, 2021, **113**: 88-96

[6] Aguilera P, López-Contreras A J. ATRX, a guardian of chromatin. Trends Genet, 2023, **39**(6): 505-519

[7] Kirkendoll A. Latency, microenvironment, and the priming of a precancerous senescent cell for malignant transformation. Adv Cancer Biol Metastasis, 2025, **15**: 100148

[8] Mikuła-Pietrasik J, Niklas A, Uruski P, *et al*. Mechanisms and significance of therapy-induced and spontaneous senescence of cancer cells. Cell Mol Life Sci, 2020, **77**(2): 213-229

[9] Musmaker K, Wells J, Tsai M C, *et al*. Alternative lengthening of telomeres in yeast: old questions and new approaches. Biomolecules, 2024, **14**(1): 113

[10] Mojumdar A, Granger C, Lunke M, *et al*. Loss of Dna2 fidelity results in decreased Exo1-mediated resection at DNA double-strand breaks. J Biol Chem, 2024, **300**(3): 105708

[11] O'Sullivan R J, Greenberg R A. Mechanisms of alternative lengthening of telomeres. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2025, **17**(1): a041690

[12] Cejka P, Symington L S. DNA end resection: mechanism and control. Annu Rev Genet, 2021, **55**: 285-307

[13] Rogers C M, Kaur H, Swift M L, *et al*. CTC1-STN1-TEN1 controls DNA break repair pathway choice *via* DNA end resection blockade. Science, 2025, **388**(6749): 881-888

[14] Zhao R, Yu X, Chigumira T, *et al*. Telomeric SUMO level influences the choices of APB formation pathways and ALT efficiency. J Cell Biol, 2025, **224**(10): e202410073

[15] Mori J O, Keegan J, Flynn R L, *et al*. Alternative lengthening of telomeres: mechanism and the pathogenesis of cancer. J Clin Pathol, 2024, **77**(2): 82-86

[16] Barroso-González J, García-Expósito L, Hoang S M, *et al*. RAD51AP1 is an essential mediator of alternative lengthening of telomeres. Mol Cell, 2019, **76**(1): 11-26.e7

[17] Epum E A, Haber J E. DNA replication: the recombination connection. Trends Cell Biol, 2022, **32**(1): 45-57

[18] Romero-Zamora D, Rogers S, Low R R J, *et al*. A CPC-shelterin-BTR axis regulates mitotic telomere deprotection. Nat Commun, 2025, **16**(1): 2277

[19] Lang F, Kaur K, Fu H, *et al*. D-2-hydroxyglutarate impairs DNA repair through epigenetic reprogramming. Nat Commun, 2025, **16**(1): 1431

[20] Kroemer G, Maier A B, Cuervo A M, *et al*. From geroscience to precision geromedicine: understanding and managing aging. Cell, 2025, **188**(8): 2043-2062

[21] Jin P, Duan X, Li L, *et al*. Cellular senescence in cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. MedComm, 2024, **5**(5): e542

[22] D'Ambrosio M, Gil J. Reshaping of the tumor microenvironment by cellular senescence: an opportunity for senotherapies. Dev Cell, 2023, **58**(12): 1007-1021

[23] Coluzzi E, Buonsante R, Leone S, *et al*. Transient ALT activation protects human primary cells from chromosome instability induced by low chronic oxidative stress. Sci Rep, 2017, **7**: 43309

[24] Hennekam R C M. Pathophysiology of premature aging characteristics in Mendelian progeroid disorders. Eur J Med Genet, 2020, **63**(11): 104028

[25] Saxena S, Zou L. Hallmarks of DNA replication stress. Mol Cell, 2022, **82**(12): 2298-2314

[26] Sohn E J, Goralsky J A, Shay J W, *et al*. The molecular mechanisms and therapeutic prospects of alternative lengthening of telomeres (ALT). Cancers (Basel), 2023, **15**(7): 1945

[27] López-Gil L, Pascual-Ahuir A, Proft M. Genomic instability and epigenetic changes during aging. Int J Mol Sci, 2023, **24**(18): 14279

[28] McDonough J E, Martens D S, Tanabe N, *et al*. A role for telomere length and chromosomal damage in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res, 2018, **19**(1): 132

