

衰老相关分泌表型在乳腺癌进展中的作用

褚玉新, 胡钦勇, 宋启斌

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:细胞衰老在乳腺癌的发生发展中起重要作用,包括复制性细胞衰老、癌基因诱导细胞衰老、治疗诱导的细胞衰老。细胞衰老具备特异性表型,如特征性的形态变化,SA- β -gal 染色阳性,形成衰老相关异染色质集落,以及产生衰老相关分泌表型。肿瘤细胞衰老相关分泌表型具有双面性,既可抑制肿瘤又可促进肿瘤进展。肿瘤细胞衰老相关分泌表型也有双向调节作用,在癌变早期主要发挥正性调节作用,而在肿瘤晚期主要发挥负性调节作用。不同类型的乳腺癌产生不同程度的衰老相关分泌表型,重塑肿瘤微环境,促进乳腺癌进展。鉴定靶向乳腺癌中衰老相关分泌表型的特异性药物将是一种很有前景的抗肿瘤策略。

关键词:乳腺癌;衰老;分泌表型

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)05-0364-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.05.A009

Role of Senescence-associated Secretory Phenotype in the Progress of Breast Cancer

CHU Yu-xin, HU Qin-yong, SONG Qi-bin

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Cellular senescence plays a vital role in the pathogenesis of breast cancer, including replicative senescence, oncogene induced senescence, therapy-induced senescence. Cellular senescence also has specific phenotypes, such as characteristic morphologic changes, positive SA- β -gal staining, senescence-associated heterochromatic foci (SAHF), and senescence-associated secretory phenotype (SASP). The SASP in tumor cells is a double-edged sword, which can both inhibit and promote cancer progress. The SASP also has dual regulation, it has positive effect in early oncogenesis, but has negative effect in advanced tumors. Different subtypes of breast cancers produce different proportions of SASP, remodeling tumor microenvironment, rendering breast cancer progress. Characterization of specific drugs targeting SASP in breast cancer will become a prospective anti-cancer strategy.

Key words: breast cancer; senescence; secretory phenotype

乳腺癌已经成为了威胁人类生命健康的第二大肿瘤类的疾病,其发病率和死亡率也越来越高^[1]。最近的研究发现乳腺癌的发病率随年龄升高而增加,老年乳腺癌患者在临床诊疗中得到越来越多的关注^[2]。尽管在很多高收入国家里,乳腺癌的死亡率有所控制,但是,老年乳腺癌患者的生存率相对于年轻患者无显著改善^[3]。由于缺乏高质量的证据来鉴定异质性的细胞群,肿瘤靶向治疗容易耐药,且患者在年龄、种族、受教育程度上存在较大差异,当前乳腺癌

的治疗仍存在较大挑战^[4]。最近有研究显示,细胞衰老在老化相关肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。

1 细胞衰老的常见类型

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞,端粒的缩短、氧化应激的压力、DNA 损伤、癌基因的激活以及抑癌基因的失活都能诱导细胞衰老,进而发生一系列形态学与代谢变化^[5]。随着细胞分裂次数的增加,端粒不断缩短,除干细胞之外,机体的大多数细胞都没有端粒酶的表达,端粒缩短达到一定的临

收稿日期:2018-03-07;修回日期:2018-04-06

基金项目:国家自然科学基金(81670123,81670144)

