

«СТАРЕНИЕ» КЛЕТОК ПРИ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Обзор

© 2023 М.А. Замкова^{1,2*}, Н.А. Персиянцева^{1,2}, В.В. Татарский¹, А.А. Штиль^{2,3}

¹ ФГБУН Институт биологии гена РАН,
119334 Москва, Россия; электронная почта: zamkovam@gmail.com

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, 115478 Москва, Россия

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Москва, Россия

Поступила в редакцию 07.10.2022

После доработки 08.12.2022

Принята к публикации 08.12.2022

Пластичность (многообразие процессов молекулярной регуляции) позволяет опухолевым клеткам «ускользнуть» от цитотоксического действия химио- и лучевой терапии и выживать. Механизм «ускользания» – адаптация (перепрограммирование) метаболизма. Благодаря сходству с явлениями, протекающими при естественном старении, особые признаки выживших клеток определяются как индуцированное терапией «старение» (therapy induced senescence-like phenotype). Опухоль, приобретающая этот фенотип, отличается от первичной; важную роль играют лекарственная устойчивость и формирование агрессивных клонов. Актуальность проблемы обусловлена общебиологической значимостью регуляции транскрипции генов как приспособительного механизма при стрессе, а также практической необходимостью мишень-направленных воздействий на механизмы транскрипции. В обзоре рассматриваются механизмы становления и исхода, индуцированного терапевтическими воздействиями «старения» опухолевых клеток, а также комбинации противоопухолевых лекарств и модуляторов транскрипции для преодоления этого клинически неблагоприятного феномена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансформированные клетки, цитотоксичность, внутриклеточные сигналы, индуцированное терапией «старение» клеток, транскрипция генов, терапия опухолей.

DOI: 10.31857/S0320972523010049, **EDN:** PBMZFS

ВВЕДЕНИЕ

Главная цель противоопухолевой терапии – индукция гибели как можно большего количества опухолевых клеток при минимальном повреждении неопухолевых. Однако высокие концентрации химиопрепаратов (вызывающие гибель клетки) и/или их длительное применение могут приводить к возникновению общерезорбтивной токсичности [1, 2].

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; *BIRC5* – ген, кодирующий белок сурвивин; CDK – циклинзависимая протеинкиназа; SASP – секреторный фенотип, связанный со старением.

* Адресат для корреспонденции.

¹ Для облегчения восприятия в дальнейшем изложении термин употребляется без кавычек.

Снижение дозы позволяет уменьшить токсичность [3], однако при этом отдельные опухолевые клетки не погибают, а приобретают фенотип(ы) «старения»¹ (senescence-like phenotype) [4]. Указанная взаимосвязь известна для важнейших лекарств: доксорубицина [5, 6], этопозида [7], цисплатина [5, 8], паклитакселя [5, 9], и ионизирующего излучения [10].

Клеточное старение при противоопухолевой (лекарственной, лучевой) терапии – состояние, при котором нарушается клеточный цикл и происходит остановка или замедление пролиферации клеток [11]. Важную роль в становлении фенотипа старения играют сигнальные пути p53/p21^{CIP1} и/или p16^{INK4a}/pRb. Активация этих механизмов происходит в ответ на повреждение ДНК, вызванные противоопухолевым воздействием [12, 13]. Ранее считали,

что клеточное старение – терапевтически оправданный результат, однако в последнее время накапливаются данные, указывающие на неблагоприятные последствия этого процесса – формирование клонов, устойчивых к стрессовым воздействиям (в частности, лекарственная устойчивость), увеличение экспрессии генов-маркеров стволовых клеток, негативное влияние на микроокружение (индукция секреторного фенотипа) [14, 15]. В клетке, выжившей после терапевтического воздействия и приобретающей при этом признаки старения, изменяется транскрипция генов, кодирующих белки, важные для выживания [9, 16]. Во-первых, происходит активация транскрипционных факторов, в частности, ядерный фактор карра В (nuclear factor карра В, NF-κB), регулирующий секреторный фенотип (SASP, senescence-associated secretory phenotype), характерный для клеточного старения, и экспрессию анти-апоптотических белков семейства Bcl-2 [17, 18]. Результатом активации SASP могут являться возобновление пролиферации опухолевых клеток, их способности к миграции, инвазии и ангиогенезу, а также эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – признаки прогрессии опухоли [19].

Во-вторых, изменения затрагивают гены-регуляторы клеточного цикла: остановка позволяет репарировать повреждения, вызванные лечебным воздействием. В частности, повышается экспрессия генов *p21^{CIP1}*, *p16^{INK4a}* и *p27*, являющихся негативными регуляторами клеточного цикла. Также для старения характерно увеличение экспрессии генов *p53*, *p19^{ARF}* и *PAI-1* [20, 21].

В-третьих, изменяется транскрипция генов, кодирующих маркеры стволовых клеток: CD133, CD44, CD24, NANOG и др. Повышение уровня этих белков также способствует выходу клеток из старения и формированию вторичных опухолей [22–24]. Изменяется профиль экспрессии генов, продукты которых участвуют в метаболизме: увеличивается уровень гликолиза [9, 25]. Наконец, происходят изменения транскрипции в ответ на нарушение фолдинга белков (unfolded protein response) и аутофагии [9, 26]. Возникновение фенотипа старения также сопровождается нарушением эпигенетических модификаций гистонов и, следовательно, дезорганизацией баланса активного и непермиссивного состояния хроматина. В целом, баланс смещается в сторону «открытого» хроматина и сопровождается нестабильностью генома [27].

К негативным последствиям клеточного старения, индуцированного химиотерапией,

относят выход клетки из стадии с последующим формированием новых более агрессивных и устойчивых к терапии клонов, а также аутокринное и паракринное влияние компонентов SASP, способствующих развитию опухоли [28]. Поэтому в настоящее время активно исследуется применение комбинированной терапии, когда в схему лечения, наряду с основным химиопрепаратом (или лучевой терапией), вводят соединение (сенолитик), мишенью действия которого являются клетки в стадии клеточного старения. Такой подход позволяет снизить риск возникновения побочных эффектов ввиду применения низких доз химио- и лучевой терапии и элиминировать «стареющие» клетки, обладающие в долгосрочной перспективе негативными последствиями для терапии, тем самым улучшая выживаемость пациентов. Важная роль отдается исследованиям, направленным на изучение механизмов регуляции выхода клеток из стадии старения и поиску новых мишеней для комбинированной терапии. Новым подходом также является установление роли регуляции транскрипции в «ускользании» опухолевых клеток и значении мишень-направленных воздействий на этот механизм для повышения эффективности терапии.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ КЛЕТОК

При воздействии химиопрепаратов или ионизирующего излучения аппарат транскрипции генов претерпевает перепрограммирование (см. раздел «Регуляция выхода клеток из старения, индуцированного противоопухолевыми воздействиями»), что является адаптационным механизмом, направленным на выживаемость клетки. Важным здесь оказывается «выигрыш времени» для репарации повреждений. На этой стадии происходит нарушение (замедление или остановка) смены фаз клеточного цикла; изменяется профиль экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла, пролиферации, выживания, паракринной секреции, репарации ДНК и т.д. [9, 29]. Происходят эпигенетические изменения: снижается уровень гистонов, образуются очаги гетерохроматина, активируются суперэнхансеры в областях генов, регулирующих SASP. Эти и другие изменения определяют фенотип клеточного старения. Их детальный анализ приводится в обзорах Gonzalez-Gualda et al. [30], Davan-Wetton et al. [31] и Hernandez-Segura et al. [32]; ниже приведены краткие сведения.

Биохимические маркеры. Клетки, претерпевающие индуцированное терапией старение, характеризуются измененной морфологией – увеличивается их размер, происходит уплощение, появляется большое количество лизосом. Широко используемым маркером для идентификации фенотипа клеточного старения является измерение активности, ассоциированной со старением, β -галактозидазы (SA- β -gal, senescence-associated β -galactosidase) – лизосомальной гидролазы, активность которой увеличивается в стареющих клетках. Этот фермент расщепляет β -галактозид на моносахариды. При добавлении к бромхлориндоллилгалактопиранозиду (X-Gal) происходит его гидролиз и формирование преципитата, определяемого при световой микроскопии [33]. На этой же энзиматической реакции основано определение активности SA- β -gal с помощью проточной цитофлуориметрии – используется субстрат C_{12} FDG (5-додеканоиламинофлуоресцеин ди- β -D-галактопиранозид), при расщеплении которого образуется флуоресцентный продукт [34].

Маркеры пролиферации и повреждений ДНК. Характеристикой фенотипа клеточного старения является реорганизация хроматина и формирование гетерохроматиновых очагов (senescence-associated heterochromatin foci), а также образование многоядерных клеток [35, 36]. Наблюдается значительное снижение экспрессии гена ламина В1, являющегося основным компонентом ядерной ламина [37, 38].

В результате воздействия химиопрепаратов и облучения возникают двухцепочечные разрывы ДНК, активация протеинкиназы ATM и фосфорилирование белков-мишеней, в частности гистона γ -H2AX, также используемого для характеристики фенотипа старения [39]. Отметим, что γ -H2AX – неспецифический маркер: он выявляется при повреждениях ДНК, образующихся не только при индуцируемом противоопухолевыми воздействиями старении [32].

Торможение или блок пролиферации в стареющих клетках позволяет использовать Ki-67, бромдезоксисуридин (BrdU) или его аналог 5-этинил-2'-дезоксисуридин (EdU) для характеристики фенотипа (негативная окраска на эти маркеры). Отметим, что некоторые клетки могут иметь двойную положительную окраску по SA- β -gal и Ki-67, что может указывать на их способность к возобновлению пролиферации [40, 41].

