

# Short Telomeres Limit Tumor Progression In Vivo by Inducing Senescence

Feldser, D. and Greider C. W. 2007. *Cancer Cell* 11, 461-469

Speaker: Yute Chang (張有德)

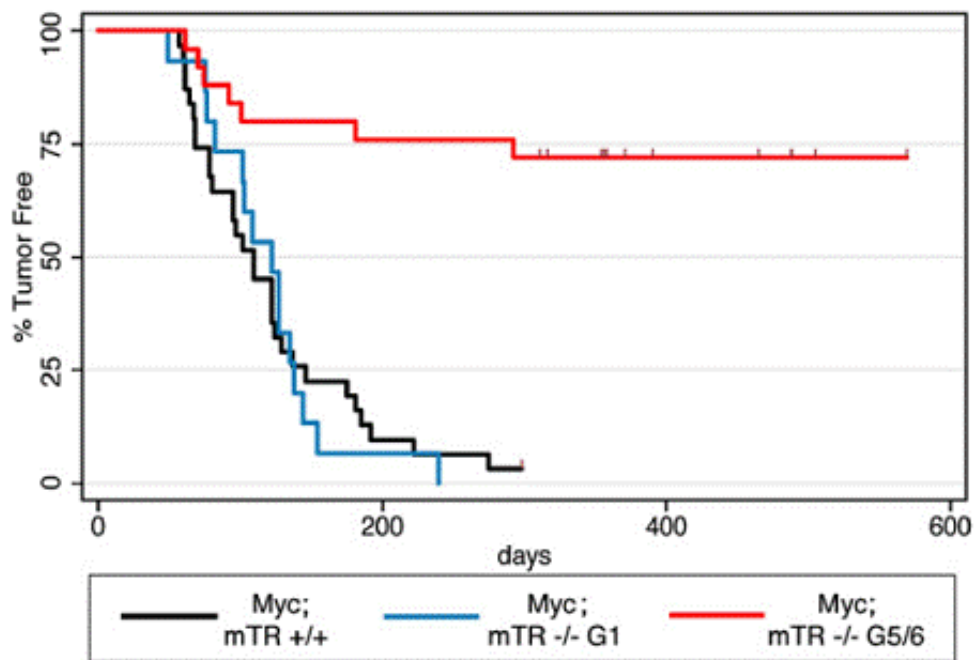
Time: 14:00-15:00; Oct 3, 2007

Commentator: Dr. Yao Chang (張堯老師)