通讯作者:褚玉新, E-mail: rm002346@whu.edu.cn

界值后,细胞不再分裂从而进入衰老状态。这种因端粒缩短而诱发的细胞衰老称为复制性细胞衰老(replicative senescence)^[6]。由于癌基因异常活化导致细胞的过度增殖而诱发细胞衰老的现象称为癌基因诱导的细胞衰老(oncogene induced senescence,OIS)。*Ras* 基因活化、生长因子受体如 *ERBB2* 过表达、*PTEN* 的缺失,以及其他引起高强度的分裂刺激信号都能促进 OIS 的发生^[7]。OIS 涉及 p53/p21 与 p16^{INK4a}-RB 信号通路的活化^[8]。大多数损伤 DNA 的化疗药也是诱发细胞衰老的重要因素,DNA 损伤会诱导 p53 的活化进而诱发细胞衰老样的细胞阻滞,这种癌症患者化疗过程伴随有细胞衰老的发生称为治疗诱导的细胞衰老 (therapy-induced senescence,TIS)^[9]。TIS 是癌细胞的另一种安全保障反应,不会执行凋亡,不仅反映了更复杂的细胞自主性,也产生非细胞自主的分泌表型,它们在肿瘤部位共同影响肿瘤进展和临床结局^[10]。

2 细胞衰老的特异性表型

不管由哪种刺激因素诱导细胞进入衰老状态,衰老的细胞都会呈现出与正常分裂状态的细胞不一样的特异性表型。衰老细胞有特征性的形态变化,表现为细胞扁平增大、胞浆多空泡、颗粒性增加及多核现象。多种不同的衰老标志物呈阳性,最广泛使用的是衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性(SA- β -gal)检测,几乎成了鉴定细胞衰老的金标准^[11]。p53/p21 与 p16^{INK4a}-RB 这两条通路介导了大部分细胞衰老的形成,这两条通路上的主要分子的活化或者高表达也成为鉴定细胞衰老的重要标志物^[12]。衰老的细胞由于常染色质发生不同程度的凝集,聚结成散在、致密、大小不一的异染色质颗粒,从而形成衰老相关异染色质集落 (senescence-associated heterochromatic foci,SAHF),也是细胞衰老的标志之一^[13]。相比于凋亡细胞,经历癌基因诱导衰老的细胞依然有代谢活性,表达一种完全不同于同类增殖细胞的分泌体,这种分泌蛋白质组的深刻变化也是衰老的标志,称为衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP)^[14]。衰老细胞在各个器官积累的同时伴随一系列复杂的 SASP,它是不同种类细胞因子的表达和分泌明显增加的表型,是衰老细胞产生的

最重要的环境效应^[15]。SASP 是由促炎症因子、生长因子、趋化因子和基质重塑酶等一系列复杂成分所组成,它们可以导致机体慢性低度炎症,作用于衰老细胞及其邻近细胞,产生复杂的相互作用,既有抑制肿瘤的作用,也有促进肿瘤的作用^[15]。

3 SASP 具有双面性

细胞衰老抑制肿瘤的作用在于它不再具备分裂复制的能力。但是,衰老细胞的代谢依然很旺盛,其产生的 SASP 与周围微环境紧密联系。衰老的细胞可通过向外分泌细胞因子,招募天然免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等将其清除^[16]。SASP 中还有 IGFBP7、IL-1 以及 TGF- β ,可通过旁分泌效应将衰老信号传递到周围其他细胞,从而抑制周围细胞的增殖,降低它们转化为恶性肿瘤的能力^[16]。然而,细胞衰老在某些条件下也能够促进肿瘤的发生发展。SASP 对由基因毒性所导致的干细胞样癌症细胞的出现、保持和转移有促进作用。最新的研究发现,SASP 激发癌细胞内源性再编程,转化为干细胞样状态,在逃离化疗诱导的衰老细胞周期阻滞以后获得肿瘤启动潜力,增强干性^[17]。SASP 中的金属基质蛋白酶(MMP)能破坏内环境稳定,在体内及体外实验中也发现 SASP 能促进恶性表型的生成,如细胞增殖、血管生成、上皮间质转化和促进异种移植肿瘤的生长和侵袭^[18]。因此,SASP 具有双面性,在抑制肿瘤的同时,一些 SASP 成分反而有利于肿瘤的发生发展。这提示我们,有效地调控 SASP 可能是干预衰老和控制肿瘤的有效途径之一。