Экспрессия генов-регуляторов клеточного цикла и ограничение апоптоза. Важным молекулярным механизмом старения является активация сигнальных путей p53/p21^{CIP1} и/или

p16^{INK4a}/pRb, опосредующая замедление или остановку клеточного цикла при повреждениях ДНК, вызванных противоопухолевыми воздействиями [42, 43]. p21 и p16^{INK4a} являются ингибиторами циклинзависимых протеинкиназ (CDK – cyclin-dependent kinase), т.е. негативными регуляторами продвижения клеток по циклу [44]. Продолжительная задержка клеточного цикла может произойти на стадиях G1 и G2/M. В ответ на повреждения структуры ДНК при химиолучевых воздействиях активируются ATM/ATR. Эти протеинкиназы ингибируют фосфатазу Cdc25, вызывая инактивацию комплексов циклин E1–CDK2. Кроме того, ATM/ATR фосфорилирует p53; активация гена p21 вызывает подавление активности комплексов циклин E1–CDK2 и циклин D1–CDK4/6, приводя к остановке цикла на границе G1–S. Блок клеточного цикла может наступить и в G2/M в результате ATM/ATR-опосредованного ингибирования Cdc25, являющейся активатором комплекса циклин B1–Cdk1, регулирующего вход в митоз. Белок p21 способствует поддержанию блока клеточного цикла на этой стадии за счет активации комплекса APC/C–Cdh1 и деградации циклина B1 [42, 45]. Для некоторых типов клеток также характерно образование полиплоидов при воздействии на них химиопрепаратов и формирования фенотипа клеточного старения (см. ниже) [46–48].

Активация секреторного фенотипа. Клетки, которые приобрели фенотип старения, метаболически активны: изменяется профиль секретируемых белков, что выражается в развитии SASP. Для этого недостаточно гиперэкспрессии ключевых генов клеточного старения – p21 и/или p16^{INK4a} – необходимым условием является повреждение целостности ДНК [42, 49]. В формировании SASP участвуют провоспалительные цитокины (IL-1 α , -1 β , -6), ростовые факторы (VEGF, EGF, HGF, KGF), компоненты внеклеточного матрикса, хемокины (IL-8, CXCL-1-3), матриксные металлопротеиназы и их регуляторы (MMP-1, -3, -10, -12, uPa, TIMP-2) [49, 50]. SASP – пластичный фенотип: состав его компонентов и экспрессия отдельных генов варьируют в разных популяциях стареющих клеток в зависимости от индукторов старения, тканевого происхождения и гистологического типа клеток, микроокружения и продолжительности старения [42, 49]. Ключевыми транскрипционными факторами, регулирующими SASP, признаны NF- κ B и c/EBP β [51, 52]. Их активация приводит к повышению экспрессии генов, ответственных за секрецию наиболее консервативных компонентов SASP – IL-1 β , -6 и -8. Интерлейкины 6

и -8 – важные цитокины SASP – способствуют пролиферации клеток за счет активации транскрипционных факторов STAT3 и с-Мус, формированию ЭМП [50], увеличению инвазии благодаря экспрессии матриксных металлопротеиназ и др. [53]. Эффекты SASP могут по-разному влиять на опухолевые клетки, что зависит от компонентов секреторного фенотипа и микроокружения [54]. С одной стороны, паракринное влияние SASP способствует старению соседних клеток, а аутокринное – поддерживает старение собственной клетки и накопление клеток иммунной системы в очаге. С другой стороны, SASP может способствовать пролиферации опухолевых клеток, индукции ЭМП, а также выходу клеток, экспрессирующих маркеры стволовых клеток, из

старения и развитию иммуносупрессивного и провоспалительного микроокружения [52, 55]. Противоопухолевые эффекты проявляются, как правило, при предраке, тогда как прогрессия характерна для злокачественных клеток [52]. Накопленные в последнее время данные указывают на гетерогенность экспрессии генов секреторного фенотипа – профиль их экспрессии зависит как от типа клетки, так и от препарата [54]. Так, один и тот же индуктор старения вызывает повышение экспрессии гена *IL-1A* в эпителиоцитах и гена *HGF* – в фибробластах [56].

Основные характеристики клеток, которые приобрели фенотип старения, индуцированного противоопухолевой терапией, суммированы на рис. 1.

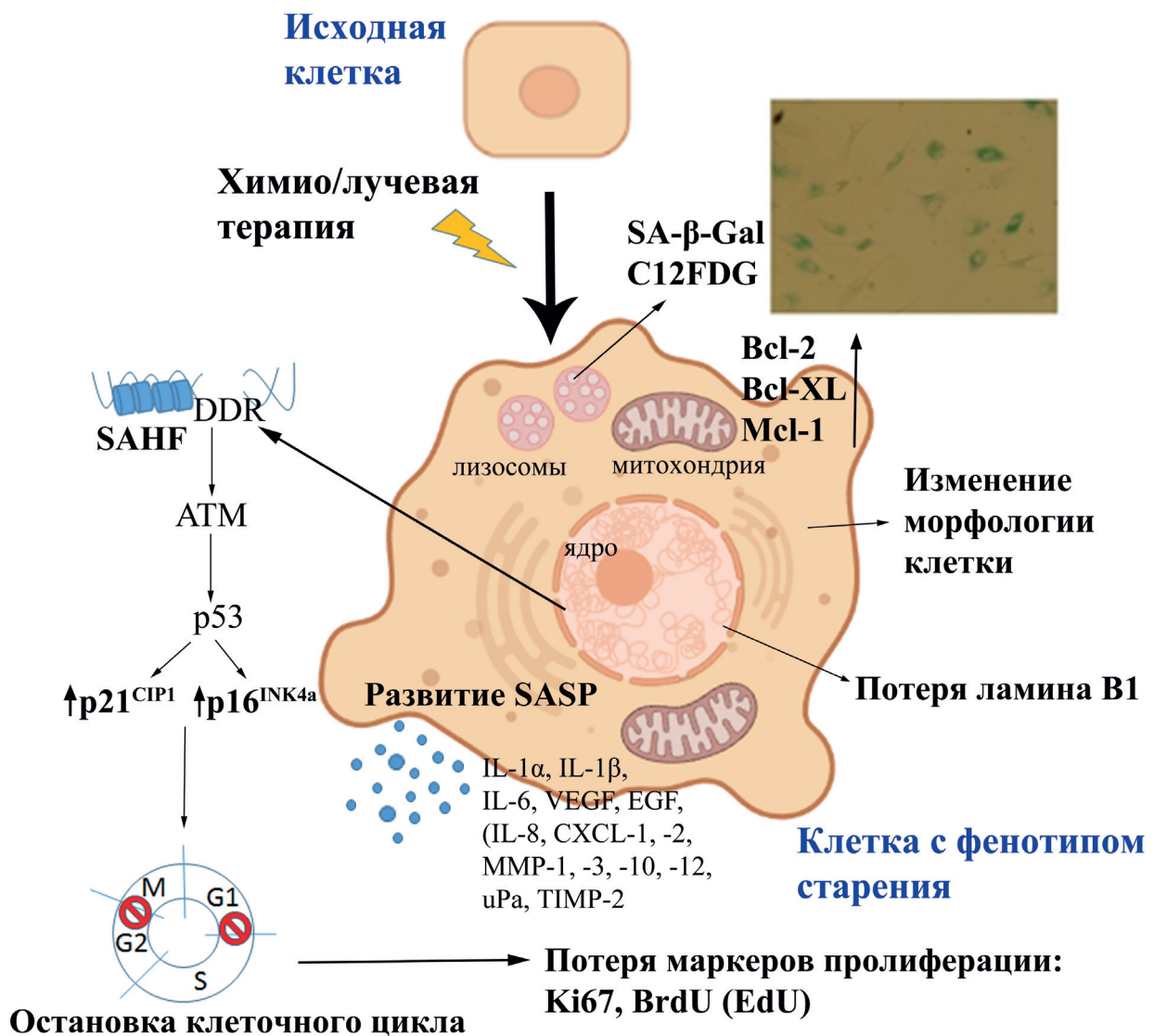


Рис. 1. Фенотип старения в опухолевых клетках, переживших терапевтическое воздействие. DDR – реакция на повреждение ДНК (DNA damage response); SAHF – очаги гетерохроматина, связанные со старением (senescence-associated heterochromatin foci); SASP – секреторный фенотип, связанный со старением (senescence-associated secretory phenotype)

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫХОДА КЛЕТОК ИЗ СТАРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ

В опухолевых клетках, которые приобрели фенотип старения, индуцированного нелетальными дозами химиопрепаратов, перепрограммируется транскрипция генов: профиль экспрессии генов в этих клетках отличается от такового в родительских [22, 57–60]. Особенно важно, что пережившие терапевтическое воздействие клетки могут оказаться агрессивны.

Перепрограммирование – механизм регуляции активно экспрессирующихся генов. Этот механизм опосредован циклин-зависимыми протеиназами 8 и 19 (паралоги CDK8/19), образующими киназный модуль с циклином C и белками Med12 и Med13 комплекса Mediator [61, 62]. Исследование перепрограммирования транскрипции генов в поколениях опухолевых клеток после терапевтического стресса позволит выявить новые мишени лечебных воздействий. Так, деплоидизация, как механизм «возврата» клеток из старения к повторной пролиферации, способствует формированию нового транскрипционного профиля в дочерних клетках за счет пропуска контрольных точек митоза. Проявлением изменения транскрипции генов при терапии является активация генов-маркеров стволовых клеток – такие клетки в дальнейшем дают новые опухолевые клоны с отличными от родительской клетки свойствами. Наконец, следствием изменения транскрипционного профиля клетки под воздействием химиотерапии является развитие паракринных эффектов, негативно влияющих на микроокружение опухолевых клеток. Эти аспекты анализированы в нижеследующих разделах.

Экспериментальные работы указывают на способность опухолевых клеток к выходу из индуцированного старения в результате перепрограммирования транскрипции генов [22, 57, 59, 63, 64]. В одних исследованиях говорится, что дочерние клоны, вернувшиеся к повторной пролиферации, являются более агрессивными и приобретают устойчивость к противоопухолевой терапии [57, 59, 60, 64, 65]. С другой стороны, ряд работ указывает на отсутствие отличий в чувствительности к химиопрепаратам между родительскими и дочерними (вышедшими из старения) клетками [14, 66, 67].

