

文章编号: 1004-0374(2010)05-0411-05

## 细胞衰老及其在抗肿瘤研究中的应用

何 艳, 刘 静\*

(中南大学生物科学与技术学院分子生物学研究中心, 长沙 410078)

**摘 要:** 细胞衰老是细胞脱离细胞周期并不可逆地丧失增殖能力后进入的一种相对稳定的状态, 虽然基本代谢过程仍然能够维持, 但丧失合成DNA及增殖能力。细胞衰老具有复制衰老、癌基因诱导的衰老及加速衰老等类型。衰老细胞具有细胞体积大而扁平、细胞停止分裂及SA- $\beta$ -gal反应阳性等明显特性, 复制衰老还具有端粒缩短到无法维持染色体结构完整性的特征。目前已知, p53-p21和p16-pRB在细胞衰老过程中起着重要的调控作用, 细胞衰老对肿瘤的形成起着天然的屏障作用。通过抑制端粒酶活性来诱导肿瘤细胞衰老和通过胞外刺激或化学治疗药物诱导肿瘤细胞发生衰老样生长停滞, 已成为抗肿瘤研究的新思路。

**关键词:** 细胞衰老; 生物特征; 调控分子; 抗肿瘤

**中图分类号:** Q255; R730.231 **文献标识码:** A

## Cell senescence and its critical role in antitumor research

HE Yan, LIU Jing\*

(Molecular Biology Research Center, School of Biological Science and Technology,  
Central South University, Changsha 410078, China)

**Abstract:** Cellular senescence is an irreversible arrest of cell proliferation and causes the cells to exhaust the potential of division. Senescent cells are metabolically active, but they lack the capacity of DNA synthesis and cell proliferation. In present, three forms of cell senescence have been reported, which is replicative senescence, oncogene-induced senescence and accelerated senescence or premature senescence. The defining characteristics of cellular senescence include increase in cell size, cell flattening, cell cycle arrest and SA- $\beta$ -gal activity, but for replicative senescence, the shortening of telomeres is characterized. To date, reports revealed that cellular senescence are mainly regulated by p53-p21 and p16-pRB signal pathways. Cellular senescence plays a role of natural barrier in tumor suppression. Inhibit telomerase activity or induction of senescent-like growth arrest has become new targets or strategy for anticancer treatment.

**Key words:** cell senescence; biomarkers; regulation molecules; antitumor

1961年, Leonard Hayflick 和 Paul Moorhead 发现人成纤维细胞在体外培养时增殖次数是有限的, 其分裂次数总存在一个“极限值”, 被称为“Hayflick”极限, 也称为最大分裂次数, 这种增殖的有限性不仅存在于成纤维细胞中, 还存在于角质化细胞、内皮细胞、淋巴细胞、血管平滑肌细胞、肾上腺皮质细胞及软骨细胞等。随着研究的深入, 这种现象被称为细胞衰老 (cell senescence)。细胞衰老普遍存在于生物体中, 细胞衰老是细胞脱离细胞周期并不

可逆地丧失增殖能力后进入的一种相对稳定的状态, 是正常细胞的必然归宿<sup>[1, 2]</sup>。本文总结了细胞衰老的类型、基本生物特征、细胞衰老的主要信号调节通路及基于诱导肿瘤细胞衰老样死亡的抗肿瘤新策略。

收稿日期: 2009-12-03; 修回日期: 2010-03-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30500269, 30971517)

\*通讯作者: E-mail: jingliucsu@hotmail.com

## 1 细胞衰老的类型

细胞在有限次数的分裂后,逐渐丧失合成DNA及增殖能力,但基本代谢过程仍然能够维持,这种现象被称为复制衰老(replicative senescence),复制衰老为生理性衰老。复制衰老的产生由于正常细胞每次增殖都会丢失端粒末端的一段序列,随着增殖次数的增加,端粒的长度逐渐缩短,当端粒缩短到无法维持染色体结构的完整性时,就可能释放信号激活衰老程序,从而导致细胞进入衰老期。复制衰老是正常细胞的必然归宿。

