

基于肿瘤细胞衰老的癌症治疗策略

高宇亮

四川省肿瘤医院

DOI:10.12238/bmtr.v5i3.6146

[摘要] 探索肿瘤细胞衰老在癌症治疗中的作用是当前肿瘤治疗领域的重要目标。在本综述中,我们将从衰老相关基因组不稳定性、端粒缩短和氧化应激这三个方面来探讨肿瘤细胞衰老对癌症的影响及基于衰老相关基因组不稳定性的癌症治疗策略,为未来抗肿瘤药物开发提供新思路。

[关键词] 细胞衰老; 癌症治疗; 治疗策略

中图分类号: R827.25 **文献标识码:** A

Cancer Treatment Strategies Based on Tumor Cellular Senescence

Yuliang Gao

Sichuan Cancer Hospital

[Abstract] Exploring the role of tumor cell senescence in cancer treatment is an important goal in the current field of tumor treatment. In this review, we will explore the impact of cellular senescence on cancer and cancer treatment strategies based on aging-related genomic instability from three aspects: aging-related genomic instability, telomere shortening and oxidative stress, so as to provide new ideas for the development of anti-tumor drugs in the future.

[Key words] cellular senescence; cancer treatment; treatment strategy

引言

随着科学研究的不断深入,癌症治疗领域正在不断涌现新的突破性策略。其中,基于肿瘤细胞衰老的治疗策略引起了广泛关注。癌症是一种与细胞异常增殖和生长相关的疾病,而细胞衰老则是正常细胞生命周期的一部分。研究发现,癌细胞衰老在癌症的发展过程中发挥着重要的作用。因此,利用促进癌细胞衰老的策略,已成为一种有潜力的癌症治疗方法。

1 衰老相关基因组不稳定性

基因组不稳定性 (GI) 是细胞衰老的一个关键特征,特别是在细胞周期停滞、衰老相关的基因表达下降和 DNA 损伤积累中。由于人类基因组中存在许多突变,这些突变可能导致与年龄相关的疾病,如衰老、癌症和神经系统疾病。衰老相关的基因组不稳定性 (GIUs) 包括: (1) 染色体不稳定,如染色体断裂、缺失、易位、倒位等; (2) DNA 损伤,如 DNA 损伤修复能力下降、基因易位和拷贝数变异等; (3) 基因组不稳定性相关蛋白表达下降或缺失。

1.1 衰老细胞治疗

随着细胞年龄的增加,衰老细胞数量会增加。此外,在许多癌症中,肿瘤相关成纤维细胞 (CAF)、原代神经元细胞、乳腺癌细胞和白血病细胞系中也观察到了类似的衰老表型。在人类癌症模型中,CAF 是一种高度增殖、衰老相关基因高表达和衰老相

关蛋白质低表达的细胞类型,但 CAF 在乳腺癌等多种癌症中也被观察到。因此,研究 CAF 如何促进肿瘤细胞衰老是一个具有挑战性的问题。目前已有许多针对 CAF 和肿瘤干细胞 (CSC) 的研究。例如,利用 CRISPR/Cas9 系统敲除 CAF 基因可使其转化为具有衰老表型的癌细胞,而通过干细胞移植或在体外诱导分化可使其转化为具有免疫抑制功能的干细胞。此外,一些肿瘤干细胞 (CSC) 也显示出类似于癌细胞的衰老表型,这表明肿瘤干细胞是肿瘤微环境中一种重要的细胞类型。

基于这些发现和研究结果,有研究人员提出了一种新的抗肿瘤策略:通过干预肿瘤细胞和非肿瘤细胞中表达的衰老相关蛋白 (如 NAD、SASP、NRP-1 和 OX-L1) 来延缓肿瘤发展。这种新的抗肿瘤策略能够通过抑制衰老相关蛋白表达来抑制癌细胞增殖、促进癌细胞凋亡、抑制干细胞形成来达到抗肿瘤效果。此外,这些结果也为寻找新的抗衰老治疗策略提供了思路。