Ниже рассматриваются транскрипционные изменения в клетках, претерпевших индуцированное терапией старение, а также при выходе из этой стадии и пролиферации.

p21. Как отмечено выше, ключевым регулятором клеточного старения является белок p21. При вызванных химиолучевыми воздействиями повреждениях ДНК его уровень повышается [68]. Повышение уровня p21, как и активация его регулятора p53, является временным – после остановки клеточного цикла его уровень снижается [13, 43]. Результатом индукции p21 и остановки цикла вследствие воздействия невысоких доз химиотерапевтических агентов является возникновение старения [69]. Однако показана и парадоксальная роль p21 – в зависимости от условий этот белок может способствовать как пролиферации клеток, так и старению [68, 70]. В зависимости от исходного уровня p21 при действии сублетальной дозы доксорубина клетки могут приобрести фенотип старения (высокий или низкий уровень белка) или избежать этой стадии и продолжить пролиферацию (средний уровень белка) [70]. На основе этих данных авторы определили так называемую «Goldilocks» («золотая середина») – модель, согласно которой исходный уровень p21 определяет результат действия доксорубина: при высоком и низком уровне белка – это старение, при среднем – преходящая остановка клеточного цикла и возврат к пролиферации. Важно, что последнее является не выходом клетки из старения, а именно избеганием его формирования.

Rohnalter et al. [13] наблюдали динамику изменения белков в течение 30 дней после обработки клеток карбоплатином с индукцией старения. Пик активации p21 приходился на 14-й день, после чего количество p21 снижалось до начального уровня. Динамика изменения уровня p21 обратно коррелировала с количеством BrdU-положительных клеток – значительное снижение на 7–14 дни и увеличение их количества к 21-му дню до уровня интактного контроля. В течение 14–30 дней наблюдались деплоидизация и пролиферация «гигантских» клеток (признак старения), т.е. имело место преодоление (выход) старения. Еще одно исследование, проведенное Saleh et al. [63], также подтверждает корреляцию между снижением p21 через некоторое время после добавления этопозида (ингибитор топоизомеразы II) и выходом этих клеток из старения. В других работах также обнаружена взаимосвязь между снижением p21 и выходом клеток из индуцированного химиотерапией старения [71–73].

Снижение уровня p21 также способствует выходу клеток из старения, индуцированного aberrантной экспрессией онкогенов [74]. Кроме того, нокдаун гена *p21* стимулировал

пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток на поздних пассажах (репликативное старение) [75]. В этих исследованиях наблюдали корреляцию между снижением p21 и выходом опухолевых клеток из стадии клеточного старения. С другой стороны, ряд работ указывает, что ингибирование экспрессии p21 вызывает апоптоз [12, 47, 76]. Так, нокаунт или нокаут p21 и последующее действие химиопрепаратов приводило к апоптозу, а не старению [47, 76, 77]. Выше отмечено, что воздействие на клетки невысоких доз доксорубина приводит к формированию фенотипа старения, сопровождающегося повышением p21. Напротив, при действии высоких доз препарата происходит снижение p21 и апоптоз [12, 78]. Зависимость между дозами доксорубина, уровнем p21 и переключением апоптоза и старения исследована Zhang et al. [79]: авторы указали на ключевую роль ДНК метилтрансферазы 3а (DNMT3a). При действии высоких, вызывающих апоптоз, концентраций доксорубина происходит p53-зависимое увеличение экспрессии гена метилтрансферазы, которая, в свою очередь, ингибирует экспрессию p21 за счет снижения ацетилирования гистонов H3 и H4 в промоторе этого гена. DNMT3a в этом случае действует не как метилтрансфераза, т.е. не влияет на метилирование (по данным анализа 47 CpG-островков в области от -221 п.н. до +214 п.н. от старта транскрипции). DNMT3a способствует обогащению промотора p21 деацетилазой HDAC1, в результате чего снижается ацетилирование гистонов. Похожая картина наблюдается при облучении: результатом нокаунта или нокаута p21 является не старение (характерное для экспрессии p21), а апоптоз [80, 81].

Интересно, что зависимость между снижением и/или отсутствием экспрессии p21 и апоптозом в ответ на химиотерапевтические агенты наблюдается именно тогда, когда p21 ингибируется до воздействия: этим клетка избегает старения и подвергается апоптозу. Однако в стареющей клетке снижение p21 способствует не апоптозу, а возврату к пролиферации и выживанию [70]. Это можно объяснить тем, что отсутствие p21 не приводит к остановке клеточного цикла, а накопление поврежденных от химиолучевого воздействия приводит к апоптозу. При наступлении старения происходит временное увеличение p21 и задержка клеточного цикла, что позволяет «справиться» с повреждениями. Возможно, эскалация воздействий приводит к массивным неустраняемым повреждениям и гибели клетки, тогда как при использовании сублетальных доз отдельные

клетки выживают; при последующем снижении p21 эти клетки способны к пролиферации.

Гипоксия. Как правило, ответ опухолевых клеток на терапевтические воздействия исследуют в нормоксии (20% O₂). В организме новообразования могут развиваться в условиях гипоксии [71]. В ряде работ обнаружено влияние гипоксии на устойчивость клеток к химиотерапии [82, 83]. В условиях гипоксии (1% O₂) на 7-й день после обработки клеток аденокарциномы легкого A549 цисплатином происходит выход из блока клеточного цикла и возвращение способности клеток пролиферировать [71]. В условиях же нормоксии клетки, перенесшие обработку цисплатином, накапливались в G2/M; наблюдалась полиплоидизация. Авторы указывают на ключевую роль p21 в выходе клеток из старения — после воздействия цисплатином в гипоксии уровень p21 был значительно ниже, чем в клетках, культивировавшихся в нормоксии. Кроме того, в условиях гипоксии наблюдалось увеличение экспрессии ключевых генов-регуляторов перехода из G2 в митоз — циклина B1 и Cdc2, а также мезенхимального маркера N-кадгерина. Схожие результаты получены на линии аденокарциномы толстой кишки HCT116 при действии иринотекана. Авторы заключают, что в гипоксии выход клеток из старения регулируется посредством p53/p21 с последующим переходом из G2 в митоз и развитием ЭМП [71]. На роль CDK1 в выходе из старения также указывает применение ингибиторов этой протеинкиназы, что препятствует преодолению фенотипа старения и вызывает гибель клеток [67].

Деплоидизация. В отдельных линиях под действием относительно невысоких доз химиопрепаратов фенотип старения сопровождается образованием гигантских полиплоидных клеток [46, 84]. Этот процесс является одним из механизмов выхода клеток из старения и формирования дочерних клонов [59, 66, 85, 86]. Количество полиплоидных клеток зависит от интенсивности цитотоксического стресса: чем выше концентрация химиопрепарата, тем выше полиплоидизация [48, 87]. Wang et al. [47] показали, что действие камтотецина на клетки рака легкого H1299 приводит к образованию полиплоидов в стареющих клетках; отмечено формирование колоний через 6 дней после обработки препаратом. Повышенная активность CDK1 способствует выживанию полиплоидных клеток, способных пролиферировать. В других исследованиях подтверждается участие этой протеинкиназы в выходе клеток из старения [64, 65, 67].

Влияние депоплиплоидизации как механизма возврата клеток к пролиферации подтверждено на линии HCT116 (формирование полиплоидов под действием доксорубина [40]). В этой работе клетки аденокарциномы молочной железы MCF7, которые приобрели фенотип старения без формирования полиплоидных клеток, не образовывали дочерние клоны. Авторы указывают на роль активных форм кислорода (АФК) в выходе клеток из старения. Применение антиоксиданта Trolox перед добавлением доксорубина снижало уровень АФК; такие клетки не образовывали колоний. Предполагается, что АФК необходимы в стадии старения для активации пролиферации. Отметим, что на фенотип старения АФК не влияли [40]. В дочерних клонах снижается уровень АФК; эти клоны – потомство стареющих клеток с высоким уровнем АФК [88].

Wojko et al. [58] показали, что депоплиплоидизация гигантских полиплоидов в стареющих клетках MDA-MB-231 сопровождается атипичным делением. Авторы выявили снижение аутофагии в полиплоидных клетках в стадии старения и ее возрастание в клетках, преодолевших эту стадию. Действие на клетки паклитакселя инициирует эндоредупликацию – отдельные клетки становятся гигантскими полиплоидными, остальные подвергаются апоптозу. Полиплоиды сохраняют способность к эндоредупликации, а также к делению с помощью почкования ядра – дочерние клетки «приобретают» цитоплазму, отделяются от гигантской родительской клетки, проходят нормальный клеточный цикл и способны к длительной пролиферации. Изменения генома в таких дочерних клетках могут обуславливать усиление признаков злокачественной трансформации [89, 90]. В ряде исследований подтверждено, что почкование является основным механизмом депоплиплоидизации и образования дочерних клонов [86, 91, 92].

Депоплиплоидизация может сопровождаться изменениями в транскрипции генов-маркеров стволовых клеток. Так, показано увеличение экспрессии генов *OCT4*, *NANOG*, *SOX2* и *SSEA1* в гигантских клетках в ответ на паклитаксель [90]. В полиплоидных клетках (линия HCT116) обнаружено повышение экспрессии генов-маркеров стволовых клеток *NANOG* и *CD24*. Показана способность этих полиплоидов к формированию дочерних колоний [93]. Положительная корреляция между образованием гигантских полиплоидных клеток и повышением экспрессии генов стволовости подтверждена и в других работах [48, 94].

Гены-маркеры стволовых клеток. В опухолевых клетках, которые приобрели фенотип

старения, индуцированного невысокими дозами химиопрепаратов, происходит перепрограммирование транскрипции генов: транскрипционная программа этих клеток отличается от родительской и направлена на выживание этих клеток [22]. Не удивительно, что многие работы указывают на активацию экспрессии генов-маркеров стволовых клеток (МСК) (*CD44*, *CD133*, *NANOG* и др.) в опухолевых клетках при индуцированном химиопрепаратами старении [22–24]. Одними из первых на это обратили внимание Sabiz и Sklandanowski [85], обнаружившие, что в 1% клеток аденокарциномы легкого A549, преодолевших старение, экспрессируются маркеры стволовости *CD34* и *CD117*. Milanovic et al. [22] показали, что клетки, находящиеся в стадии доксорубин-индуцируемого старения, имеют измененный транскрипционный профиль экспрессии генов стволовости, в частности, *ALDH*, ABC-транспортеров, *CD133* и *CD34*. Результаты получены на линиях клеток различного происхождения, а также на первичных опухолях пациентов и подтверждены для онкоген-индуцируемого (B-Raf) и репликативного старения. Выход клеток из старения авторы связывают именно с приобретением ими свойств стволовости.