Braig和Schmitt<sup>[3]</sup>发现细胞衰老还可以在癌基因激活的情况下发生,被称为癌基因诱导衰老(oncogene-induced senescence),这种衰老形式已经被认为是细胞内部的一种基础保护机制,可避免癌基因诱导的转化。另外,细胞衰老还可以在DNA损伤、氧化应激、抗肿瘤药物等因素作用下发生,被称为早熟衰老(premature senescence)、加速衰老(accelerated senescence)、应激诱导衰老(stress-induced senescence)或衰老样生长阻滞(senescent-like growth arrest)<sup>[4-6]</sup>,一般多称为早熟衰老。因为癌基因诱导的衰老或早熟衰老均为非生理性衰老,因此它们与细胞的具体增殖代次无关,与端粒的缩短亦无关,它们是细胞在非端粒信号的刺激下发生的衰老。近来,Di Micco等进一步证实癌基因诱导衰老是由于癌基因改变DNA复制进程,激活DNA损伤监控所致,阻断DNA损伤监控可消除癌基因诱导的细胞衰老;非生理性衰老的发现为肿瘤防治提供了新的策略。

## 2 细胞衰老的生物特征

细胞衰老具有一系列的生物特征,从细胞形态来看,衰老细胞体积增大,呈扁平状,细胞内颗粒增多,细胞之间连接不紧密<sup>[7]</sup>。细胞周期方面,衰老细胞停止细胞分裂,细胞周期自G<sub>1</sub>期向S期的转变过程中发生阻滞<sup>[8]</sup>,尽管衰老细胞仍能保持新陈代谢很长一段时间,但通常情况下这种生长阻滞是不可逆的,因为生长因子不能再刺激细胞分裂。此外还发现在衰老细胞中溶酶体的数量和吞噬面积都有所增加<sup>[9]</sup>。

衰老细胞的另一个典型生化特征为pH依赖的 $\beta$ 半乳糖苷酶( $\beta$ -galactosidase)表达活性增强,这种由衰老引起的 $\beta$ 半乳糖苷酶活性增强的现象被称为SA- $\beta$ -gal (senescence-associated  $\beta$ -galactosidase)。通常,SA- $\beta$ -gal在pH值为4时表达较高,但在衰老细胞

中,在pH值为6时SA- $\beta$ -gal表达明显增强。鉴于不同因素引起的衰老细胞都呈现SA- $\beta$ -gal阳性特征,现在已经把SA- $\beta$ -gal作为细胞衰老的一个重要生物标记<sup>[10]</sup>,成为鉴别衰老细胞的金标准。研究还发现不断增加的SA- $\beta$ -gal水平与衰老细胞的比例呈正相关。SA- $\beta$ -gal的活性强度可通过细胞化学染色的方法来鉴定,依靠人工计数的方法来区分阴性和阳性细胞,但具有耗时、主观性强和操作难以控制等缺陷。Noppe等<sup>[11]</sup>利用流式细胞仪的方法,检测了不同衰老细胞的SA- $\beta$ -gal的活性强度,使得鉴别不同程度的衰老细胞的敏感性增强。同时为高通量检测衰老细胞提供了可行性。

衰老细胞往往表现出p53和p21的表达增高及Rb的去磷酸化。但是,目前还不能确定分子水平的变化是否在癌基因诱导的衰老和加速衰老等所有条件下都是一致的<sup>[12]</sup>。p16在衰老细胞中的表达比年轻细胞高10~20倍,p16的表达与衰老状态的维持具有相关性<sup>[13-14]</sup>,但是它对于衰老的初始诱导似乎并不必要。Kumazaki等<sup>[15]</sup>发现体外细胞培养中几种基因的表达水平随细胞衰老而发生变化,比如内皮素、纤连蛋白、致死蛋白等基因在衰老的人二倍体成纤维细胞中表达增强。

另外,端粒(telomere)缩短到无法维持染色体结构的完整性是复制衰老的一个典型生物特征<sup>[16]</sup>。端粒为染色体末端结构上的一段非编码区,它像“帽子”一样扣在染色体的两端。端粒可防止染色体间末端连接,维持染色体的完整性和稳定性,使分裂后的子代细胞能准确的获得完整的遗传信息。端粒DNA复制的特点是在每次DNA复制时,每条染色体的3'末端均有一段DNA无法被复制,细胞每次分裂时染色体3'末端将丧失50~200 bp的DNA。染色体复制的上述特点决定了随着细胞的持续分裂,端粒缓慢缩短导致细胞分裂次数有限。当端粒长度因细胞复制而缩短到极限时,失去保护的染色体DNA末端可能释放信号激活衰老程序,细胞就会走向衰老,甚至死亡。