[29] Qi K, Li J, Hu Y, *et al*. Research progress in mechanism of anticancer action of shikonin targeting reactive oxygen species. Front Pharmacol, 2024, **15**: 1416781

[30] Udroiu I, Marinaccio J, Sgura A. Effects of p53 and ATRX inhibition on telomeric recombination in aging fibroblasts. Front Oncol, 2024, **14**: 1322438

[31] Akter J, Katai Y, Sultana P, *et al*. Loss of p53 suppresses replication stress-induced DNA damage in ATRX-deficient neuroblastoma. Oncogenesis, 2021, **10**(11): 73

[32] Donehower L A, Soussi T, Korkut A, *et al*. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. Cell Rep, 2019, **28**(5): 1370-1384.e5

[33] Macha S J, Koneru B, Burrow T A, *et al*. Alternative lengthening of telomeres in cancer confers a vulnerability to reactivation of p53 function. Cancer Res, 2022, **82**(18): 3345-3358

[34] Andreou A M, Tavernarakis N. Roles for SUMO modification during senescence. Adv Exp Med Biol, 2010, **694**: 160-171

[35] Chang H M, Yeh E T H. SUMO: from bench to bedside. Physiol Rev, 2020, **100**(4): 1599-1619

[36] Claessens L A, Verlaan-de Vries M, de Graaf I J, *et al*. SENP6 regulates localization and nuclear condensation of DNA damage response proteins by group deSUMOylation. Nat Commun, 2023, **14**(1): 5893

[37] Jaffray E G, Tatham M H, Mojsa B, *et al*. PML mutants from arsenic-resistant patients reveal SUMO1-TOPORS and SUMO2/3-RNF4 degradation pathways. J Cell Biol, 2025, **224**(6): e202407133

[38] Gaela V M, Hsia H Y, Joseph N A, *et al*. Orphan nuclear receptors-induced ALT-associated PML bodies are targets for ALT inhibition. Nucleic Acids Res, 2024, **52**(11): 6472-6489

[39] Zhao R, Xu M, Wondisford A R, *et al*. SUMO promotes DNA repair protein collaboration to support alterative telomere lengthening in the absence of PML. bioRxiv, 2024: 2024.02.29.582813

[40] Ouyang J, Garner E, Hallet A, *et al*. Noncovalent interactions with SUMO and ubiquitin orchestrate distinct functions of the SLX4 complex in genome maintenance. Mol Cell, 2015, **57**(1): 108-122

[41] Dasgupta N, Lei X, Shi C H, *et al*. Histone chaperone HIRA, promyelocytic leukemia protein, and p62/SQSTM1 coordinate to

regulate inflammation during cell senescence. Mol Cell, 2024, **84**(17): 3271-3287.e8

[42] Princz A, Tavernarakis N. The role of SUMOylation in ageing and senescent decline. Mech Ageing Dev, 2017, **162**: 85-90

[43] Yalçin Z, Selenz C, Jacobs J J L. Ubiquitination and SUMOylation in telomere maintenance and dysfunction. Front Genet, 2017, **8**: 67

[44] Fyodorov D V, Zhou B R, Skoultchi A I, *et al*. Emerging roles of linker histones in regulating chromatin structure and function. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, **19**(3): 192-206

[45] Bettin N, Vaurs M, Decottignies A. Epigenetics of human telomeres. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2025, **17**(11): a041706

[46] Wang B, Kou H, Wang Y, *et al*. LAP2α orchestrates alternative lengthening of telomeres suppression through telomeric heterochromatin regulation with HDAC1: unveiling a potential therapeutic target. Cell Death Dis, 2024, **15**(10): 761

[47] Verma P, Zhou Y, Cao Z, *et al*. ALC1 links chromatin accessibility to PARP inhibitor response in homologous recombination-deficient cells. Nat Cell Biol, 2021, **23**(2): 160-171

[48] Wang C, Songyang Z, Huang Y. TRIM28 inhibits alternative lengthening of telomere phenotypes by protecting SETDB1 from degradation. Cell Biosci, 2021, **11**(1): 149