В исследовании, проведенном Karabicic et al. [23], показано влияние доксорубина на транскрипционный профиль генов-маркеров стволовых клеток при становлении фенотипа старения. Клетки карциномы печени HuH7 были разделены на две популяции по экспрессии в них маркеров $EpCaM^+/CD133^+$ и $EpCaM^-/CD133^-$. В обеих популяциях индуцировалось клеточное старение и показана их способность к выходу из этой стадии. Интересно, что доксорубин приводил к изменению экспрессии генов стволовости (*NANOG*, *OCT4*, *KLF4*, *EpCaM*, *CK19*, *ANXA3*, *LGR5* и *ABCG2*) в обеих популяциях – дальнейшее увеличение в популяции $EpCaM^+/CD133^+$ и появление в популяции $EpCaM^-/CD133^-$, где первоначально гены стволовости не экспрессировались. Клетки из популяции $EpCaM^-/CD133^-$ при выходе из старения пролиферировали быстрее по сравнению с популяцией $EpCaM^+/CD133^+$, а также оказались способны инициировать опухоли *in vivo*. Авторы указывают на Wnt/ β -катенин-опосредованную регуляцию экспрессии генов-маркеров стволовых клеток под воздействием доксорубина [23]. Ингибирование этого сигнального пути приводило к снижению индуцированной доксорубином экспрессии генов-маркеров стволовых клеток: *LGR5*, *CK19*, *NANOG*, *KLF4*, *ANXA3* и *ABCG2*.

Увеличение популяции клеток CD44⁺/CD24⁻ обнаружено в клонах, переживших старение [24, 88]. В исследованиях профиля экспрессии генов стволовости в потомстве клеток, преодолевших старение, также обнаруживается увеличение экспрессии генов *CD133*, *OCT4*, *ALDH1*, *CD44* [39, 88, 95]. В таких клетках отмечают приобретение устойчивости к химиопрепаратам [96, 97] и активацию репарации ДНК, что также способствует выживанию клеток [98–100]. В клетках, преодолевших старение, отмечена активация транскрипционных факторов, регулирующих ЭМП, и метастатический потенциал [97, 101, 102]. Так, повышенная экспрессия *CD44* и *CD24* при раке носоглотки сопровождается увеличением экспрессии генов-маркеров стволовых клеток *OCT4*, *NANOG*, *KLF4* и *c-MYC* и генов *TWIST* и *SNAIL*, регулирующих ЭМП, т.е. наблюдается перепрограммирование транскрипции. Результатом коэкспрессии *CD44* и *CD24* является также повышенная способность клеток к миграции и инвазии и развитие лекарственной устойчивости. CD44/CD24-индуцированное перепрограммирование транскрипции является Stat3-опосредованным: ингибитор S3I-201 отменяет эффекты гиперэкспрессии *CD44/CD24*: снижается экспрессия *OCT4* и *TWIST*, уменьшается миграционная способность клеток и лекарственная устойчивость [101]. Анализ коэкспрессии E-кадгерина и виментина в β-катенин-положительных (маркер стволовости) клетках из биоптатов метастазов рака яичника выявил положительную корреляцию указанных маркеров с прогрессией опухоли (ЭМП, метастазирование) [97, 103].

Другие регуляторы. Итак, индуцированное химиотерапией старение клеток сопровождается перепрограммированием транскрипции, направленным на усиление фенотипов стволовости и злокачественной трансформации [22]. У таких клеток высок потенциал преодоления старения и формирования агрессивных клонов. Этот процесс регулируется, в частности, глутамином. Анализируя маркеры стволовости в клонах, образованных клетками MCF7, преодолевшими старение, Pacifico et al. [24] наблюдали увеличение доли клеток CD44⁺/CD24^{-/низ} в таких клонах. В этих клетках была обнаружена гиперэкспрессия транспортеров глутаминна *SLC1A5* и *SNAT1*. Снижение концентрации глутаминна в среде или ингибирование *SLC1A5* и *SNAT1* уменьшало популяцию родительских клеток, несущих маркеры стволовости, и снижало их способность к выходу из старения. Эта же группа авторов показала, что трабектедин (см. раздел «Лекарственные комбинации

для преодоления индуцированного старения опухолевых клеток») ингибирует преодоление старения путем снижения уровня транспортера глутаминна *SLC1A5* и глутаминсинтетазы [104]. Пропролиферативный эффект транспортера глутаминна *SNAT1* показан и в других работах [105–107].

Помимо индукции экспрессии маркеров стволовых клеток, при старении происходят изменения транскрипции и других генов – потенциальных маркеров выхода клеток из этой стадии. С помощью протеомного анализа обнаружен белок AGR2 семейства протеиндисульфидизомераз [108], гиперэкспрессированный в клетках рака молочной железы [109]. Этому белку отводят роль в метастазировании и устойчивости клеток к тамоксифену и доксорубину [110, 111]. Уровень AGR2 увеличивается в клетках MCF7, вышедших из старения, индуцированного доксорубином, но не в клетках, остающихся на этой стадии. Ингибирование AGR2 приводит к значительному снижению количества клонов, способных преодолеть старение. Кроме того, внеклеточный (секретируемый) AGR2 увеличивает количество вышедших из стадии старения клонов. Авторы указывают на mTORC2/Akt-опосредованный механизм действия AGR2 на выход из старения – ингибирование AGR2 – сопровождается снижением фосфорилирования Akt по Ser473, что препятствует выходу клеток из индуцированного доксорубином старения [77, 109]. Этот вывод также подтверждается тем, что результатом ингибирования mTOR и AKT с помощью торина и iAKT1/2 соответственно является предотвращение выхода клеток из стадии клеточного старения [77, 109].

Jonchere et al. [66] ранее показали способность клеток LS174T к выходу из старения, индуцированного метаболитом иринотекана SN38. Обнаружено, что антиапоптотические белки Mcl-1 и Bcl-xL необходимы для выживания клеток на ранних стадиях ответа на SN38. Кроме того, снижение экспрессии *Mcl-1* с использованием РНК-интерференции, а также ингибирование Mcl-1 и Bcl-xL с помощью пан-Bcl-2, блокатора АВТ737, значительно уменьшало долю клеток, преодолевших старение. В других исследованиях подтверждается роль Mcl-1 в этом процессе [74, 112]. Так, показана зависимость выхода из онкоген-индуцированного (H-RasV12) старения, сопровождающегося снижением p21, от экспрессии *Mcl-1* и *Bcl-xL*: нокдаун этих генов приводил к апоптозу, тогда как в родительских клетках такого эффекта не наблюдали [74]. Также гиперэкспрессия *Mcl-1* приводит к увеличению доли

клеток, вышедших из доксорубицин-индуцированного старения [112].

Интересно, что в другой работе применение ингибитора АВТ737 приводило к увеличению дочерних колоний [57]. Такой же результат получен и при нокдауне антиапоптотического гена *Bcl-2*. Постановка эксперимента в этой работе отличалась от экспериментов Jonchere et al. [66]. Yang et al. [57] изучали влияние вторичных воздействий: ингибирования антиапоптотических белков, культивирования в среде без глюкозы, применения другого препарата – после 7-дневной инкубации с доксорубицином – на способность стареющих клеток к повторной пролиферации. Иными словами, ингибитором АВТ737 обрабатывали клетки после 7 дней с доксорубицином, тогда как в работе Jonchere et al. [66] Mcl-1 и Bcl-xL ингибировали одновременно с доксорубицином. Похожая картина наблюдается и в случае с p21 (см. подраздел «p21») – нокаут/нокдаун до воздействия вызывает апоптоз при добавлении химиопрепарата, тогда как снижение p21 через определенное время после воздействия позволяет клеткам возобновить пролиферацию. Так как Bcl-2 способствует остановке клеточного цикла и увеличению p27 [113], то ингибирование функции Bcl-2 в клетках на стадии старения приводит к снижению экспрессии p27 и возврату клеток к пролиферации [57].

В указанной работе проанализировано влияние и других воздействий на выход клеток из старения. Отсутствие глюкозы в среде при культивировании стареющих клеток (7 дней с доксорубицином), а также обработка камптотецином приводят к формированию большего количества дочерних колоний, чем в среде с физиологической концентрацией глюкозы. В дочерних клонках изменен транскрипционный профиль и повышена способность к миграции и инвазии.

В ходе протеомного исследования секрета стареющих клеток идентифицирован тромбоспондин-1 (TSP1), снижение которого приводит к значительному увеличению числа клонов, способных преодолеть старение [72]. Эффект TSP1 опосредован его рецептором CD47; снижение экспрессии последнего также увеличивает способность стареющих клеток к повторной пролиферации. Кроме того, в клетках с низкой экспрессией CD47 снижается уровень p21 и увеличивается экспрессия пролиферативного антигена Ki-67. В соответствии с другими работами (см. выше) ингибирование гена *p21* способствует выходу из старения, которое может быть опосредовано увеличением экспрессии гена *c-MYC*, что приводит к снижению уровня CD47 [72].

Ингибирование mTOR препятствует выходу клеток LS174T (рак толстой кишки) и MCF7 из старения, индуцированного SN38 [73]. Этот же эффект наблюдали при нокдауне гена *RAPTOR*, продукт которого связывается с mTOR и необходим для его активации. Известно, что mTOR является активатором транскрипции генов тРНК в опухолевых клетках [114]. Ингибирование mTOR приводит к снижению тРНК^{Tyr}-GTA и тРНК^{Leu}-CAA. Напротив, в дочерних клонках значительно увеличивались тРНК^{Tyr}-GTA и тРНК^{Leu}-CAA. Эти данные говорят об опосредованном определенными тРНК механизме выхода клеток из старения. Авторы подтвердили этот вывод с помощью ингибирования активности специфических лигаз – LARS (тРНК^{Leu}), YARS (тРНК^{Tyr}) и CARS (тРНК^{Cys}, отрицательный контроль) – и показали, что снижение уровня первых двух лигаз значительно уменьшало количество дочерних колоний. Инактивация YARS связана со снижением экспрессии пропролиферативных генов-мишеней транскрипционного фактора E2F1 в клетках MCF7. Однако в клетках LS174T подобной связи не наблюдали, что указывает на роль контекст-специфических факторов в механизме выхода клеток из старения [73]. Среди таких особенностей – стадия нарушения клеточного цикла. Так, клетки HCT116, в которых задержка цикла происходила на стадии G1 с последующей индукцией старения, формировали больше колоний, чем клетки, в которых остановка цикла происходила на других стадиях [115].