1.2 肿瘤免疫疗法

肿瘤免疫疗法是利用患者自身的免疫系统来清除肿瘤的一种治疗方法。肿瘤免疫疗法已成为近年来癌症治疗领域中最受欢迎的治疗方法之一。而衰老细胞作为一种新型的肿瘤免疫治疗靶标,具有重要的应用价值。衰老细胞会产生多种衰老相关蛋白,包括 P53、p16、p53 等,它们能够促进细胞凋亡并引起细胞衰老,而抗衰老药物可以抑制这些蛋白的表达并激活免疫系统来

杀伤肿瘤细胞。因此,抗衰老药物可能成为治疗癌症的新靶点。最近,越来越多的研究表明,一些肿瘤细胞也会表达P53、p53等蛋白,它们可以促进肿瘤进展,因此也成为了抗衰老药物研发的重要靶点。但是目前大部分抗衰老药物均处于临床前阶段,缺乏有效的临床试验数据支持其有效性。因此,为了更好地了解抗衰老药物在癌症治疗中的应用前景,需要更多的研究来验证其有效性。目前针对肿瘤免疫治疗与抗衰老药物结合治疗癌症的研究主要包括:(1)将抗衰老药物与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂联合;(2)将抗衰老药物与化疗药联合;(3)将抗衰老药物与过继细胞疗法联合等。

1.3其他疗法

除了上述策略,衰老相关的基因组不稳定性还可能通过其他机制发挥作用。例如,衰老细胞中的NAD⁺水平降低与DNA损伤增加、染色体不稳定以及氧化应激增加有关。因此,NAD⁺缺乏症(如阿兹海默症和帕金森病)在肿瘤中很常见。一种称为线粒体功能障碍的蛋白质通常与NAD⁺水平降低有关,而一种称为DNA损伤诱导因子1(DER1)的蛋白质则可通过诱导端粒酶的表达来维持细胞衰老。与此类似,肿瘤微环境中的氧化应激也可能影响细胞的衰老,因为肿瘤细胞可以通过氧化应激反应增强DNA损伤修复能力,并通过活性氧来损害正常细胞。因此,在肿瘤微环境中,线粒体功能障碍和氧化应激是细胞衰老的一个重要特征。此外,NAD⁺水平降低也可能影响癌症中DNA损伤修复能力。

衰老过程中有多种自噬作用:(1)自噬可清除受损的细胞器和DNA;(2)自噬还可调节某些与衰老相关的疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病;(3)自噬还可增加一些细胞死亡相关蛋白的表达;(4)自噬还可以在多种类型癌症中促进肿瘤进展。目前已经发现了一些与自噬相关的细胞死亡相关蛋白。例如,自噬相关蛋白Beclin-1、Atg12和Atg24在多种肿瘤中上调表达;Atg12还可以抑制肿瘤干细胞的增殖和转化。Atg24基因编码一种新型自噬诱导蛋白,在衰老细胞中过表达Atg24可使衰老细胞从抗衰老转化为促衰老。因此,Atg24可作为一种潜在的抗肿瘤疗法,抑制肿瘤生长并改善其多药耐药性。

2 端粒缩短

端粒是真核细胞染色体末端的一种特殊结构,通过与之互补的端粒重复序列将染色体末端连接在一起,形成一条单链DNA。在真核细胞中,端粒由高度保守的同源四聚体组成,其长度是由两条染色体末端重复序列(cDNA和启动子端)之间的核苷酸重复序列决定的。端粒长度受到高度保守的DNA甲基化和端粒修复机制的控制,其中包括端粒延长、端粒酶、端粒酶和端粒酶抑制因子。随着年龄的增加,端粒长度逐渐缩短,从而引起细胞衰老。目前已知DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和端粒蛋白结构变异都参与了端粒缩短过程。此外,一些表观遗传修饰也可以直接或间接调节端粒长度。例如,在人类肝癌中,TERT、ALK、TET和ALDH2等表观遗传因子异常激活与端粒缩短相关;而在人类卵巢癌中,ATR/ATG蛋白可通过诱导端粒缩短来促进卵巢癌发生。

另一方面,端粒缩短也可以通过多种机制导致肿瘤的发生发展。端粒与端粒酶相互作用可促进端粒酶活性,使端粒处于缩短状态;细胞内异常氧化应激水平增加也会导致端粒酶活性降低;而化疗药物可诱导肿瘤细胞凋亡并激活端粒酶,导致细胞衰老和端粒缩短;肿瘤微环境中的炎性因子、缺氧、氧化应激、肿瘤细胞凋亡和免疫抑制也可能诱导端粒缩短。