值得注意的是,复制性衰老与肿瘤细胞衰老样生长停滞之间存在着明显的分子差异,当正常细胞经历复制性衰老时,细胞被阻滞于细胞周期的G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,而衰老样肿瘤细胞阻滞不局限于特定细胞周期,衰老中端粒的改变并不参与这个过程<sup>[17]</sup>。正常细胞复制衰老发生与p53和p16等分子密切相关,在肿瘤细胞中可以不依赖这些分子。

### 3 细胞衰老的信号调节通路

尽管多种不同的刺激因子都能够诱导细胞衰老的发生, 但目前研究表明, 细胞衰老主要受到两条细胞信号转导通路调控: p53-p21 通路和(或)p16-pRB 通路<sup>[18]</sup>。p53 和 pRB 是两个重要的抑癌基因, 也是最主要的衰老调控分子。

野生型 p53 是 DNA 损伤后细胞应激反应中决定细胞生死的关键调控因子, 在细胞衰老反应中发挥了重要调控作用。p53 可激活一系列在正常细胞中低水平表达的蛋白, 这些蛋白一旦被激活, 可参与调节细胞周期和衰老<sup>[19]</sup>。DNA 损伤、端粒酶失活、促有丝分裂信号通路导致 ROS (reactive oxygen species) 产生等因素均可激活 p53 对损伤的反应。例如, 当端粒缩短到无法维持染色体结构的完整性时即可激活抑癌基因 ARF (alternate reading frame), ARF 可以抑制 Mdm2 对 TP53 的降解, 而使 TP53 稳定并激活。p21 是一种细胞周期抑制蛋白, 作为 p53 的下游信号分子, 在细胞周期阻滞、细胞分化和细胞凋亡中发挥重要作用。p53 的激活可上调 p21 的表达, 抑制 CDK2/Cyclin E 复合物的活性而阻止细胞从 G<sub>1</sub> 期向 S 期转变<sup>[20]</sup>。p21 还能与增殖细胞核抗原 PCNA 结合抑制 DNA 的合成, 进一步影响 DNA 的复制和修复。总之, p53-p21 通路的激活最终将导致衰老样生长阻滞。这种阻滞将不能被生理性分裂原刺激所逆转, 但是如果随后 p53 发生失活, 这种阻滞则可以被逆转。

除 p53 外, pRB 也是调节衰老的一个重要分子。p16 是 pRB 蛋白的正性调节子, 当原癌基因, 如 RAS 和其他的负面刺激诱导 p16 的表达增加时, 上调的 p16 使 pRB 蛋白转化为非活性形式的低磷酸化或去磷酸化状态, 低磷酸化的 pRB 与 E2F 转录因子结合, 使得 E2F 不能激活细胞周期必需的基因表达, 进而使细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期无法进入 S 期而启动染色体的复制以完成增殖活动, 从而启动细胞衰老<sup>[21]</sup>。Lin 等<sup>[22]</sup>在人肺成纤维细胞中发现, 通过活化 Raf-1 导致了细胞短暂而不可逆的增殖抑制和早衰反应。Raf-1 引起了 Raf-Mek-Erk 激酶级联反应, 结果导致 p16 表达增加, 进而引起细胞增殖抑制及细胞发生衰老。Raf-Mek-Erk 信号转导通路的活化通常会引起两种相对的结果, 即阻滞细胞周期或促进细胞增殖。是否会引起来周期阻滞而导致细胞衰老, 取决于 p53 和 p16 对细胞衰老进程的整体调控<sup>[22-23]</sup>。p16 可阻止由 p53 失活引起的逆转衰老的现象; p16

的表达可通过胁迫刺激来实现, 如过量表达致癌基因 RAS、相对营养缺少的细胞培养环境或 p21 的表达等因素都可导致 p16 蛋白分子激活。另外, CDKs 的活性抑制也可以引起 pRB 的低磷酸化, 促进细胞衰老。

Bcl-2 也参与了细胞衰老的调节, 虽然 Bcl-2 是一个主要的凋亡调节子, 但它的表达参与了衰老样表型的启动, 如增加 β 半乳糖苷酶的活性<sup>[24]</sup>。p63 是一个与 p53 相关的分子, 如果 p63 蛋白缺失将诱导和加速衰老<sup>[25]</sup>。