Еще одной потенциальной мишенью для действия ингибиторов индуцированного химиотерапией клеточного старения и/или выхода клеток из этой стадии является белок сурвивин (survivin, BIRC5) из семейства ингибиторов апоптоза (inhibitor of apoptosis, IAP). Гиперэкспрессия гена, кодирующего сурвивин (*BIRC5*), обнаружена в клетках, выходящих из старения, и связана с устойчивостью к химиопрепаратам [116]. Активность гена *BIRC5* регулируется комплексами циклин В–CDK1. Ингибирование экспрессии *BIRC5* до воздействия камптотецином приводит к переключению клеток H1299 со старения (вызываемого той же дозой препарата при отсутствии подавления сурвивина) на апоптоз [116]. При исследовании роли клеточного контекста, концентраций препаратов, сурвивина и апоптоза установлено, что отсутствие сурвивина в клетках тройного негативного рака молочной железы (линия MDA-MB-231) усиливает апоптоз при воздействии невысоких концентраций доцетаксела, тогда как в клетках Hela доля апоптотических клеток при тех же воздействиях снижается [117].

Интересно, что снижение экспрессии *BIRC5* в клетках, преодолевших старение, также приводит к увеличению апоптотической фракции subG1. Этот результат указывает, что даже в клетках, преодолевших старение и вернувшихся к пролиферации, транскрипционная программа отличается от таковой в интактных клетках. Снижение уровня сурвивина после обработки клеток СРТ ингибирует образование колоний [116]. Этот же эффект наблюдается и в клетках HeLa после воздействия доцетакселем – ингибирование экспрессии *BIRC5* препятствует выходу клеток из стадии старения [117].

При исследовании роли сурвивина и CDK1 в выходе клеток из стадии старения установлено, что нокаунт *BIRC5* в клетках глиобластомы приводит к значительному снижению колониеобразования после индуцированного темозоломидом старения. Напротив, гиперэкспрессия *BIRC5* и *CDK1* способствовали возврату клеток к пролиферации. Клетки с пониженной экспрессией *BIRC5* более чувствительны к темозоломиду [60]. В целом, сурвивин рассма-

тривается как перспективная мишень противоопухолевой терапии [118].

Ключевыми регуляторами перехода клетки из G2/ M в G1 следующего цикла являются циклин D1 и протеинкиназа CDK4. Уровень циклина D1 повышается при индукции старения, тогда как CDK4 регулирует выход из этой стадии: ингибирование CDK4 палбоциклом или РНК-интерференцией значительно снижает количество клонов, преодолевших старение, индуцированное доксорубицином и SN38 [119]. Мишенью CDK4 является транскрипционный фактор E2F1, регулирующий активность метилтрансферазы EZH2, важной для прогрессии опухоли [120, 121]. Экспрессия этой метилтрансферазы снижается на начальных стадиях старения и возобновляется в клонах, преодолевших старение (вторичная пролиферация). Ингибирование активности метилтрансферазы с помощью 3-деазанепланона А и GSK343 значительно снижает количество вышедших из старения клонов. Комбинация ингибитора протеинкиназ CDK4/6

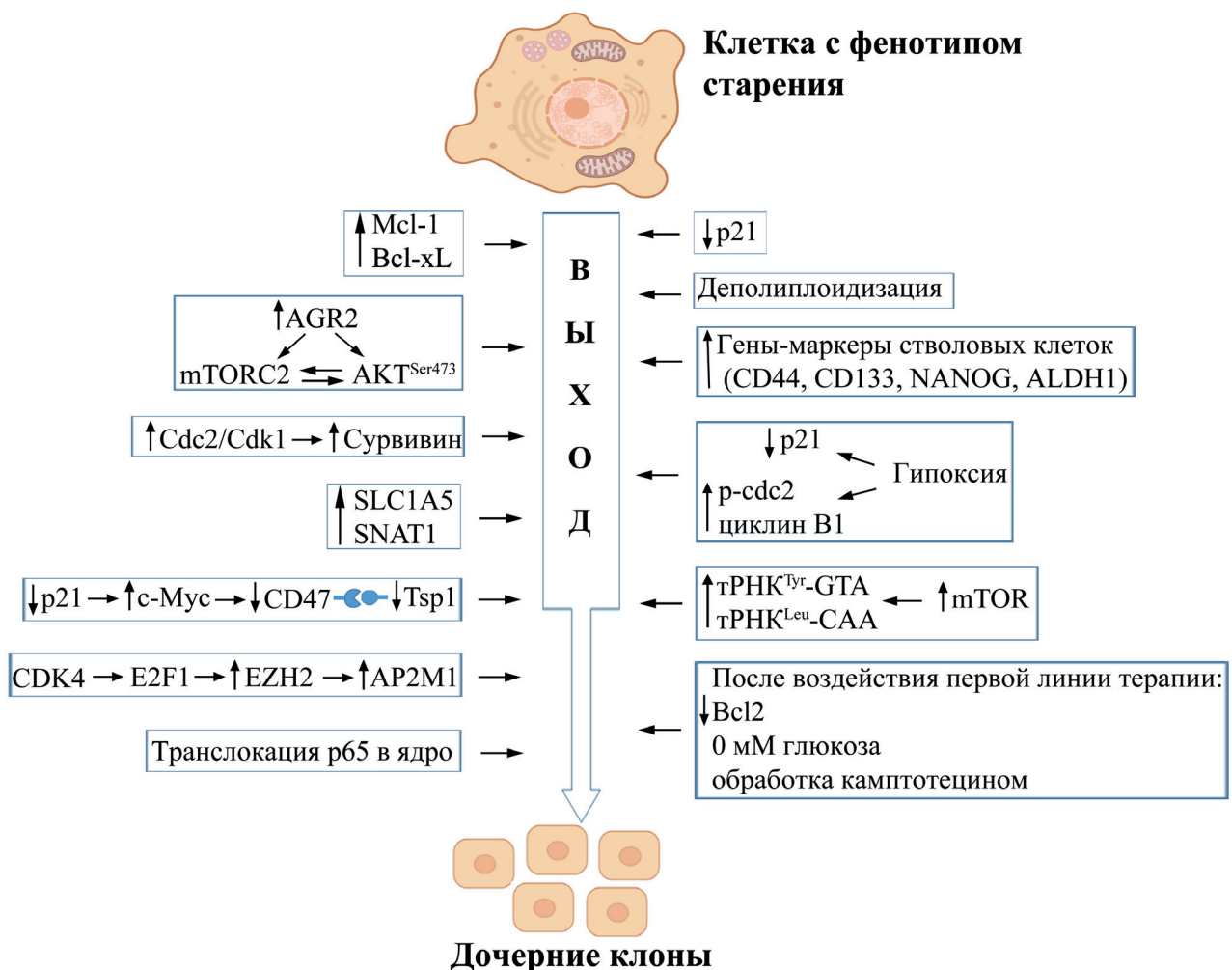


Рис. 2. Регуляция выхода клеток из старения, индуцированного действием химиопрепаратов

(палбоциклиба) и метилтрансферазы (GSK343) усиливает антипролиферативный эффект отдельного соединения. С помощью протеомного анализа обнаружена мишень метилтрансферазы – белок AP2M1, являющийся субъединицей адапторного комплекса AP2. Ингибирование экспрессии AP2M1 препятствует выходу клеток из старения [119].

Возникновение старения сопровождается активацией NF-κB (p65, RelA) и его геномишеней. Проявлением этой активности является SASP [51, 122]. Однако недавно обнаружено, что p65 играет роль и в выходе клеток из старения [123]. Для выхода клеток глиобластомы (линии U87, SF268 и первичная культура из опухоли пациента) из индуцированного ципрофлоксацином старения необходима транслокация p65 в ядро: ее ингибирование анакардовой кислотой (anacardic acid) и JSH23 способствует продлению старения и гибели клеток. Данные результаты были также подтверждены *in vivo* – обработанные ципрофлоксацином клетки U87, которые приобрели фенотип старения, при трансплантации мышам образовывали агрессивную опухоль, тогда как комбинация ципрофлоксацина и JSH23 предотвращала формирование опухоли [123].

В процессе рецензирования данного обзора вышла еще одна статья, посвященная исследованию перепрограммирования транскрипции генов, как механизма регуляции пластичности опухолевых клеток и приобретению ими устойчивости к химиотерапии [124]. В своей работе авторы указывают на уникальную роль одного из важнейших компонентов SASP, EREG (эпирегулина), пептидного гормона из семейства эпидермальных ростовых факторов, в малигнизации микроокружения опухолевых клеток, подвергшихся действию химиотерапии, и приобретению ими устойчивости к препаратам. Ген *EREG* активируется в ответ на повреждение ДНК с участием NF-κB и транскрипционного фактора E/SBP. Секреция EREG клетками стромы «перепрограммирует» транскрипционный профиль опухоли: активируются пролиферация и инвазивность, снижается ответ на действие лекарств. Элиминация EREG ингибирует процессы малигнизации микроокружения, что указывает на EREG, как на важнейший компонент SASP и потенциальную мишень для терапии с целью минимизации последствий терапии, в частности становления лекарственной устойчивости [124].

На рис. 2 представлены механизмы регуляции выхода клеток из старения, индуцированного противоопухолевыми воздействиями.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Как следует из вышеизложенного, приобретение опухолевыми клетками фенотипа старения – неблагоприятный результат терапевтических воздействий. Этим обусловлена разработка препаратов, воздействующих преимущественно на стареющие клетки (сенолитическая терапия). Среди таких препаратов в первую очередь ингибиторы механизмов выживания клетки – например, ингибиторы Bcl-2 (Bcl-W и Bcl-xL), навитоклакс и венитоклакс [125, 126]. Для ингибирования SASP целесообразно применение блокаторов NF-κB и C/EBPβ – транскрипционных факторов, регулирующих секреторный фенотип [51, 122], а также ингибиторы mTOR (прототип – рапамицин) для снижения экспрессии IL-1α [127]. Заслуживает внимания элиминация стареющих клеток воздействием на эффекторы иммунной системы: NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и лимфоциты, несущие специфические химерные рецепторы (CAR-T) для лизиса клеток в стадии старения [128].