4 SASP 的双向调节作用

SASP 具有双向调节作用,主要依赖于衰老细胞所处的微环境。保护作用方面,一些 SASP 因子能加强衰老细胞的生长阻滞、促进免疫系统清除衰老细胞、抑制纤维变性;破坏作用方面,SASP 中的 MMP 能破坏乳腺形态^[19]。SASP 对机体有正性调节作用,一方面 SASP 中的 IL-6、IL-8、IGFBP-7 等通过自分泌作用促进衰老细胞的生长停滞,这些因子与 p53 和 pRb 共同作用于肿瘤抑制通路,从而促进衰老过程;另一方面,SASP 可能包含某些趋化因子,吸引免

免疫细胞识别和清除衰老细胞^[19]。癌基因诱导衰老可作为一种潜在的肿瘤抑制机制,阻止早期肿瘤细胞在恶变之前扩增^[20]。SASP对机体也有负性调节作用,衰老细胞能够破坏正常组织结构,促进上皮间质转化,如衰老的间质成纤维细胞分泌的SASP降解纤维组织进而破坏组织结构,衰老细胞分泌的MMP可以破坏乳腺上皮细胞使其失去功能。某些衰老细胞分泌的促肿瘤形成和促转移因子以细胞非自主的方式促进肿瘤演进。在过表达Her-2的转基因小鼠乳腺癌中,IL-6协同Her-2作用促进肿瘤演进,阻断IL-6信号转导会抑制乳腺癌演进,这说明衰老细胞分泌的IL-6促进Her-2阳性乳腺癌进展^[21]。一些物质会上调细胞SASP相关因子的分泌,经过脂多糖处理的骨髓基质血管细胞也出现SASP,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1和VEGF的表达均升高^[22]。RNAi介导的HuR抑制导致SASP相关细胞因子的增加。PKC η 通过上调细胞周期抑制剂p21^{Cip1}和p27^{Kip1}的表达和增强IL-6的转录和分泌来促进衰老,然而IL-8的表达则受PKC η 的特殊抑制^[15]。基于SASP大部分发挥的都是促进慢性炎症、促衰老及加速肿瘤发展等作用,研究如何抑制SASP的产生和分泌将有助于延缓衰老和衰老相关肿瘤的发生。

5 SASP促进乳腺癌进展

大约有20%~30%的浸润性乳腺癌过表达Her-2,属于Her-2阳性的乳腺癌亚型^[23]。Her-2是一种原癌基因,通过过度表达而活化。Her-2阳性的乳腺癌亚型除了表达全长受体之外,还表达一群异质性的羧基末端片段,统称为Her-2 CTF或p95 Her-2^[24]。Her-2 CTF还含有一种100~115kD的p95 Her-2片段(也称之为611CTF),是一种强致癌物,能通过分子间的二硫键维持其构象,即使在低水平表达时也能够持续形成有活性的同源二聚体,促进乳腺癌耐受曲妥单抗等化疗药^[25]。有报道称,在多种细胞系中p95 Her-2/611CTF的表达导致OIS和SASP的产生,增加了未衰老细胞的转移能力^[26]。也有证据显示,在晚期乳腺癌模型中衰老细胞没有被免疫系统清除,它们在肿瘤中占有很大的比例,通过产生大量原致癌性的SASP成分,增加乳腺癌细胞的侵袭力,改造肿瘤微环境,促进乳腺癌转移和复发^[27]。不同亚

型的乳腺癌因潜在驱动突变和遗传缺陷不同,衰老细胞所占的比例差别很大。最近,德国Cotarelo团队^[28]的研究发现,在Luminal A和Her-2阳性的乳腺癌中,SA β -gal+肿瘤细胞的比例最高,而三阴性乳腺癌中SA β -gal+细胞很少,或几乎检测不到SA β -gal+细胞。机制不同:三阴性乳腺癌通过tp53突变而非诱导衰老来促进肿瘤进展^[28];而在Her-2阳性的乳腺癌中,p95 Her-2细胞外结构域脱落促进SASP的产生,通过重塑肿瘤微环境而促进乳腺癌进展^[29]。不同乳腺癌亚型的SASP组分可能差异很大,导致它们招募免疫细胞清除衰老细胞的能力不同。因此,在人类浸润性乳腺癌中,检测细胞衰老有助于区分不同的乳腺癌亚型。