### 4 细胞衰老在抗肿瘤研究中的应用

在 p16 和 p53 缺失的癌组织中, 未能检测到细胞衰老, 但在癌前病变或非致死性肿瘤中可以检测到细胞衰老<sup>[26]</sup>。Collado 等<sup>[27]</sup>在小鼠模型中发现在癌前病变和腺瘤中可以检测到衰老细胞以及一些衰老特异标志基因, 但在腺癌细胞中不能检测到衰老细胞, 提示激活的癌基因在小鼠体内诱发细胞衰老。由此可见, 细胞衰老与肿瘤发生密切相关, 细胞衰老在体内可发挥抗癌防线作用。诱导肿瘤细胞发生衰老已成为抗肿瘤研究中的另一个新策略<sup>[28]</sup>。

#### 4.1 以抑制端粒酶活性为靶点诱导肿瘤细胞衰老

端粒酶为核糖核蛋白复合物, 实质上是一种特殊的逆转录酶, 对端粒结构的稳定起重要作用。端粒酶含有引物特异识别位点, 能以自身 RNA 为模板, 合成端粒 DNA 并加到染色体末端, 使端粒延长, 从而延长细胞的寿命, 甚至使其永生化<sup>[11]</sup>。端粒酶在绝大多数正常组织细胞中无活性表达或活性很低, 而端粒酶在 80%~90% 的肿瘤细胞中均有表达。肿瘤细胞往往通过激活端粒酶, 延长端粒长度或者伴随衰老相关基因的突变, 而逃离复制衰老, 导致细胞永生化。由此可见, 端粒-端粒酶系统与人类的衰老和肿瘤的形成与发展关系密切。抑制端粒酶活性, 阻止端粒延长, 可诱发肿瘤细胞重新衰老死亡<sup>[29]</sup>。通过抑制端粒酶活性诱导细胞衰老从而抑制肿瘤发生已成为肿瘤治疗的策略之一。

几乎所有存在端粒酶的细胞都有一个端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 基因, 通过破坏 TERT 基因可导致端粒酶活性丧失, 目前应用的主要有通过核苷类抑制剂、非核苷类抑制剂以及 siRNA 等以 hTERT 为靶点抑制端粒酶活性。例如, 3'-叠氮脱氧胸苷 (AZT) 是一种小分子的逆转录酶抑制剂, 可以终止 DNA 复制, 研究发现 AZT 在体外可抑制端粒酶活性, 阻止细胞无限增

殖。非核苷类抑制剂<sup>[30]</sup>相关作用机理还不是很清楚。Zhang 等<sup>[31]</sup>发现,以hTERT基因为靶点的p15hRNA能够显著抑制端粒酶活性及hTERT基因的表达。虽然通过抑制端粒酶的活性而抑制肿瘤的发生具有很好的应用前景,但把这一治疗手段完全应用于临床还面临很多问题。例如生殖细胞、造血干细胞均可表达一定水平端粒酶活性,端粒酶抑制剂可能会对这些组织产生不利影响。

#### 4.2 通过胞外刺激或化学治疗药物诱导肿瘤细胞发生衰老样的生长停滞

肿瘤化疗和放疗的最终目的就是通过促进肿瘤细胞死亡而引起肿瘤退化。迄今导致肿瘤细胞死亡的方式主要有以下几种:(1)诱导肿瘤细胞凋亡是近10多年来化疗领域的主要研究方向,多应用于白血病和淋巴瘤治疗。mitotic catastrophe<sup>[32]</sup>是一种由于异常的细胞分裂而导致的细胞死亡,常伴随着细胞有丝分裂检查点的异常和基因或纺锤体结构的损伤。(2)通过自我吞噬引起细胞死亡是指通过含有溶酶体的双层膜小泡介导细胞内蛋白和细胞器的降解<sup>[33]</sup>。(3)除了上述导致肿瘤细胞死亡的方式外,阻止或抑制肿瘤细胞生长已成为另一种抗肿瘤策略,诱导肿瘤细胞衰老的重要作用在于它能消除肿瘤细胞的自我更新能力,在缺乏有效的治疗效果时能控制住恶性肿瘤已成为化疗和放疗研究中抑制肿瘤生长的另一条途径<sup>[7,34]</sup>。多种抗肿瘤前导药物能够诱导肿瘤在细胞水平和动物模型上发生衰老。不同细胞对同种药物的死亡反应可不相同。顺铂(cisplatin)作为一种广泛用于治疗多种类型人类肿瘤 DNA 损伤剂,能够诱导多种肿瘤细胞发生凋亡,但Wang 等<sup>[17]</sup>发现无论顺铂作用于鼻咽癌细胞系或原代培养的鼻咽癌细胞时都只能观察到典型的衰老样死亡特征,此研究表明同种化疗药物对不同类型的肿瘤细胞作用机制存在差异,而这种差异可能是由于不同类型肿瘤细胞本身存在不同的衰老激活信号通路所决定的。另一方面,同种细胞也可通过不同死亡机制对同种抗肿瘤药物作出反应,C-1748为1-nitroacridine衍生物,Augustin等<sup>[35]</sup>研究发现,C-1748作用结肠癌细胞系HCT8后,大部分肿瘤细胞能通过细胞凋亡而死亡,而未死亡仍然存活的细胞则发生了p53非依赖的细胞衰老。核糖核酸酶onconase通过作用于细胞内多种RNA而导致肿瘤细胞生长抑制、周期阻滞,最终引起细胞凋亡或衰老<sup>[36]</sup>。