Развитие сенолитиков в комбинации с химиолучевыми воздействиями перспективно для снижения риска рецидивирования опухолей. Навитоклакс улучшает эффект противоопухолевой химиотерапии за счет индукции в клетках апоптоза с помощью ингибирования антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [126, 129]. Он обладает широким спектром активности, действуя на разные типы клеточных линий [130, 131]. Однако его применение ограничено из-за тромбоцитопении и нейтропении, обуславливающих общерезорбтивную токсичность [14, 132, 133]. Комбинация дазатиниба (ингибитор тирозинкиназы Abl, применяемый в лечении Vcr-Abl-положительного хронического миелоидного лейкоза) и флавоноида кверцетина также используется для элиминации стареющих клеток [129, 132]. Более эффективный флавоноид физетин [134, 135] оказывает противоопухолевое действие на линиях меланомы, рака легкого, молочной железы, носоглотки, предстательной железы: подавляет пролиферацию, способность клеток к миграции и инвазии, активирует апоптоз [136, 137]. Эти эффекты физетина обусловлены активацией фосфатазы PTEN и подавлением Akt/GSK-3β-зависимого сигналинга в культивируемых клетках MDA-MB-231 (BT549) и *in vivo* [136]. Физетин способен усиливать действие химиопрепаратов, что было показано в ряде работ [138, 139].

Комбинация физетина с низкими дозами 5-фторурацила более эффективна по сравнению с 5-фторурацилом в монотерапии за счет снижения фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K и уменьшения фосфорилирования Akt [138]. Кроме того, физетин повышает чувствительность к цисплатину клеток, которые приобрели устойчивость к этому соединению [139].

Повышение p21, индуцированное химио- и лучевыми воздействиями, активация генов-мишеней p21, а также активация транскрипционного фактора NF-κB играют ключевую роль в развитии паракринных эффектов SASP, поддерживающих жизнеспособность опухоли. Группа Roninson установила, что ингибирование p21-зависимой транскрипции может снижать эти эффекты. Селективные ингибиторы транскрипционных протеинкиназ CDK8/19 ограничивали или отменяли паракринную регуляцию в клетках HCT116, обработанных сублетальными концентрациями доксорубина [140]. Важно, что ингибиторы CDK8/19 замедляли становление устойчивости к блокаторам рецептора эпидермального фактора роста – гефитиниба и эрлотиниба – в клетках BT474 и SKBR [141]. Эти важные наблюдения подтверждают роль транскрипционной регуляции, а именно перепрограммирования транскрипции, в формировании признаков старения опухолевых клеток после терапевтических воздействий.

Детальная характеристика сенолитиков и анализ механизмов их действия описаны в недавних обзорах [14, 129, 142]. Ниже суммированы сведения о клинических и экспериментальных соединениях, перспективных для сенолитических комбинаций.

Палбоциклиб – ингибитор протеинкиназ CDK4 и CDK6 – применяется в лечении рака молочной железы [143, 144]. Показано, что он способствует развитию фенотипа старения [145, 146]. Jost et al. [145] показали, что палбоциклиб увеличивает долю клеток, окрашиваемых на маркер старения C₁₂FDG. В сочетании с ионизирующим излучением палбоциклиб значительно снижал экспрессию гена *FOXM1*, продукт которого является ингибитором старения. Окрашивание клеток AGS и HGC-27 на β-галактозидазу выявило значительное увеличение старения в ответ на палбоциклиб и активацию экспрессии генов-маркеров старения – *p16*, *p21* и *Trp53*. Палбоциклиб снижает пролиферацию и колониеобразование; снижается экспрессия *Bcl-2*, увеличиваются уровни Вах и каспазы-3 [146]. Вместе с тем, как описано выше (см. подраздел «Другие регуляторы»), палбоциклиб препятствует выходу клеток из старения, индуцированного доксорубицином, за счет

ингибирования сигнального пути CDK4/E2F1/EZH2/AP2M1 [119].

Гидроксихлорохин первоначально применялся для лечения малярии и аутоиммунных заболеваний. Также применяется для терапии злокачественных образований, способствуя апоптозу и регрессии ряда опухолей [147, 148]. Возможно, его использование в комбинированной терапии опухолей – показано, что его воздействие на опухолевые клетки легких, находящиеся в индуцированном цисплатином старении, приводит к снижению количества пролиферирующих клонов в условиях гипоксии и экспрессии маркеров пролиферации – циклина В и фосфорилированной формы Cdc2. Однако гидроксихлорохин может способствовать развитию ЭМП, снижая экспрессию E-кадгерина при гипоксии [71].

Трабектедин является противоопухолевым интеркалятором [149]. Его воздействие на ряд клеток, находящихся в индуцированном химиопрепаратом клеточном старении, препятствует выходу клеток из этой стадии. Эффект проявляется даже при двух раундах химиотерапии, т.е. когда препаратом повторно воздействуют на клоны, вышедшие из клеточного старения, индуцированного в первом раунде. Использование трабектедина в комбинированной терапии приводит к снижению популяции клеток с фенотипами стволовости – CD44⁺/CD24^{-/низ}, а также к снижению белков метаболизма глутамин: глутаминсинтетазы и SLC1A5 [104, 150].

Использование ингибитора Akt (GSK690693) также снижает способность клеток к выходу из старения. Совместное применение GSK690693 и SN38 приводит к снижению количества клонов в результате активации белка Noxa, вызванной ингибированием Akt, связыванием Noxa с Mcl-1 и индукцией апоптоза [77]. Ингибиторы mTOR рапамицин и торин-1, известные как активаторы аутофагии, также перспективны как сенолитики благодаря снижению количества клеток, вышедших из индуцированного соединением SN38 старения [73]. Оломоуцин – ингибитор CDK1, используемый главным образом в исследовательских целях. Действие этого соединения на клетки H1299 в стадии старения сопровождается снижением формирования пролиферирующих клонов за счет ингибирования активности CDK1 [67]. Эффект оломоуцина может быть опосредован снижением экспрессии *BRCIP5*: эктопическая экспрессия этого гена приводила к увеличению количества клонов, вышедших из старения, тогда как добавление оломоуцина отменяло этот эффект [116]. JSH23 является селективным ингибитором NF-κB. Его совместное применение

Ингибирование внутриклеточных мишеней в клетках, претерпевающих индуцированное терапией старение

Мишень	Способ ингибирования	Ссылки
SLC1A5/SNAT1	трабектедин	[104, 150]
Mcl-1*	siRNA	[66, 74]
Mcl-1/Bcl-xL	ABT737	[66]
AGR2	siRNA	[109]
mTOR/AKT	iAKT1/2, торин	[77, 109]
AKT	GSK690693	[77]
mTOR	торин-1/папамицин	[73]
лигазы: тРНК-лейцин/тирозин	LARS/YARS/siRNA	[73]
Cdc2/Cdk1	оломоуцин/siRNA	[67, 116]
Survivin*	siRNA	[60, 116, 117]
CDK4	палбоциклиб/siRNA	[119, 146]
EZH2	DZNep/GSK343	[119]
AP2M1	siRNA	[119]
p53 (транслокация в ядро)*	анакардовая кислота/JSH23	[123]
развитие аутофагии (мишень точно не определена)	гидроксихлорохин	[71]

Примечание. * Мишени, ингибирование которых также приводит к апоптозу.

с ципрофлоксацином препятствует выходу клеток из старения за счет ингибирования транслокации субъединицы p53 в ядро (подробно рассмотрено в подразделе «Другие регуляторы») [123].

В таблице суммированы способы ингибирования (фармакологические и РНК-интерференция) определенных мишеней в клетках в стадии клеточного старения (в комбинации с химиопрепаратами), результатом чего является снижение количества повторно пролиферирующих клонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластичность – свойство, обуславливающее приспособление эукариот к разнообразным внешним раздражителям, в опухолевых клетках выступает как фактор адаптации к терапевтическим воздействиям и, следовательно, прогрессии новообразования. В основе такой способности лежит быстрая реорганизация метаболизма: клетки выживают после однократ-

ного воздействия, а новые свойства закрепятся в потомстве и послужат селективным преимуществом в последующих стрессовых ситуациях. Среди механизмов срочной адаптации мы выделяем перепрограммирование транскрипции генов – особую совокупность молекулярных событий, обеспечивающих оптимальный ответ клетки. Перепрограммированию подлежат не любые гены и не в любых ситуациях; кроме того, этот механизм тканеспецифичен.

Консервативные терапевтические воздействия опосредуются многочисленными путями передачи внутриклеточных сигналов, в результате чего изменяется профиль экспрессии генов. Правомерно предположить, что ответ клеток на терапевтические стимулы обусловлен быстрым приспособлением геномной экспрессии. В последние годы показана экспериментальная возможность замедлить или предотвратить развитие признаков прогрессии в опухолевых клетках, переживших терапевтический стресс, благодаря мишень-направленному воздействию на механизмы перепрограммирования транскрипции.

Старение – нежелательный результат терапии: опухоль не просто выживает; проблему усложняет приобретение агрессивных свойств. Поэтому важным является внедрение в клиническую практику сенолитиков. Однако воздействия на клетки со сформированными свойствами могут оказаться недостаточными. Установление механизмов возникновения старения и образования опухоли с новыми фенотипическими признаками, а также развитие медицинской химии модуляторов транскрипции позволяют поставить вопрос о рациональных комбинациях таких соединений с применяемыми в клинике и новыми (проходящими испытания) препаратами для отмены «ускользания» опухолевых клеток и повышения эффективности лечения: добиваться не анти-

пролиферативного эффекта – временного и обратимого, но именно гибели опухоли.

Вклад авторов. Замкова М.А. – написание и редактирование текста; Персиянцева Н.А., Татарский В.В. – редактирование текста; Штиль А.А. – постановка проблемы, написание и финальное редактирование.