6 靶向乳腺癌中SASP的药物研究

以上证据说明靶向晚期乳腺癌中SASP的产生将是一种很有前景的抗肿瘤策略。然而,目前临床上尚缺乏特异性的药物来调节衰老分泌组的产生,阻碍了通过抑制肿瘤模型中衰老细胞的分泌蛋白质组而靶向治疗乳腺癌的系统性研究。考虑到衰老分泌组的复杂性,包括多种细胞因子如IL-6、IL-8、IL-11,生长因子如FGF、VEGF,或MMP如MMP1、MMP3^[30],很难通过抑制特定的SASP成分来防止衰老分泌蛋白质组非细胞自主性的原致癌性作用。如果鉴定出有能力特异性干扰衰老分泌组产生的化合物,来检测靶向衰老分泌组的有效性,将是一个具有里程碑意义的抗肿瘤新疗法。在乳腺癌细胞中,有一种专门的亚细胞定位称为TASCC (mTOR-autophagy spatial coupling compartment),是产生和分泌衰老分泌组所必需的。TASCC能够将丝氨酸/苏氨酸激酶mTOR(雷帕霉素的乳腺靶点)定位到自噬体,从而增强细胞的分泌表型。在癌基因诱导衰老期间,溶酶体在空间上连接mTOR和自噬体,形成邻近高尔基复合体的细胞浆隔间,促进分泌蛋白的产生。乳腺癌中SASP的产生是由于TASCC特定的区室出现在p95 Her-2诱导的衰老细胞中^[31]。在Ras诱导衰老期间,溶酶体和mTOR在TASCC中蓄积。mTOR募集到TASCC依赖于氨基酸和Rag鸟苷三磷酸酶,破坏mTOR在TASCC中的定位将抑制IL-6和IL-8的合成。这样就有利于阻断衰老细胞的分泌^[32]。某些微生

物能够产生抑制蛋白分泌的化合物。例如布雷菲德菌素 A 是一种内酯抗生素,可抑制分泌蛋白从内质网向高尔基体运输^[21]。还有莫能菌素,是从 8-Mop 单一选育肉桂地链霉菌中分离出的一种聚醚抗生素,可阻断内质网的输出并完全阻断分泌通路^[33]。最近也有临床前研究发现,利用 Kv11.1 K⁺通道活化剂 NS1643 可抑制体内乳腺癌的生长。乳腺癌接触 NS1643 后,高表达衰老标志,增加 ROS 和 DNA 损伤加剧。用药物刺激 Kv11.1 的活性通过诱导 DNA 损伤和衰老而抑制三阴乳腺癌的生长,且没有明显副作用。由此认为 Kv11.1 通道激活剂是一种很有前景的抗乳腺癌策略^[34]。酪氨酸激酶抑制剂 BMS-777607 可以靶向抑制 MET/RON 信号通路,用于肿瘤治疗,目前正处于临床试验阶段。BMS-777607 诱导乳腺癌产生多倍体相关的衰老,增加化疗敏感性。在 T-47D 和 ZR-75-1 乳腺癌细胞系中,BMS-777607 诱导的表型改变包括细胞增大,扁平形态,DNA 含量增加,衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性增加。这些改变伴随 p21/WAF1 表达增加,减少 RB Ser(780)的磷酸化,说明 BMS-777607 不仅诱导多倍体化,也诱导乳腺癌衰老。BMS-777607 诱导的化疗耐受与细胞多倍体化和衰老有关。用 AZD8055 抑制 mTOR 信号通路可阻止 BMS-777607 诱导的多倍体/衰老表型,增加乳腺癌细胞的化疗敏感性^[35]。小分子 MDM2 抑制剂可减少 p53 的降解,增加 p53 的活性,减少衰老细胞产生炎症因子。用 MDM2 抑制剂 nutlin-3a 或 MI-63 处理后,细胞获得可逆的衰老样生长阻滞。更为重要的是,MDM2 抑制剂减少了 SASP 因子 IL-6 和 IL-1 α 的表达,抑制衰老成纤维细胞刺激乳腺癌细胞浸润的能力。该研究认为,MDM2 抑制剂可减少乳腺癌进展,部分通过抑制衰老细胞产生的炎症微环境,MDM2 阻断剂可以减缓 SASP 的产生^[36]。

