

细胞衰老与肿瘤发生、发展的关系

李艺辉 饶 青

摘 要 衰老是生物界普遍存在的现象,衰老进程的发生往往会伴随着一系列退行性疾病的出现;而另一方面特别是在脊椎动物中,衰老也会促进一些增生性疾病的发生,这其中最为致命的就是肿瘤。衰老所引起的退行性和增生性疾病都经历了细胞衰老这一细胞应激反应,衰老反应在以往被认为是一种有效的肿瘤抑制机制。然而,近几年的研究认为衰老反应有可能通过促进慢性炎症的发生进而促进肿瘤的发生、发展。本文主要就细胞衰老与肿瘤发生、发展的关系做一综述。

关键词 细胞衰老 肿瘤 衰老反应 SASP

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.004

衰老是有机生物体普遍经历的一个生命进程,在多细胞生物中,衰老表现为随着年龄的增长多个细胞和组织功能的逐渐下降^[1]。而在生物体的可再生组织中,衰老的细胞就会发生异常的增生,最严重的结果会导致肿瘤的发生。衰老最突出的特征是发生在分子、细胞、组织和器官水平上的功能的退化或逐渐丧失。从单细胞生物到大型复杂动物都会出现随着年龄的增长而发生功能的丧失。在哺乳动物中,年龄相关的功能衰退引起了一系列退行性疾病的发生,例如肌肉减少症、动脉粥样硬化、心脏衰竭、骨质疏松症、黄斑变性、肺功能不全、肾衰竭、神经退行性疾病(包括如阿尔茨海默症和帕金森病)等。而这些与年龄有关的退行性疾病大约在物种寿命的中点(例如 50~60 岁的人)呈现指数上升的趋势。

在具有再生(即可修复或再生)组织的多细胞生物体中,衰老还存在另一个特性:异常增生,即允许细胞异常地扩增。此外,通过影响基因组的不稳定性使得细胞获得新的表型,增加它们增殖、迁移和异位定植的能力;使得细胞能够在不利的组织环境中生存;逃逸免疫系统的攻击^[2]。

和年龄相关的退行性疾病类似,恶性肿瘤在接近于一个生命体生命周期的中点处其发生率也呈现明显的上升趋势^[3]。尽管细胞最终获得的表型功能非常不同,但是在发病时间段上,肿瘤与其他衰老相关的疾病并无不同。这些不同类型的年龄相关的疾病

是否以相同的动力学增加呢,还是有一个共同的过程可以将衰老、退化和肿瘤联系在一起?

大量的证据表明,至少有一个被称为细胞衰老应激反应进程的出现进而导致这些衰老相关疾病的发生。但一些衰老相关疾病的发生并不能用细胞学水平上的衰老来解释。尽管如此,大量老年疾病都直接或间接地与细胞衰老反应联系在一起。那么什么是细胞衰老,它对肿瘤的发生、发展又有何作用呢?

一、细胞衰老:引起衰老相关疾病发生的细胞衰老应激反应

细胞衰老是细胞在应激状态下发生的细胞周期阻滞状态,是阻止受损伤细胞增殖的一种不可缺少的机制^[4]。细胞衰老导致的永久性地生长阻滞说明了衰老反应至少可以在一定程度上抑制肿瘤的发展。目前认为衰老所引起的生长受阻是不可逆转的,这是因为目前尚未发现任何生理刺激分子能够使得衰老细胞重新进入细胞周期。然而,当细胞发生一些分子生物学上的改变,例如某些抑癌基因的连续失活,就可以导致衰老细胞异常增殖。还有可能存在一些生理环境,在这些生理环境中衰老细胞的生长停滞是可以逆转的,但是这些生理环境到目前为止尚未得到充分证实。总之,我们目前认为衰老所引起的增殖受阻是严格的不可逆的。它是由至少有两个主要的抑癌基因通路(p53/p21 和 p16^{INK4a}/pRB 信号通路)所支撑和维持的^[5],而这些抑癌基因通路现在被认为是攻克恶性肿瘤的一大屏障。除了生长停滞外,衰老细胞在染色体和基因表达方面也有广泛的改变。这会导致一些促炎症细胞因子,趋化因子,生长因子和蛋白酶等细胞分泌因子的分泌发生改变,这一因子表达的异常改变被称为衰老相关分泌表型(senescence -

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770106)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院/北京协和医学院血液学研究所、血液病医院、实验血液学国家重点实验室

通讯作者:饶青,研究员,硕士生导师,电子信箱:raoqing@ih-cams.ac.cn

associated secretory phenotype, SASP)。SASP 伴有大量的旁分泌活动,会对细胞乃至机体产生广泛的作用,一方面既可以抑制肿瘤的发展,在面临损伤时又能促进组织的修复与再生^[6];另一方面这些异常分泌的细胞因子会使得正常细胞发生恶性转化,促进肿瘤的发生、发展。如下文所述,衰老细胞的旁分泌活动可以是有益的或有害的,这取决于细胞所处的生理环境。

少数的细胞衰老并不意味着机体老化,当体内衰老细胞逐渐增多才会慢慢引起机体衰老,而细胞衰老是导致机体衰老的一个重要因素^[7]。那么引起细胞衰老的原因都有哪些呢?