Финансирование. Работа при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00212; <https://rscf.ru/project/22-24-00212/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kalyanaraman, B. (2020) Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: have we been barking up the wrong tree? *Redox Biol.*, **29**, 101394, doi: 10.1016/j.redox.2019.101394.
- White, S. C., Anderson, H., Jayson, G. C., Ashcroft, L., Ranson, M., and Thatcher, N. (2000) Randomised phase II study of cisplatin-etoposide versus infusional carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer and mesothelioma, *Ann. Oncol.*, **11**, 201-206, doi: 10.1023/a:1008328605413.
- Cai, F., Luis, M. A. F., Lin, X., Wang, M., Cai, L., Cen, C., and Biskup, E. (2019) Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment, *Mol. Clin. Oncol.*, **11**, 15-23, doi: 10.3892/mco.2019.1854.
- Te Poele, R. H., Okorokov, A. L., Jardine, L., Cummings, J., and Joel, S. P. (2002) DNA damage is able to induce senescence in tumor cells *in vitro* and *in vivo*, *Cancer Res.*, **62**, 1876-1883.
- Demaria, M., O'Leary, M. N., Chang, J., Shao, L., Liu, S., Alimirah, F., Koenig, K., Le, C., Mitin, N., Deal, A. M., Alston, S., Academia, E. C., Kilmarx, S., Valdovinos, A., Wang, B., de Bruin, A., Kennedy, B. K., Melov, S., Zhou, D., Sharpless, N. E., et al. (2017) Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse, *Cancer Discov.*, **7**, 165-176, doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0241.
- Spallarossa, P., Altieri, P., Aloï, C., Garibaldi, S., Barisione, C., Ghigliotti, G., Fugazza, G., Barsotti, A., and Brunelli, C. (2009) Doxorubicin induces senescence or apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes by regulating the expression levels of the telomere binding factors 1 and 2, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **297**, H2169-H2181, doi: 10.1152/ajpheart.00068.2009.
- Probin, V., Wang, Y., Bai, A., and Zhou, D. (2006) Busulfan selectively induces cellular senescence but not apoptosis in WI38 fibroblasts via a p53-independent but extracellular signal-regulated kinase-p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **319**, 551-560, doi: 10.1124/jpet.106.107771.
- Seluanov, A., Gorbunova, V., Falcovitz, A., Sigal, A., Milyavsky, M., Zurer, I., Shohat, G., Goldfinger, N., and Rotter, V. (2001) Change of the death pathway in senescent human fibroblasts in response to DNA damage is caused by an inability to stabilize p53, *Mol. Cell Biol.*, **21**, 1552-1564, doi: 10.1128/MCB.21.5.1552-1564.2001.
- Soto-Gamez, A., Quax, W. J., and Demaria, M. (2019) Regulation of survival networks in senescent cells: from mechanisms to interventions, *J. Mol. Biol.*, **431**, 2629-2643, doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.036.
- Chen, Z., Cao, K., Xia, Y., Li, Y., Hou, Y., Wang, L., Li, L., Chang, L., and Li, W. (2019) Cellular senescence in ionizing radiation (review), *Oncol. Rep.*, **42**, 883-894, doi: 10.3892/or.2019.7209.
- Fitsiou, E., Soto-Gamez, A., and Demaria, M. (2022) Biological functions of therapy-induced senescence in cancer, *Semin. Cancer Biol.*, **81**, 5-13, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.021.
- Mijit, M., Caracciolo, V., Melillo, A., Amicarelli, F., and Giordano, A. (2020) Role of p53 in the regulation of cellular senescence, *Biomolecules*, **10**, 420, doi: 10.3390/biom10030420.
- Rohnalter, V., Roth, K., Finkernagel, F., Adhikary, T., Obert, J., Dorzweiler, K., Bensberg, M., Muller-Brusselbach, S., and Muller, R. (2015) A multi-stage process including transient polyploidization and EMT precedes the emergence of chemoresistent ovarian

- carcinoma cells with a dedifferentiated and pro-inflammatory secretory phenotype, *Oncotarget*, **6**, 40005-40025, doi: 10.18632/oncotarget.5552.
14. Saleh, T., Bloukh, S., Carpenter, V. J., Alwohoush, E., Bakeer, J., Darwish, S., Azab, B., and Gewirtz, D. A. (2020) Therapy-induced senescence: An “old” friend becomes the enemy, *Cancers (Basel)*, **12**, 822, doi: 10.3390/cancers12040822.
 15. Shtil, A. A. (2002) Emergence of multidrug resistance in leukemia cells during chemotherapy: mechanisms and prevention, *J. Hematother. Stem Cell Res.*, **11**, 231-241, doi: 10.1089/152581602753658439.
 16. Mosteiro, L., Pantoja, C., Alcazar, N., Marion, R. M., Chondronasiou, D., Rovira, M., Fernandez-Marcos, P. J., Munoz-Martin, M., Blanco-Aparicio, C., Pastor, J., Gomez-Lopez, G., De Martino, A., Blasco, M. A., Abad, M., and Serrano, M. (2016) Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming *in vivo*, *Science*, **354**, aaf4445, doi: 10.1126/science.aaf4445.
 17. Gabellini, C., Castellini, L., Triscioglio, D., Kracht, M., Zupi, G., and Del Bufalo, D. (2008) Involvement of nuclear factor-kappa B in bcl-xL-induced interleukin 8 expression in glioblastoma, *J. Neurochem.*, **107**, 871-882, doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05661.x.
 18. Fan, Y., Mao, R., and Yang, J. (2013) NF-kappaB and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer, *Protein Cell*, **4**, 176-185, doi: 10.1007/s13238-013-2084-3.
 19. Wang, B., Kohli, J., and Demaria, M. (2020) Senescent cells in cancer therapy: friends or foes? *Trends Cancer*, **6**, 838-857, doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.004.
 20. Calcinotto, A., Kohli, J., Zagato, E., Pellegrini, L., Demaria, M., and Alimonti, A. (2019) Cellular senescence: aging, cancer, and injury, *Physiol. Rev.*, **99**, 1047-1078, doi: 10.1152/physrev.00020.2018.
 21. Calcinotto, A., and Alimonti, A. (2017) Aging tumour cells to cure cancer: “pro-senescence” therapy for cancer, *Swiss Med. Wkly*, **147**, w14367, doi: 10.4414/smw.2017.14367.
 22. Milanovic, M., Fan, D. N. Y., Belenki, D., Dabritz, J. H. M., Zhao, Z., Yu, Y., Dorr, J. R., Dimitrova, L., Lenze, D., Monteiro Barbosa, I. A., Mendoza-Parra, M. A., Kanashova, T., Metzner, M., Pardon, K., Reimann, M., Trumpp, A., Dorken, B., Zuber, J., Gronemeyer, H., Hummel, M., et al. (2018) Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness, *Nature*, **553**, 96-100, doi: 10.1038/nature25167.
 23. Karabicici, M., Alptekin, S., Firtina Karagonlar, Z., and Erdal, E. (2021) Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM-/CD133- nonstem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7, *Mol. Oncol.*, **15**, 2185-2202, doi: 10.1002/1878-0261.12916.
 24. Pacifico, F., Badolati, N., Mellone, S., Stornaiuolo, M., Leonardi, A., and Crescenzi, E. (2021) Glutamine promotes escape from therapy-induced senescence in tumor cells, *Aging (Albany NY)*, **13**, 20962-20991, doi: 10.18632/aging.203495.
 25. Dorr, J. R., Yu, Y., Milanovic, M., Beuster, G., Zasada, C., Dabritz, J. H., Lisec, J., Lenze, D., Gerhardt, A., Schleicher, K., Kratzat, S., Purfurst, B., Walenta, S., Mueller-Klieser, W., Graler, M., Hummel, M., Keller, U., Buck, A. K., Dorken, B., Willmitzer, L., et al. (2013) Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy, *Nature*, **501**, 421-425, doi: 10.1038/nature12437.
 26. Ratushnyy, A. Y., Rudimova, Y. V., and Buravkova, L. B. (2020) Replicative senescence and expression of autophagy genes in mesenchymal stromal cells, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1169-1177, doi: 10.1134/S0006297920100053.
 27. Yang, N., and Sen, P. (2018) The senescent cell epigenome, *Aging (Albany NY)*, **10**, 3590-3609, doi: 10.18632/aging.101617.
 28. Gonzalez-Meljem, J. M., Apps, J. R., Fraser, H. C., and Martinez-Barbera, J. P. (2018) Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumorigenesis, *Br. J. Cancer*, **118**, 1283-1288, doi: 10.1038/s41416-018-0066-1.
 29. Zhao, Z., Dong, Q., Liu, X., Wei, L., Liu, L., Li, Y., and Wang, X. (2020) Dynamic transcriptome profiling in DNA damage-induced cellular senescence and transient cell-cycle arrest, *Genomics*, **112**, 1309-1317, doi: 10.1016/j.ygeno.2019.07.020.
 30. Gonzalez-Gualda, E., Baker, A. G., Fruk, L., and Munoz-Espin, D. (2021) A guide to assessing cellular senescence *in vitro* and *in vivo*, *FEBS J.*, **288**, 56-80, doi: 10.1111/febs.15570.
 31. Davan-Wetton, C. S. A., Pessolano, E., Perretti, M., and Montero-Melendez, T. (2021) Senescence under appraisal: hopes and challenges revisited, *Cell. Mol. Life Sci.*, **78**, 3333-3354, doi: 10.1007/s00018-020-03746-x.
 32. Hernandez-Segura, A., Nehme, J., and Demaria, M. (2018) Hallmarks of cellular senescence, *Trends Cell Biol.*, **28**, 436-453, doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001.
 33. Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelley, C., Medrano, E. E., Linskens, M., Rubelj, I., Pereira-Smith, O., and et al. (1995) A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 9363-9367, doi: 10.1073/pnas.92.20.9363.
 34. Cahu, J., and Sola, B. (2013) A sensitive method to quantify senescent cancer cells, *J. Vis. Exp.*, **2**, 50494, doi: 10.3791/50494.
 35. Mikula-Pietrasik, J., Niklas, A., Uruski, P., Tykarski, A., and Ksiazek, K. (2020) Mechanisms and significance of therapy-induced and spontaneous senescence of cancer cells, *Cell. Mol. Life Sci.*, **77**, 213-229, doi: 10.1007/s00018-019-03261-8.
 36. Dikovskaya, D., Cole, J. J., Mason, S. M., Nixon, C., Karim, S. A., McGarry, L., Clark, W., Hewitt, R. N.,

