

# 让癌细胞“变老”，可以治疗癌症吗？

● 王月丹

癌细胞也会变老吗？近日，来自美国斯坦福大学和宾夕法尼亚大学的科学家联合在《自然—衰老》上发文称，衰老可以抑制致癌基因 KRAS 驱动的肺癌发生，并明确指出癌细胞也会衰老，进而导致对人体的致病力下降，从而减少人们罹患癌症的情况。

那么，衰老到底会导致癌症发病上升还是下降呢？

## 为何高龄老人癌症发病率下降

《英国癌症杂志》曾报道，40岁之后，人群的癌症发病率随年龄增加呈指数级快速增长。有些人甚至说：“只要活得长久，早晚都是要得癌症的。”

这种说法是有一定科学根据的。研究表明，人体的细胞中存在着抑癌基因，随着年龄增加，抑癌基因也会衰老，从而削弱对细胞恶变风险的控制力。同时，随着年龄增加，环境中的有毒化学物质、辐射和病毒感染等造成的DNA损伤也会在细胞中不断积累，加速细胞基因突变，增加形成癌细胞的风险。更为重要的是，人体的免疫系统也会随年龄增长而衰老，导致其对癌细胞监控能力下降。

然而，当进一步放宽老年人癌症研究的年龄尺度时，流行病学的研究结果却表明，人类进入老年阶段后，癌症的发病率开始会不断升高，到70多岁时达到顶峰，而在85岁后则不再上升，反而出现下降趋势。由这些数据可以推测，在高龄阶段，衰老过程本身可能就是抑制癌症发生和发展的原因。

## 癌细胞变老可减少癌症发生

那么，为什么衰老抑制癌症发生和发展呢？答案就是癌细胞也变老了。从生物学的角度来看，衰老给生命体及其细胞带来的变化是系统性的，癌细胞也不能幸免。

20世纪中期，人们发现人体的胚胎细胞如果在体外进行培养，只能传到51到59代，就因为过度衰老无法继续增殖了。这个传代的极限被称为海弗利克极限，是正常人体组织细胞都遵循的规律。

一直以来，人们认为癌细胞并不固



图片来源：视觉中国

于海弗利克极限。一方面，有研究认为海弗利克极限存在的原因是细胞在分离DNA复制时端粒会不断消耗，导致染色体DNA分子不断缩短，使得细胞因功能基因受损而无法继续生存和增殖，而癌细胞有端粒酶可以修复端粒的长度，因此没有海弗利克极限。

另一方面，科学家在20世纪60年代初成功分离培养了人宫颈癌细胞系HELA细胞。该细胞至今已传代了60多年却依然保持旺盛的增殖能力，子代细胞重量已超过5000万吨，有5个诺贝尔奖都是靠这个细胞株的相关研究支撑起来的。

事实上，随着研究不断深入，人们发现端粒酶在普通细胞中也是存在的。癌细胞的端粒酶和普通细胞相比并没有特别不同的地方，端粒酶并不是癌细胞不老的决定性因素。另外，HELA细胞可以说是癌细胞的“天选之子”，增殖力和生存力极高。几十年来，在体外培养中生存能力超越HELA细胞的人

类细胞是非常罕有的。绝大多数癌细胞会老去、会死亡，不能长生不老。

2023年《细胞报告》的一篇文章就报道了人体重要致癌基因之一——Myc，也是人体抗衰老的重要基因。人们在小鼠出生后一个月就对Myc基因进行干预使其失活。这大大降低实验动物的癌症发病率，但同时也会导致小鼠在形态、行为学和机体代谢等方面出现早衰的症状，加速小鼠的衰老。此时，如果Myc基因的活性得到恢复，则可能会使肿瘤的发生率回升。这表明，让癌细胞变老，可以减少癌症的发生，达到延长寿命的目的。

## 一条治疗癌症的新路

2024年，在国际预印本bioRxiv平台上有关于衰老与癌症的研究备受瞩目。一项研究是美国斯坦福大学的研究团队应用基因编辑技术分别“关闭”了年轻小鼠和老年小鼠的20多个已知抑癌基因。结果表明，年轻小鼠体内肿瘤的重量、数量和体积均超过了老年小鼠体内的肿瘤，这表明老年小鼠可能存在某种衰老相关的抗癌机制。

本文开头提到的《自然—衰老》的文章也是该团队进一步研究的成果。他们进一步解释了老年小鼠抗癌的机制，结果表明衰老可导致PTEN等抑癌基因功能下降，但细胞内KRAS等致癌基因的功能也会因为衰老而下降，而后者在衰老时活性下降对癌症发病率的影响比抑癌基因活性下降造成的影响更大。

另一项研究来自美国斯隆—凯特

琳纪念医院癌症中心。科研人员发现，当细胞衰老时，可以产生一种被称为NUPR1的衰老相关蛋白质。这种蛋白质能够造成细胞缺铁，从而使其快速生长。在人体的肺组织中，80岁以上人群NUPR1蛋白的表达量比55岁以下人群更高，这可能就是80岁以上高龄老人罹患肺癌风险更低的重要原因。

对于癌症与衰老的关系，美国国家癌症研究所一位研究人员曾发文指出，“衰老对癌症来说是一把‘双刃剑’。一方面，年龄是公认的癌症发生风险因素，基因突变累积、免疫力下降导致监测和对抗癌症的效率下降，会使癌症风险上升；另一方面，衰老也是有效的抗癌保护机制，迫使癌前细胞停止分裂。”如果仅仅是考虑体细胞驱动的突变随着年龄的增加而不断增多，衰老将会显著增加肿瘤基因突变，并最终达到发生癌症的门槛。这也解释为什么大多数癌症会在中年和老年阶段才首次出现。

但是，裸鼹鼠、某些蝙蝠、大象和蓝鲸等长寿哺乳动物发生癌症的概率比较低。这表明，很多长寿相关的抗癌机制还未被揭示。

对癌细胞“变老”及其机制的研究，也为人们指出了一条治疗癌症的新路，就是让癌细胞“变老”死去。人们可以采用“点穴”的方法，利用基因编辑技术让癌细胞表达NUPR1等衰老蛋白基因，用让癌细胞“老死”的方法治疗癌症。相对于正面攻击癌细胞的疗法来说，这种癌症治疗方法对机体的影响更小，不良反应更小，更加适合高龄老人。

(作者系北京大学基础医学院教授)

## 延伸阅读

据国家癌症中心公布的数据，估计2022年中国老年人群癌症发病279万例，每分钟有5.3个60岁以上老人被诊断为癌症。老年癌症死亡194万例，占全年癌症发病人数的55.8%，占癌症死亡人数的68.2%。

60岁以上人群中，肿瘤发病率居于前十位的疾病分别为：肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、食管癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、肾癌。

膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、肾癌。

与青壮年相比，老年肿瘤患者的病情进展相对缓和而不易被察觉，隐匿性强。有些老年人因患有其他慢性疾病，同一器官也有不同性质的疾病，很容易掩盖肿瘤的临床特点，使其不典型。在老年患者中，部分肿瘤生长较慢(如ER阳性乳腺癌)，而特定类型则侵袭性更强(如老年甲状腺癌、黑色素瘤)。

老年人群由于常合并1种及多种慢性疾病，经常出现身体不适。同时，老年人机体代谢功能减慢，对肿瘤等疾病的损伤反应相对迟钝。因此，老年患者宜接受定期针对肿瘤的健康体检，对身体出现的不适情况应首先排除肿瘤的存在，切勿以“老毛病或衰老”搪塞过去，以免耽误诊断。