[49] Montero J J, López-Silanes I, Megías D, *et al*. TERRA recruitment of polycomb to telomeres is essential for histone trymethylation marks at telomeric heterochromatin. Nat Commun, 2018, **9**(1): 1548

[50] Chen Y, Liang R, Li Y, *et al*. Chromatin accessibility: biological functions, molecular mechanisms and therapeutic application. Signal Transduct Target Ther, 2024, **9**(1): 340

[51] Olan I, Handa T, Narita M. Beyond SAHF: an integrative view of chromatin compartmentalization during senescence. Curr Opin Cell Biol, 2023, **83**: 102206

[52] Lebel M, de Souza-Pinto N C, Bohr V A. Metabolism, genomics, and DNA repair in the mouse aging liver. Curr Gerontol Geriatr Res, 2011, **2011**: 859415

[53] Byrns C N, Perlegos A E, Miller K N, *et al*. Senescent glia link mitochondrial dysfunction and lipid accumulation. Nature, 2024, **630**(8016): 475-483

[54] Ferreira F J, Galhardo M, Nogueira J M, *et al*. FOXM1 expression reverts aging chromatin profiles through repression of the senescence-associated pioneer factor AP-1. Nat Commun, 2025, **16**(1): 2931

[55] Walford R L. The immunologic theory of aging. The Gerontologist, 1964, **4**(4): 195-197

[56] Ebata H, Loo T M, Takahashi A. Telomere maintenance and the cGAS-STING pathway in cancer. Cells, 2022, **11**(12): 1958

[57] Laemmerer A, Lehmann C, Mayr L, *et al*. Alternative lengthening of telomere-based immortalization renders H3G34R-mutant diffuse hemispheric glioma hypersensitive to PARP inhibitor combination regimensOpen Access. Neuro Oncol, 2025, **27**(3): 811-827

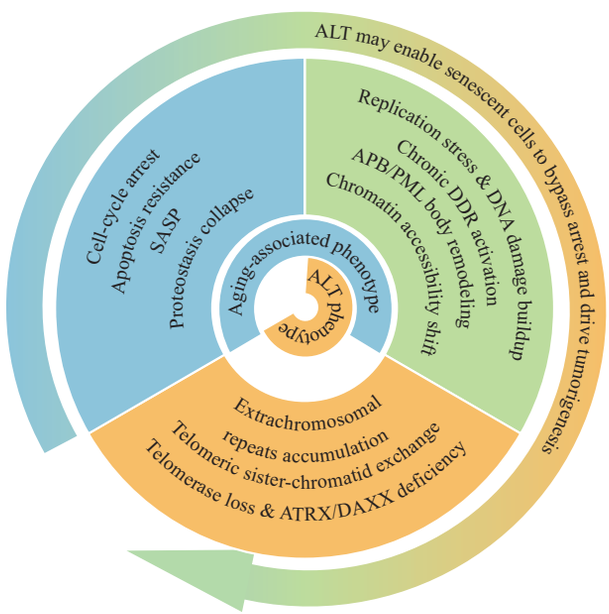
[58] Ngoi N Y L, Silverman I M, Johnson A, *et al*. Exceptional response to the ATR inhibitor, camonsertib, in a patient with ALT+ metastatic melanoma. NPJ Precis Oncol, 2025, **9**(1): 227

The Role and Mechanism of Alternative Lengthening of Telomeres in Telomerase-negative Tumors and Senescent Cells*

JIA Tong-Xin, XIONG Meng-Jie, HOU Kai-Long, LIU Jia-Hua, ZHANG Hao-Nan, JIA Shu-Ting**, LIU Jing**

(*Laboratory of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming* 650500, China)

Graphical abstract



Abstract　The alternative lengthening of telomeres (ALT) is a homology-directed repair (HDR) -based mechanism that maintains telomere length independently of telomerase by hijacking the canonical double-strand break (DSB) repair machinery. In ALT-positive cells, a RAD51-, MUS81-, and BLM-dependent recombination cascade copies telomeric tracts from sister chromatids, extrachromosomal telomeric circles (t-circles), or inter-chromosomal templates, thereby restoring a functional TTAGGG repeat array. This process is characterized by a distinct molecular signature: (1) chronic replication stress, manifested by elevated ATR-CHK1 signaling, R-loop accumulation, and fragile telomere phenotypes; (2) clustering of telomeric chromatin into ALT-associated PML bodies (APBs), which serve as SUMO-dependent recombination hubs enriched for SLX4-SLX1, MRE11-RAD50-NBS1, and FANCD2 complexes; and (3) global chromatin remodeling, marked by the eviction of histone H3.3

* This work was supported by grants from the Kunming University of Science and Technology Medical Joint Special General Project (KUST-KH2022007Y) and the Yunnan Revitalization Talent Support Program Young Talent Project.