总之,SASP 在乳腺癌的进展中具有重要作用。肿瘤细胞衰老所产生的 SASP 具有双面性,既有抑制肿瘤的作用,也有促进肿瘤进展的作用。如果能够鉴定出一些化合物特异性调节正在经历衰老的肿瘤细胞产生 SASP 将是一种新的抗肿瘤策略。

参考文献:

- [1] Abderrahman B, Jordan VC. Telling details of breast-cancer recurrence[J]. *Nature*, 2018, 553 (7687): 155.
- [2] Terret C, Russo C. Pharmacotherapeutic management of breast cancer in elderly patients: the promise of novel agents[J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(2): 93–115.
- [3] Jensen JD, Cold S, Nielsen MH, et al. Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Trends in breast cancer in the elderly in Denmark, 1980–2012 [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(Suppl 1): 59–64.
- [4] Hoover DS, Pappadis MR, Houston AJ, et al. Preferences for communicating about breast cancer screening among racially/ethnically diverse older women [J]. *Health Commun*, 2018: 1–5.
- [5] Zhang JH, Hu K, Yang ZK, et al. X-ray irradiation and veliparib induce senescence of mouse breast cancer cell line [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2016, 23(17): 1141–1148. [张佳和, 胡康, 杨子科等. X 射线照射联合 Veliparib 诱导小鼠乳腺癌细胞衰老的相关研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(17): 1141–1148.]
- [6] Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting cellular senescence; a new therapeutic paradigm for age-related osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1282–1290.
- [7] Su Y, Wang P, Shen H, et al. Protein kinase D1-mediated classical protein secretory pathway regulates oncogene Ras-induced senescent response [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131 (6): 207217.
- [8] Sulli G, Rommel A, Wang X, et al. Pharmacological activation of REV-ERBs is lethal in cancer and oncogene-induced senescence[J]. *Nature*, 2018, 553(7688): 351–355.
- [9] Kovatcheva M, Klein ME, Tap WD, et al. Mechanistic understanding of the role of ATRX in senescence provides new insight for combinatorial therapies with CDK4 inhibitors[J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, 5(1): e1384882.
- [10] Fan DN, Schmitt CA. Detecting markers of therapy-induced senescence in cancer cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1534: 41–52.
- [11] Vassilieva IO, Reshetnikova GF, Shatrova AN, et al. Senescence-messaging secretome factors trigger premature senescence in human endometrium-derived stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1162–1168.
- [12] Mosteiro L, Pantoja C, de Martino A, et al. Senescence promotes in vivo reprogramming through p16INK4a and IL-6[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(2): e12711.
- [13] Lenain C, de Graaf CA, Pagie L, et al. Massive reshaping of genome-nuclear lamina interactions during oncogene-induced senescence[J]. *Genome Res*, 2017, 27(10): 1634–1644.
- [14] Strzeszewska A, Alster O, Mosieniak G, et al. Insight into the role of PIKK family members and NF- κ B in DNA