1. 端粒:我们现在已经知道了为何正常细胞不能无限的复制:由于 DNA 复制的模板是单向的,它的复制需要有一个稳定的引物,而线性 DNA 分子两端不能完全复制。因此,端粒这一覆盖线形染色体末端的 DNA 蛋白质结构,会随着每个细胞的分裂而缩短。当端粒的长度缩短到一定程度时,就会导致细胞停止复制,转向凋亡。

2. 基因组损伤:有研究发现许多细胞由于其 DNA 受到严重的损伤而发生衰老^[8]。而由电离辐射、拓扑异构酶抑制剂或者其他试剂所引起的 DNA 双链断裂能够使得细胞发生衰老^[9,10]。许多细胞毒性化疗药物能够导致严重的 DNA 损伤,可以诱导肿瘤细胞与周围正常细胞的衰老^[11]。因此当细胞的基因组发生损伤时会导致细胞产生衰老的表型,而这其中的分子生物学改变不尽相同。

二、细胞衰老与肿瘤发生、发展的关系

1. 细胞衰老可以抑制肿瘤的发展:毫无疑问,衰老可以在一定程度上抑制肿瘤的发展,现有的模型表明,细胞衰老是一种基本的肿瘤抑制机制,它在生命早期能够保证个体的健康,但在生命晚期将会变得有害并能够促进衰老^[12]。其原因可能是由衰老细胞产生的可溶性因子所引起的,事实上,显然某些通过自分泌产生的 SASP 成分可以使得肿瘤细胞增长停滞。

在人类细胞中,IL-6、IL-8 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7) 能够促进 RAS 和 BRAF 发生致癌突变进而而造成细胞生长抑制^[13]。RAS 和 BRAF 属于胞质蛋白,能够介导生长因子等细胞外信号转导到细胞内;编码这两个蛋白的基因在人类肿瘤中经常发生突变。同样,促细胞分裂因子 GRO α , 是一类由

RAS 诱导产生的 SASP 组分,能够促进正常卵巢细胞的衰老^[14]。因此,至少存在一些 SASP 因子(例如 IL-6、IL-8、IGFBP7 和 GRO α)能够促进癌基因诱导产生的细胞衰老反应。而在小鼠细胞中,有研究发现 SASP 因子纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 能够促进肿瘤细胞发生衰老^[15]。同样,在体外培养的人成纤维细胞中, WNT16B 是细胞生长抑制的重要执行分子^[16]。总之,这些研究说明在某些情况下至少有一些 SASP 因子能够抑制肿瘤细胞的生长。

2. 细胞衰老可以促进肿瘤的发生、发展:有研究表明细胞衰老是肿瘤发生的一个重要风险因素^[17]。通过自体移植研究表明,向免疫缺陷小鼠体内共移植衰老的成纤维细胞以及肿瘤上皮细胞发现衰老的成纤维细胞,能够明显地促进肿瘤上皮细胞的增殖^[18,19]。其原因可能是由衰老细胞产生的可溶性因子所引起的,这其中最重要的就是 SASP 因子中的基质降解酶 3 (matrix metalloproteinases, MMP3)^[18] 以及血管内皮生长因子 (VEGF)^[19], 前者能够促进肿瘤细胞的侵袭后者能够促进肿瘤血管生成。此外还有其他的 SASP 因子能够促进肿瘤细胞的增殖,这其中包括一些双向调节因子以及促细胞分裂因子 (GROs)^[20]。

SASP 异常分泌的因子除了能够在小鼠体内刺激小鼠肿瘤细胞的生长,在体外同样可以诱导正常细胞产生恶性表型。这其中一类表型是上皮-间质转化^[21]。这种形态学转变使得转化的上皮细胞能够通过组织进一步侵入和转移,并在转移癌的发展中起关键作用。衰老的成纤维细胞通过分泌 IL-6 和 IL-8 进一步诱导癌前上皮细胞和非侵袭性癌上皮细胞上皮-间质转化^[20,21]。

衰老的细胞会随着年龄的增长而积累,形成一个能促进肿瘤发生或发展的组织微环境。衰老细胞大概是由于 SASP 因子的分泌,可以刺激白细胞浸润,产生细胞毒性物质,进而引起正常细胞 DNA 产生损伤,有研究发现化疗药物作用于机体时随着衰老细胞的增多能促进恶性肿瘤细胞的产生^[9,10]。另外有研究发现,衰老细胞可以耐受射线和化疗药物的杀伤,除此之外其分泌的细胞因子可以保护邻近的肿瘤细胞免受放疗和化疗药物的杀伤^[8,11]。这些细胞抗化疗 SASP 因子包括 WNT16B、IL-6 和 TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) 等。