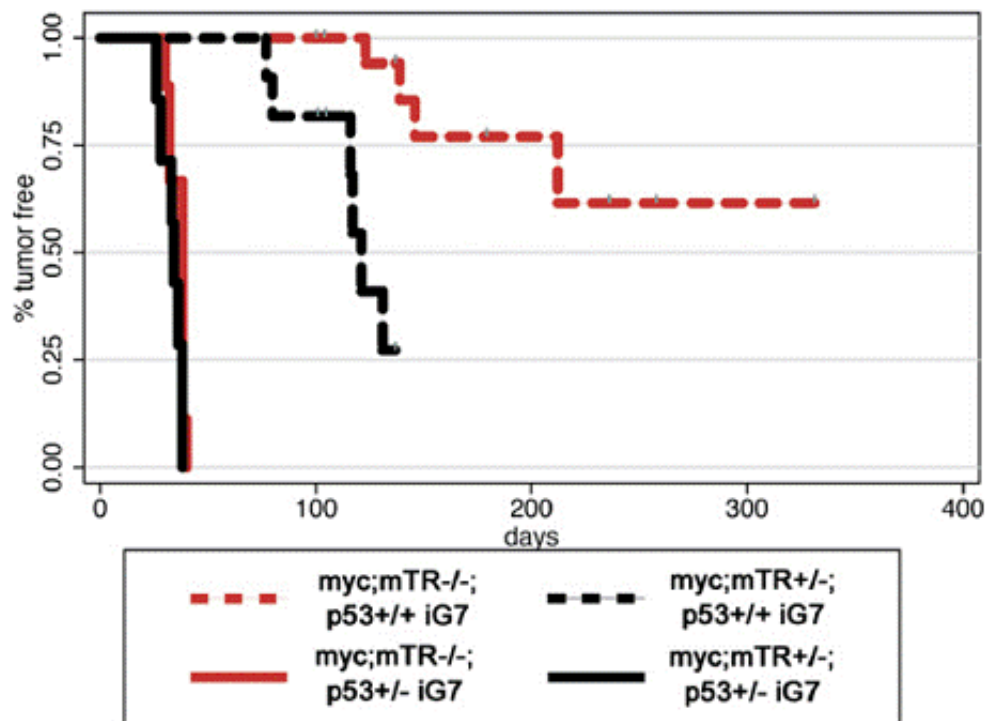
Place: Room 601

## 摘要：

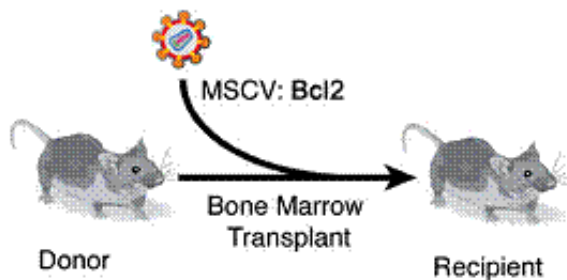
細胞衰老(**cellular senescence**)指的是細胞永遠處於細胞週期的某個時期而無法步入下一個時期，通常是停留在G1。目前被發現可以促進細胞衰老的因子有：短缺的端粒(**telomere**)、致癌基因、壓力及受損的DNA。有細胞衰老現象的細胞在外觀上會顯得比較狹長或不規則，並且除了細胞週期被終止在G1以外，這些細胞會對於細胞凋亡(**apoptosis**)產生抗性，也會有和正常細胞不同的基因表現。**end replication problem**被發現會使得細胞染色體末端DNA，也就是端粒(**telomere**)，在每次細胞分裂後都略短一些。細胞如果發生頻繁的分裂，愈來愈短的端粒將使得原本和端粒結合的蛋白無法再結合到它們辨識的區域，失去保護DNA的功能，這時候p53會結合到這些不受保護的DNA而被活化，驅使細胞走向細胞凋亡或細胞衰老。這些現象在生物體外(*in vitro*)已經被證實，但是在生物體內(*in vivo*)，過去只觀察到缺乏正常端粒酶的小鼠所發展出的腫瘤會比較容易發生細胞凋亡，因此端粒的短缺能不能透過促進細胞衰老來抑制腫瘤的生長便是作者感興趣的問題。首先作者建立了E $\mu$ -Myc;mTR<sup>-/-</sup>這個不具端粒酶活性的Burkitt's lymphoma mouse model，藉由同代間的不斷交配得到端粒夠短的第5、6代小鼠(E $\mu$ -Myc;mTR<sup>-/-</sup> G5/6)，作者發現這些端粒很短的小鼠確實比第1代或是具正常端粒酶活性的小鼠有更高的免於腫瘤機率(圖一)。之後作者將E $\mu$ -Myc;mTR<sup>-/-</sup> G5/6和mTR<sup>+/-</sup>;p53<sup>+/-</sup>交配，得到端粒酶和p53分別正常或異常的四種基因型的小鼠，作者發現p53功能異常的小鼠相對於正常的小鼠更容易長成腫瘤，不管是不是具有端粒酶活性(圖二)。雖然這個結果代表在生物體內短缺的端粒可以透過p53抑制腫瘤長成，但是究竟是細胞凋亡或是細胞衰老卻無法釐清。因此取出三種不同基因型的小鼠的骨髓細胞，純化出造血幹細胞，再以帶有Bcl2的murine stem cell retrovirus感染這些細胞，之後送到lethally irradiated的syngeneic野生型小鼠中(圖三)。這些小鼠之後所發育出的lymphocytes逐漸癌化成lymphoma後就會因為表現Bcl2而阻斷細胞凋亡的進行。作者發現，即使Bcl2抑制了細胞凋亡的發生，接收來自Myc;mTR<sup>-/-</sup> G5/6小鼠並帶有Bcl2的造血幹細胞的野生型小鼠依舊會有比較高的抵抗腫瘤能力(圖四)，所以在這些小鼠身上的部分pre-tumor cells很可能就是因為發生細胞凋亡而被抑制，無法繼續長成完整的腫瘤細胞。對上述小鼠的microlymphoma進行細胞衰老的分子標記(marker)進行染色後證實這些細胞確實發生細胞衰老(圖五)，證實*in vivo*端粒的短缺所導致的p53活化確實可以透過細胞衰老有效抑制腫瘤生成。