2.1抑制端粒酶

端粒酶是一种具有两个末端结构域的蛋白质,可在端粒重复序列和染色质重塑区域之间建立连接,从而促进端粒酶活性。在人类肝癌细胞和人类卵巢癌细胞中,端粒酶活性与肿瘤进展密切相关,并能促进肿瘤细胞凋亡;而在人卵巢癌中,端粒与端粒酶的相互作用是促进端粒缩短的重要机制。因此,抑制端粒酶活性可显著抑制肿瘤生长和进展。目前已有多项临床研究报道了多种药物可通过抑制端粒酶活性来抑制肿瘤生长。例如,雷帕霉素可通过抑制端粒酶活性而抑制肿瘤生长;另外,索拉非尼也通过激活端粒酶来促进肝癌细胞增殖。而在其他肿瘤细胞中,例如在卵巢癌和非小细胞肺癌中,SASP、雷帕霉素和阿帕替尼等药物都可以通过激活端粒酶而促进肿瘤生长。因此,可利用这一特性开发基于端粒酶的癌症治疗方法。

除了直接抑制端粒外,抑制端粒酶活性还可以通过靶向端粒延长蛋白或表观遗传修饰来调节端粒长度。例如,在肝癌组织中,TERT蛋白表达显著高于癌旁组织;在卵巢癌组织中,TERT蛋白表达与端粒长度呈负相关。另外,有研究发现TERT可作为肝癌患者治疗的靶点;而在卵巢癌中,过表达TERT基因可显著降低卵巢癌患者的端粒长度。

2.2使用化疗药物

化疗药物可以抑制癌细胞增殖,但也可诱导端粒缩短和细胞衰老,并导致细胞死亡。在小鼠模型中,环磷酸胺可以诱导细胞衰老和端粒缩短,而顺铂可以引起细胞死亡。在人类肝癌细胞中,顺铂和阿霉素均可以导致端粒酶活性的增加并延长端粒;此外,顺铂和阿霉素还可诱导端粒缩短、DNA损伤和染色体不稳定性,导致细胞凋亡。然而,在肝癌组织中,化疗药物诱导的端粒酶激活和端粒长度缩短并不明显;然而,在人非小细胞肺癌中,顺铂和阿霉素均可引起端粒酶活性增加、端粒缩短和细胞凋亡。在胰腺癌组织中,顺铂和阿霉素均可导致端粒缩短、端粒长度变短和细胞凋亡。

2.3抑制肿瘤免疫

端粒缩短可能是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一,也是抗肿瘤免疫治疗的重要靶点。在人体中,端粒长度和端粒功能受到端粒酶的调节,端粒酶的过度表达与细胞衰老相关。研究发现,端粒延长抑制剂(如Hemlibra)可以显著抑制肿瘤细胞增殖并促进其凋亡,同时延缓肿瘤的进展。另外,还发现端粒缩短也可以通过激活cGAS-STING信号通路来促进肿瘤免疫逃逸。同时,在小鼠模型中,使用端粒酶抑制剂可以诱导抗肿瘤免疫反应并抑制小鼠T细胞功能。因此,除了通过端粒延长来延缓肿瘤进展外,通过抑制端粒酶活性或激活cGAS-STING信号通路来增强机体抗肿瘤

免疫也是一种有效的抗肿瘤治疗策略。

3 氧化应激

氧化应激是细胞在氧化还原状态下的一种状态,其持续激活可导致DNA损伤、脂质过氧化的产生,最终导致肿瘤细胞的快速增殖和存活。大量研究表明,肿瘤细胞中的氧化应激水平随着年龄的增加而增加,并且与肿瘤发展、生存和转移有关。因此,抑制肿瘤细胞内的氧化应激是肿瘤治疗的一种重要策略。