衰老作为细胞对于放疗和化疗的反应,发挥的积极效应主要体现在以下几个方面:一方面细胞衰

老能在药物浓度明显低于传统治疗浓度的情况下被诱导,为降低药物毒性提供了可能性。因此,在肿瘤治疗中是一种非常有希望的治疗方法。特别重要的是衰老反应足够抑制那些本质上抵抗凋亡的肿瘤生长。Di 等<sup>[37]</sup>研究表明,至少一些衰老肿瘤细胞能分泌生长抑制因子,对周围肿瘤细胞产生衰老旁观者效果。另外,一旦形成新的治疗方法,临床肿瘤的治疗往往需要明确的诊断标志物,衰老样生长停滞的肿瘤细胞表达特异的SA- $\beta$ -gal并且其水平与肿瘤细胞生长停滞密切相关,因此,能提供非常有用的标志物监控治疗的抗增殖效果。同时,p53和p16缺陷的肿瘤细胞也能通过药物诱导产生衰老,为治疗晚期肿瘤提供了一种可能的方法。此外,由于参与复制样生长停滞的机制明显不同于凋亡,能为那些对药物产生凋亡抗性的肿瘤细胞提供新的治疗靶标。目前,加速衰老已被认为是“永久性”生长停滞到细胞死亡的过渡期,在放疗药物治疗的患者的肿瘤中已经明确检测到衰老细胞。然而,值得注意的是少数肿瘤细胞或小部分干细胞样的不活跃的肿瘤细胞群可能会逃逸药物或放射的直接衰老诱导作用而导致肿瘤复发<sup>[38]</sup>。

由于肿瘤的发生与机体的衰老密切相关,肿瘤的发生是由于细胞逃脱衰老而进入永生,因此,研究细胞衰老有助于肿瘤治疗的研究。随着研究的深入,细胞衰老的有关基因指标及生物标记物将来可应用到临床作为肿瘤的诊断及治疗标志物,为肿瘤防治、诊断、预后和疗效预测等提供新的思路和方法。

#### [参 考 文 献]

- [1] Grimes A, Chandra SB. Significance of cellular senescence in aging and cancer. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(4): 187-95
- [2] 胡兵, 安红梅, 沈克平. 细胞衰老与肿瘤发生. *生命科学*, 2008, 20(3): 447-9
- [3] Braig M, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 2881-4
- [4] Katakura Y. Molecular basis for the cellular senescence program and its application to anticancer therapy. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(5): 1076-81
- [5] Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(5): 961-76
- [6] Berzlanovich AM, Keil W, Waldhoer T, et al. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(7): 862-5
- [7] Wang XH, Tsao SW, Wong YC, et al. Induction of senescent-like growth arrest as a new target in anticancer treatment.