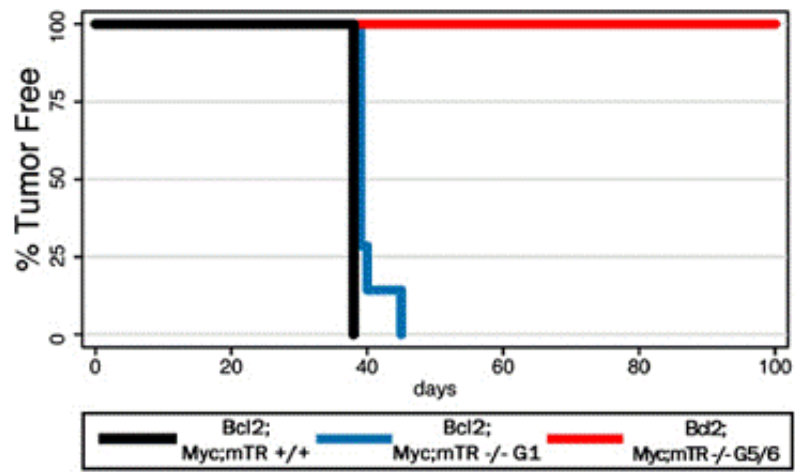
圖一 telomere比較短的mice能更有效抑制lymphoma長成



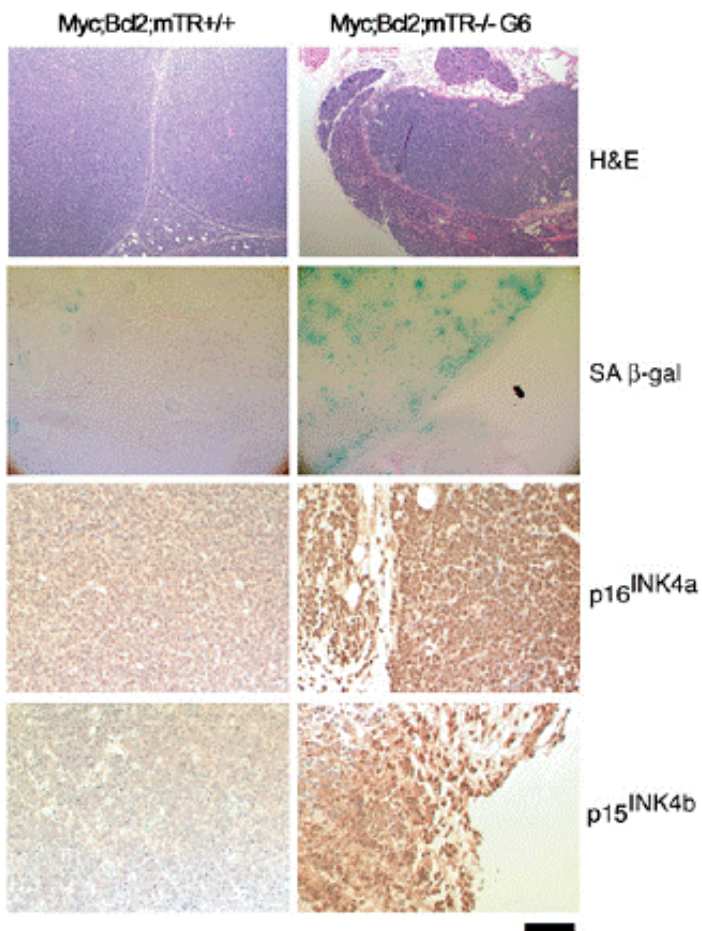
圖二 一旦p53活性失常telomere比較短的mice抑制腫瘤生成的能力驟減



圖三 將原先三種基因型小鼠的骨髓細胞取出，純化出造血幹細胞，感染帶有Bcl2的MSCV，再送到照射輻射線後的syngeneic野生型小鼠中



圖四 在沒有apoptosis參與下，lymphocytes端粒比較短的小鼠依舊有比較好的抗lymphoma能力



圖四 接收來自Myc;mTR<sup>-/-</sup> G5/6小鼠並帶有Bcl2的造血幹細胞的野生型小鼠身上所發現的microlymphoma能夠被染上細胞衰老的分子標記SA β-gal、p16、p15