衰老细胞在肿瘤微环境中的作用是复杂的,它高

度依赖于细胞所处的生理环境。特别是在肿瘤放化疗的治疗背景下,考虑辅助疗法来消除衰老细胞(无论是正常的还是肿瘤衍生的)可能对于肿瘤的治疗至关重要。这种疗法可以通过防止衰老细胞所引起的抗放疗化疗作用进而增强放疗和化疗对肿瘤细胞的杀伤能力,还可以通过阻止衰老细胞刺激残留癌细胞的增殖来抑制肿瘤复发。有研究证实清除衰老细胞可以延迟肿瘤的发生,也可以在一定程度上延长机体的寿命^[4]。

三、展 望

细胞衰老是生命体的一种正常应激反应,它在生命早期能够抑制肿瘤的发生,但它同时是一个基本的老化过程,在机体生命晚期会驱动衰老表型和年龄相关的疾病的发生,这其中既包括众多退行性疾病,也包括一系列增生性疾病。衰老细胞表达的 SASP 分子对于细胞以及机体来说具有两面作用,一方面可以抑制肿瘤细胞的发展,清除体内异常、受损的细胞,另一方面会在一定生理条件下促进肿瘤的发生发展,使得肿瘤细胞耐受化疗药物的杀伤。已有研究证实,在肿瘤放化疗的治疗背景下,采取辅助疗法来消除衰老细胞可以增强放疗和化疗对肿瘤细胞的杀伤能力。因此对于衰老细胞的研究可以为肿瘤的预防和治疗提供新的策略。

参考文献

- Huang J, Xie Y, Sun X, *et al.* DAMPs, ageing, and cancer: the 'DAMP hypothesis' [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 24 (Pt A) :3 - 16
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144:646 - 674
- Duray A, Demoulin S, Petermans J, *et al.* Aging and cancer: coincidence or etiologic relationship? [J]. *Revue Médicale De Liège*, 2014, 69(5 - 6) :276 - 281
- Ghosh K, Capell BC. The senescence - associated secretory phenotype: critical effector in skin cancer and Aging [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(11) :2133 - 2139
- Chandler H, Peters G. Stressing the cell cycle in senescence and aging [J]. *Curr Opin Cell Biol*. 2013, 25(6) :765 - 771
- Demaria M. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF - AA [J]. *Dev Cell*, 2014, 31: 722 - 733
- Burton DG, Krizhanovsky V. Physiological and pathological consequences of cellular senescence cell [J]. *Mol Life Sci*, 2014, 71: 4373 - 4386

- Sun Y, Campisi J, Higano C, *et al.* Treatment - induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B [J]. *Nat Med*, 2012, 18(9) :1359 - 1368
- Pisco AO, Huang S. Non - genetic cancer cell plasticity and therapy - induced stemness in tumour relapse: 'What does not kill me strengthens me' [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112: 1725 - 1732
- Pisco AO, Brock A, Zhou J, *et al.* Non - Darwinian dynamics in therapy - induced cancer drug resistance [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2467
- Demaria M, O'Leary MN, Chang J, *et al.* Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7, 165 - 176
- Cerella C, Grandjettette C, Dicato M, Diederich M. Roles of apoptosis and cellular senescence in cancer and aging [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(4) :405 - 415
- Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:685 - 705
- Yang G, Rosen DG, Zhang Z, *et al.* The chemokine growth - regulated oncogene 1 (Gro - 1) links RAS signaling to the senescence of stromal fibroblasts and ovarian tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(44) :16472 - 16477
- Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor - 1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8) :877 - 884
- Binet R, Ythier D, Robles AI, *et al.* WNT16B is a new marker of cellular senescence that regulates p53 activity and the phosphoinositide 3 - kinase/AKT pathway [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24) :9183 - 9191
- Falandry MB, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and ageing: a complex association with cellular senescence [J]. *Clin Oncol*, 2014, 32:2604 - 2610
- Liu D, Hornsby PJ. Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7) :3117 - 3126
- Coppe JP, Kauser K, Campisi J, *et al.* Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence [J]. *J. Biol Chem*, 2006, 281:29568 - 29574
- Coppe JP, Patil CK, Rodier F, *et al.* A human - like senescence - associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2) :e9188
- Laberge RM, Awad P, Campisi J, Desprez PY. Epithelial - mesenchymal transition induced by senescent fibroblasts [J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(1) :39 - 44

(收稿日期:2017 - 09 - 03)

(修回日期:2017 - 09 - 25)