(1) 抗氧化剂可以通过抗氧化反应清除自由基来抑制氧化应激。通过提高细胞内谷胱甘肽水平、清除活性氧和降低氧化应激相关酶活性可以达到抗氧化剂清除自由基的目的。研究表明,谷胱甘肽和抗坏血酸是抗癌药物拉莫三嗪(Ramos)和他莫昔芬(Tamoxifen)等化疗药物治疗癌症的重要靶标。通过调控谷胱甘肽代谢水平,Ramos和Tamoxifen可有效抑制肝癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞内的氧化应激反应,进而抑制肿瘤生长、转移和侵袭。(2) 线粒体途径是细胞内产生ROS最重要的途径。通过细胞内线粒体自噬、线粒体自噬等机制来清除ROS可以有效改善肿瘤细胞内ROS水平,从而抑制肿瘤细胞增殖和转移。此外,在肿瘤治疗过程中,也可通过下调ROS生成抑制肿瘤生长。(3) 调节ROS的产生也是抗氧化剂治疗的一种策略。肿瘤细胞中过量积累的ROS可诱导细胞死亡,从而促进肿瘤细胞生长。因此,通过抑制ROS产生来提高抗氧化剂水平可以实现抗炎、抗氧化治疗。研究表明,小分子化合物可以通过调节ROS产生水平来达到抗炎、抗氧化治疗效果。(4) 靶向ROS代谢酶是目前研究热点之一。针对癌细胞中产生的ROS代谢酶,也可以实现对癌细胞增殖和转移的有效抑制。通过对癌细胞中特定氧化还原酶进行靶向治疗,如针对p53、Ras、Rb和cyclinD1等基因靶点可有效抑制癌细胞增殖并诱导癌细胞死亡。(5) 抗氧化剂或小分子化合物也可以通过调控自噬来促进癌细胞凋亡。研究表明,自噬水平可以通过调节ROS水平来影响肿瘤细胞存活和迁移。然而,在体内实验中,自噬水平的调控机制尚不清楚。此外,自噬还可以通过调节内质网应激、线粒体自噬等信号通路来促进癌细胞死亡。

综上所述,抗氧化剂通过调控ROS产生和代谢酶来促进癌细

胞衰老和死亡;小分子化合物通过抑制凋亡或转移相关基因的表达来抑制癌细胞增殖、迁移和转移;而抗氧化剂可通过抑制自噬、内质网应激、线粒体自噬等信号通路来抑制癌细胞生长并诱导癌细胞死亡;此外,这些小分子化合物可用于癌症治疗和癌症预防的应用中。

4 总结与展望

肿瘤细胞衰老是一种细胞周期停滞,伴随着基因组不稳定性和端粒缩短,而这种衰老是肿瘤生长和存活的重要驱动因素。因此,为了抑制肿瘤细胞衰老,需要阻断细胞周期的停滞,使其不再发展为具有耐药性的细胞。因此,可以通过建立衰老相关基因敲除小鼠模型或抑制基因组不稳定途径来实现这一目标。同时,消除氧化应激和增加活性氧也是一种有效的方法。此外,基于肿瘤细胞衰老的癌症治疗策略已经被开发出来了。然而,基于肿瘤细胞衰老的癌症治疗仍面临一些挑战:①由于多种抗肿瘤药物和临床试验的失败或耐药,这一策略不太可能广泛应用;②在肿瘤细胞中建立衰老相关基因敲除小鼠模型将会产生严重的不良反应;③由于肿瘤细胞衰老是一种内源性衰老过程,因此在肿瘤细胞中建立衰老相关基因敲除小鼠模型可能会导致肿瘤发生和转移。所以这种方法仅适用于那些有良好临床前数据或计划用于临床试验的药物。

[参考文献]

- [1] 马沛卿. 细胞衰老与肿瘤发生[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(10): 723-726.
- [2] 郭泳桦, 李峰平, 郭德良, 等. 细胞衰老及其在肝癌治疗中的意义[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(10): 1938-1942.
- [3] 马莹, 程书钧. 细胞衰老与肿瘤[J]. 生命科学, 2005, 17(5): 382-383.
- [4] 石邈, 续力云, 陈志军, 等. 药物诱导肺癌细胞衰老的体外研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(7): 685-690, 后插2-后插3.

作者简介:

高宇亮(1989-), 男, 汉族, 四川成都人, 硕士, 从事癌细胞研究。