** Corresponding author.

JIA Shu-Ting. Tel：86-13577116928，E-mail：shutingjia@kust.edu.cn

LIU Jing. Tel：86-13008664669，E-mail：jingliu@kust.edu.cn

Received：June 30，2025　Accepted：November 10，2025

and its chaperones ATRX/DAXX, derepression of the long non-coding RNA TERRA, and acquisition of constitutive heterochromatin marks (H3K9me3/H4K20me3) along with the facultative heterochromatin mark H3K27me3. Together, these changes establish a chromatin environment permissive for homologous recombination. Importantly, these alterations are not merely passive by-products but are functionally required for homology search, strand invasion, and resolution of recombination intermediates. This is supported by CRISPR screens identifying ATRX, DAXX, and the SUMO E2 enzyme UBC9 as essential ALT fitness genes. While 85%−90% of human cancers re-express telomerase reverse transcriptase (TERT), the remaining 10%−15% are telomerase-null and rely exclusively on ALT for immortality. ALT tumors are enriched in osteosarcomas, glioblastomas, pancreatic neuroendocrine tumors, and aggressive soft-tissue sarcomas. In telomerase-negative somatic cells, progressive telomere shortening during each S phase eventually reaches a critical length, triggering a persistent DNA damage response (DDR) at chromosome ends. This activates the p53−p21 and p16INK4A-Rb tumor suppressor pathways, driving cells into stable replicative senescence. Although this telomere-length-dependent senescence acts as a potent barrier to malignant progression, recent single-cell analyses reveal that senescent fibroblasts and epithelial cells transiently display ALT-like features—such as accumulation of telomeric γH2AX/53BP1 foci, formation of APB-like PML condensates containing SUMOylated TRF1 and TRF2, and intermittent TERRA upregulation. These observations suggest that telomerase-negative tumors and senescent cells share a recombination-permissive chromatin state. Although senescent cells do not achieve net telomere elongation—likely due to intact p53/p16 checkpoints restraining unscheduled HDR—transient ALT activation may enable rare clonal escape. This further implies that ALT operates not only as a tumor-cell survival pathway but also as a protective mechanism against environmental stress. Indeed, spontaneous immortalization of $TERT^{-/-}$ fibroblasts *in vitro* is preceded by stochastic ALT induction, indicating that stochastic recombination at dysfunctional telomeres can overcome senescence barriers and initiate malignant transformation. Consistent with this model, whole-genome sequencing of ALT-positive tumors frequently identifies early driver mutations in TP53, ATRX, and DAXX, which disable replicative-senescence checkpoints while simultaneously enhancing telomeric HDR. Here, we synthesize the convergent molecular features of ALT tumors and senescent cells, highlighting: (1) replication stress as a common initiating cue, (2) SUMO-dependent phase separation as a platform for telomere-templated recombination, and (3) epigenetic erosion of ATRX/DAXX-mediated heterochromatin as a rate-limiting step. Finally, we discuss therapeutic implications: (1) pharmacological inhibition of SUMO E1/E2 enzymes to prevent APB scaffold nucleation, (2) synthetic-lethal exploitation of replication stress via ATR/CHK1 inhibitors, and (3) immune-microenvironment-targeting strategies that remodel the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Collectively, this review elucidates the mechanisms by which ALT regulates cellular senescence and tumorigenesis, offering druggable vulnerabilities and translational strategies for the clinical management of telomerase-negative tumors.

Key words alternative lengthening of telomeres (ALT), telomerase-negative tumors, senescent cells, replication stress, chromatin accessibility

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0310 **CSTR**：32369.14.pibb.20250310