- Curr Cancer Drug Targets, 2003, 3(2): 153-9
- [8] Zhou R, Han L, Li G, et al. Senescence delay and repression of p16INK4 $\alpha$  by Lsh via recruitment of histone deacetylases in human diploid fibroblasts. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(15): 5183-96
- [9] Gerland LM, Peyrol S, Lallemand C, et al. Association of increased autophagic inclusions labeled for  $\beta$ -galactosidase with fibroblastic aging. *Exp Gerontol*, 2003, 38(8): 887-95
- [10] Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Methods to detect biomarkers of cellular senescence: the senescence-associated  $\beta$ -galactosidase assay. *Methods Mol Biol*, 2007, 371: 21-31
- [11] Noppe G, Dekker P, de Koning-Treurniet C, et al. Rapid flow cytometric method for measuring senescence associated  $\beta$ -galactosidase activity in human fibroblasts. *Cytometry A*, 2009, 75(11): 910-6
- [12] Yaswen P, Campisi J. Oncogene-induced senescence pathways weave an intricate tapestry. *Cell*, 2007, 128(2): 233-4
- [13] Zindy F, Quelle DE, Roussel MF, et al. Expression of the p16INK4 $\alpha$  tumor suppressor versus other INK4 family members during mouse development and aging. *Oncogene*, 1997, 15(2): 203-11
- [14] Liu Y, Sanoff HK, Cho H, et al. Expression of p16(INK4 $\alpha$ ) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*, 2009, 8(4): 439-48
- [15] Kumazaki T, Wadhwa R, Kaul SC, et al. Expression of endothelin, fibronectin, and mortalins as aging and mortality markers. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1-2): 95-103
- [16] Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*, 2002, 295(5564): 2446-9
- [17] Wang X, Wong SC, Pan J, et al. Evidence of cisplatin-induced senescent-like growth arrest in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5019-22
- [18] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 2005, 120(4): 513-22
- [19] Lavin MF, Gueven N. The complexity of p53 stabilization and activation. *Cell Death Differ*, 2006, 13(6): 941-50
- [20] Chen X, Zhang W, Gao Y, et al. Senescence-like changes induced by expression of p21(waf1/cip1) in NIH3T3 cell line. *Cell Res*, 2002, 12(3-4): 229-33
- [21] Dimri GP. What has senescence got to do with cancer? *Cancer Cell*, 2005, 7(6): 505-12
- [22] Lin AW, Barradas M, Stone JC, et al. Premature senescence involving p53 and p16 is activated in response to constitutive MEK/MAPK mitogenic signaling. *Genes Dev*, 1998, 12(19): 3008-19
- [23] Sarkisian CJ, Keister BA, Stairs DB, et al. Dose dependent oncogene-induced senescence *in vivo* and its evasion during mammary tumorigenesis. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 493-505
- [24] Crescenzi E, Palumbo G, Brady HJ. Bcl-2 activates a programme of premature senescence in human carcinoma cells. *Biochem J*, 2003, 375(Pt 2): 263-74
- [25] Keyes WM, Mills AA. p63: a new link between senescence and aging. *Cell Cycle*, 2006, 5(3): 260-5
- [26] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature*, 2005, 436(7051): 725-30
- [27] Collado M, Gil J, Efeyan A, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumors. *Nature*, 2005, 436(7051): 642
- [28] Phatak P, Burger AM. Telomerase and its potential for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(7): 1003-11
- [29] Deng Y, Chang S. Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer. *Lab Invest*, 2007, 87(11): 1071-6
- [30] Damm K, Hemmann U, Garin-Chesa P, et al. A highly selective telomerase inhibitor limiting human cancer proliferation. *EMBO J*, 2001, 20(24): 6958-68
- [31] Zhang PH, Zou L, Tu ZG. RNAi-hTERT inhibition hepatocellular carcinoma cell proliferation via decreasing telomerase activity. *J Surg Res*, 2006, 131(1): 143-9
- [32] Eriksson D, Löfroth PO, Johansson L, et al. Cell cycle disturbances and mitotic catastrophes in HeLa Hep2 cells following 2.5 to 10 Gy of ionizing radiation. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 2): 5501s-8s
- [33] Gewirtz DA. Autophagy as a mechanism of radiation sensitization in breast tumor cells. *Autophagy*, 2007, 3(3): 249-50
- [34] Gewirtz DA. The role of senescence in the action of antitumor drugs. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(6): 562-4
- [35] Augustin E, Moś-Rompa A, Nowak-Ziatyk D, et al. Anti-tumor 1-nitroacridine derivative C-1748, induces apoptosis, necrosis or senescence in human colon carcinoma HCT8 and HT29 cells. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(9): 1231-41
- [36] Ardelt W, Ardelt B, Darzynkiewicz Z. Ribonucleases as potential modalities in anticancer therapy. *Eur J Pharmacol*, 2009, 625(1-3): 181-9
- [37] Di X, Bright AT, Bellott R, et al. A chemotherapy-associated senescence bystander effect in breast cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(6): 862-70
- [38] Sabisz M, Skladanowski A. Cancer stem cells and escape from drug-induced premature senescence in human lung tumor cells: implications for drug resistance and *in vitro* drug screening models. *Cell Cycle*, 2009, 8(19): 3208-17