- damage-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype of colon cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):44.
- [15] Guo HL, Ling S, Liu J, et al. The research progress of senescence-associated secretory phenotype [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(11):1505–1509. [郭慧宁, 凌霜, 刘俊, 等. 衰老相关分泌表型的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (11):1505–1509.]
- [16] Burton DGA, Stolzing A. Cellular senescence: immunosurveillance and future immunotherapy [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 43:17–25.
- [17] Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness [J]. *Nature*, 2018, 553(7686):96–100.
- [18] Greten TF, Eggert T. Cellular senescence associated immune responses in liver cancer [J]. *Hepat Oncol*, 2017, 4(4):123–127.
- [19] Wang JC, Li Y. Research progress in senescence-associated secretory phenotype [J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(24):4426–4429. [王婧超, 李英. 衰老相关分泌表型的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(24):4426–4429.]
- [20] Lehnert N, Ellert E, Xu J, et al. Oncogene-induced senescence: a potential breakpoint mechanism against malignant transformation in plasma cell disorders [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, doi: 10.1080/10428194.2018.1443450. [Epub ahead of print]
- [21] Zacarias-Fluck MF, Morancho B, Vicario R, et al. Effect of cellular senescence on the growth of HER2-positive breast cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5):1–8.
- [22] Zhao M, Chen X. Effect of lipopolysaccharides on adipogenic potential and premature senescence of adipocyte progenitors [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(4):E334–344.
- [23] Palladini A, Thrane S, Janitzek CM, et al. Virus-like particle display of HER2 induces potent anti-cancer responses [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3):e1408749.
- [24] Nishimura R, Toh U, Tanaka M, et al. Role of HER2-related biomarkers (HER2, p95HER2, HER3, PTEN, and PIK3CA) in the efficacy of lapatinib plus capecitabine in HER2-positive advanced breast cancer refractory to trastuzumab [J]. *Oncology*, 2017, 93(1):51–61.
- [25] Ozkavruk Eliyatkin N, Aktas S, Ozgur H, et al. The role of p95HER2 in trastuzumab resistance in breast cancer [J]. *J BUON*, 2016, 21(2):382–389.
- [26] Parra-Palau JL, Morancho B, Peg V, et al. Effect of p95HER2/611CTF on the response to trastuzumab and chemotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(11):dju291.
- [27] Kavanagh EL, Lindsay S, Halasz M, et al. Protein and chemotherapy profiling of extracellular vesicles harvested from therapeutic induced senescent triple negative breast cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(10):e388.
- [28] Cotarelo CL, Schad A, Kirkpatrick CJ, et al. Detection of cellular senescence within human invasive breast carcinomas distinguishes different breast tumor subtypes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (46):74846–74859.
- [29] Morancho B, Martínez-Barriocanal Á, Villanueva J, et al. Role of ADAM17 in the non-cell autonomous effects of oncogene-induced senescence [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17:106.
- [30] Bravatà V, Minafra L, Forte GI, et al. Cytokine profile of breast cell lines after different radiation doses [J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93(11):1217–1226.
- [31] Okamoto A, Morinaga T, Yamaguchi N, et al. Golgi distribution of Lyn to caveolin- and giantin-positive cis-Golgi membranes and the caveolin-negative, TGN46-positive trans-Golgi network [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(1):142–146.
- [32] Narita M, Young AR, Arakawa S, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes [J]. *Science*, 2011, 332(6032):966–970.
- [33] Witzig M, Zeder M, Rodehutsord M. Effect of the ionophore monensin and tannin extracts supplemented to grass silage on populations of ruminal cellulolytics and methanogens in vitro [J]. *Anaerobe*, 2018, 50:44–54.
- [34] Fukushima-Lopes DF, Hegel AD, Rao V, et al. Preclinical study of a Kv11.1 potassium channel activator as antineoplastic approach for breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(3):3321–3337.
- [35] Sharma S, Yao HP, Zhou YQ, et al. Prevention of BMS-777607-induced polyploidy/senescence by mTOR inhibitor AZD8055 sensitizes breast cancer cells to cytotoxic chemotherapeutics [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(3):469–482.
- [36] Wiley CD, Schaum N, Alimirah F, et al. Small-molecule MDM2 antagonists attenuate the senescence-associated secretory phenotype [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2410.