- Sammons, M. A., Zhu, J., Athineos, D., Leach, J. D., Marchesi, F., van Tuyn, J., Tait, S. W., Brock, C., Morton, J. P., Wu, H., Berger, S. L., Blyth, K., et al. (2015) Mitotic stress is an integral part of the oncogene-induced senescence program that promotes multinucleation and cell cycle arrest, *Cell Rep.*, **12**, 1483-1496, doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.055.
37. Matias, I., Diniz, L. P., Damico, I. V., Araujo, A. P. B., Neves, L. D. S., Vargas, G., Leite, R. E. P., Suemoto, C. K., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., Grinberg, L. T., Hol, E. M., Middeldorp, J., and Gomes, F. C. A. (2022) Loss of lamin-B1 and defective nuclear morphology are hallmarks of astrocyte senescence *in vitro* and in the aging human hippocampus, *Aging Cell*, **21**, e13521, doi: 10.1111/accel.13521.
38. Freund, A., Laberge, R. M., Demaria, M., and Campisi, J. (2012) Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker, *Mol. Biol. Cell*, **23**, 2066-2075, doi: 10.1091/mbc.E11-10-0884.
39. Liao, C., Xiao, Y., and Liu, L. (2020) The dynamic process and its dual effects on tumors of therapy-induced senescence, *Cancer Manag. Res.*, **12**, 13553-13566, doi: 10.2147/CMAR.S285083.
40. Mosieniak, G., Sliwinska, M. A., Alster, O., Strzeszewska, A., Sunderland, P., Piechota, M., Was, H., and Sikora, E. (2015) Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence, *Neoplasia*, **17**, 882-893, doi: 10.1016/j.neo.2015.11.008.
41. Czarnecka-Herok, J., Sliwinska, M. A., Herok, M., Targonska, A., Strzeszewska-Potyrala, A., Bojko, A., Wolny, A., Mosieniak, G., and Sikora, E. (2022) Therapy-induced senescent/polyploid cancer cells undergo atypical divisions associated with altered expression of meiosis, spermatogenesis and EMT genes, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 8288, doi: 10.3390/ijms23158288.
42. Kumari, R., and Jat, P. (2021) Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 645593, doi: 10.3389/fcell.2021.645593.
43. Shtutman, M., Chang, B. D., Schools, G. P., and Broude, E. V. (2017) Cellular model of p21-induced senescence, *Methods Mol. Biol.*, **1534**, 31-39, doi: 10.1007/978-1-4939-6670-7_3.
44. Romanov, V. S., Pospelov, V. A., and Pospelova, T. V. (2012) Cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Waf1): contemporary view on its role in senescence and oncogenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 575-584, doi: 10.1134/S000629791206003X.
45. Gire, V., and Dulic, V. (2015) Senescence from G2 arrest, revisited, *Cell Cycle*, **14**, 297-304, doi: 10.1080/15384101.2014.1000134.
46. Moein, S., Adibi, R., da Silva Meirelles, L., Nardi, N. B., and Gheisari, Y. (2020) Cancer regeneration: Polyploid cells are the key drivers of tumor progression, *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1874**, 188408, doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188408.
47. Wang, Q., Wu, P. C., Dong, D. Z., Ivanova, I., Chu, E., Zeliadt, S., Vesselle, H., and Wu, D. Y. (2013) Polyploidy road to therapy-induced cellular senescence and escape, *Int. J. Cancer*, **132**, 1505-1515, doi: 10.1002/ijc.27810.
48. Song, Y., Zhao, Y., Deng, Z., Zhao, R., and Huang, Q. (2021) Stress-induced polyploid giant cancer cells: unique way of formation and non-negligible characteristics, *Front. Oncol.*, **11**, 724781, doi: 10.3389/fonc.2021.724781.
49. Niklander, S. E., Lambert, D. W., and Hunter, K. D. (2021) Senescent cells in cancer: wanted or unwanted citizens, *Cells*, **10**, 3315, doi: 10.3390/cells10123315.
50. Coppe, J. P., Patil, C. K., Rodier, F., Sun, Y., Munoz, D. P., Goldstein, J., Nelson, P. S., Desprez, P. Y., and Campisi, J. (2008) Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor, *PLoS Biol.*, **6**, 2853-2868, doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
51. Salminen, A., Kauppinen, A., and Kaarniranta, K. (2012) Emerging role of NF-kappaB signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP), *Cell Signal.*, **24**, 835-845, doi: 10.1016/j.cellsig.2011.12.006.
52. Takasugi, M., Yoshida, Y., Hara, E., and Ohtani, N. (2022) The role of cellular senescence and SASP in tumour microenvironment, *FEBS J.*, doi: 10.1111/febs.16381.
53. Fisher, D. T., Appenheimer, M. M., and Evans, S. S. (2014) The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment, *Semin. Immunol.*, **26**, 38-47, doi: 10.1016/j.smim.2014.01.008.
54. Junaid, M., Lee, A., Kim, J., Park, T. J., and Lim, S. B. (2022) Transcriptional heterogeneity of cellular senescence in cancer, *Mol. Cells*, **45**, 610-619, doi: 10.14348/molcells.2022.0036.
55. Lau, L., and David, G. (2019) Pro- and anti-tumorigenic functions of the senescence-associated secretory phenotype, *Expert Opin. Ther. Targets*, **23**, 1041-1051, doi: 10.1080/14728222.2019.1565658.
56. Faget, D. V., Ren, Q., and Stewart, S. A. (2019) Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **19**, 439-453, doi: 10.1038/s41568-019-0156-2.
57. Yang, L., Fang, J., and Chen, J. (2017) Tumor cell senescence response produces aggressive variants, *Cell Death Discov.*, **3**, 17049, doi: 10.1038/cddiscovery.2017.49.
58. Bojko, A., Staniak, K., Czarnecka-Herok, J., Sunderland, P., Dudkowska, M., Sliwinska, M. A., Salmina, K., and Sikora, E. (2020) Improved autophagic flux in escapers from doxorubicin-induced senescence/polyploidy of breast cancer cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 6084, doi: 10.3390/ijms21176084.
59. Puig, P. E., Guilly, M. N., Bouchot, A., Droin, N., Cathelin, D., Bouyer, F., Favier, L., Ghiringhelli, F., Kroemer, G., Solary, E., Martin, F., and Chauffert, B.

- (2008) Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA endoreduplication and reversible polyploidy, *Cell Biol. Int.*, **32**, 1031-1043, doi: 10.1016/j.cellbi.2008.04.021.
60. Song, Z., Pan, Y., Ling, G., Wang, S., Huang, M., Jiang, X., and Ke, Y. (2017) Escape of U251 glioma cells from temozolomide-induced senescence was modulated by CDK1/survivin signaling, *Am. J. Transl. Res.*, **9**, 2163-2180.
61. Luyties, O., and Taatjes, D. J. (2022) The Mediator kinase module: an interface between cell signaling and transcription, *Trends Biochem. Sci.*, **47**, 314-327, doi: 10.1016/j.tibs.2022.01.002.
62. Richter, W. F., Nayak, S., Iwasa, J., and Taatjes, D. J. (2022) The Mediator complex as a master regulator of transcription by RNA polymerase II, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 732-749, doi: 10.1038/s41580-022-00498-3.
63. Saleh, T., Tyutyunyk-Massey, L., Murray, G. F., Alotaibi, M. R., Kawale, A. S., Elsayed, Z., Henderson, S. C., Yakovlev, V., Elmore, L. W., Toor, A., Harada, H., Reed, J., Landry, J. W., and Gewirtz, D. A. (2019) Tumor cell escape from therapy-induced senescence, *Biochem. Pharmacol.*, **162**, 202-212, doi: 10.1016/j.bcp.2018.12.013.
64. Pluquet, O., Abbadie, C., and Coqueret, O. (2019) Connecting cancer relapse with senescence, *Cancer Lett.*, **463**, 50-58, doi: 10.1016/j.canlet.2019.08.004.
65. Elmore, L. W., Di, X., Dumur, C., Holt, S. E., and Gewirtz, D. A. (2005) Evasion of a single-step, chemotherapy-induced senescence in breast cancer cells: implications for treatment response, *Clin. Cancer Res.*, **11**, 2637-2643, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1462.
66. Jonchere, B., Vetillard, A., Toutain, B., Lam, D., Bernard, A. C., Henry, C., De Carne Trecesson, S., Gamelin, E., Juin, P., Guette, C., and Coqueret, O. (2015) Irinotecan treatment and senescence failure promote the emergence of more transformed and invasive cells that depend on anti-apoptotic Mcl-1, *Oncotarget*, **6**, 409-426, doi: 10.18632/oncotarget.2774.
67. Roberson, R. S., Kussick, S. J., Vallieres, E., Chen, S. Y., and Wu, D. Y. (2005) Escape from therapy-induced accelerated cellular senescence in p53-null lung cancer cells and in human lung cancers, *Cancer Res.*, **65**, 2795-2803, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1270.
68. Ashraf, H. M., Moser, J., and Spencer, S. L. (2019) Senescence evasion in chemotherapy: a sweet spot for p21, *Cell*, **178**, 267-269, doi: 10.1016/j.cell.2019.06.025.
69. Roninson, I. B. (2003) Tumor cell senescence in cancer treatment, *Cancer Res.*, **63**, 2705-2715.
70. Hsu, C. H., Altschuler, S. J., and Wu, L. F. (2019) Patterns of early p21 dynamics determine proliferation-senescence cell fate after chemotherapy, *Cell*, **178**, 361-373.e312, doi: 10.1016/j.cell.2019.05.041.
71. Olszewska, A., Borkowska, A., Granica, M., Karolczak, J., Zglinicki, B., Kieda, C., and Was, H. (2021) Escape from cisplatin-induced senescence of hypoxic lung cancer cells can be overcome by hydroxychloroquine, *Front. Oncol.*, **11**, 738385, doi: 10.3389/fonc.2021.738385.
72. Guillon, J., Petit, C., Moreau, M., Toutain, B., Henry, C., Roche, H., Bonichon-Lamichhane, N., Salmon, J. P., Lemonnier, J., Campone, M., Verrielle, V., Lelievre, E., Guette, C., and Coqueret, O. (2019) Regulation of senescence escape by TSP1 and CD47 following chemotherapy treatment, *Cell Death Dis.*, **10**, 199, doi: 10.1038/s41419-019-1406-7.
73. Guillon, J., Coquelet, H., Leman, G., Toutain, B., Petit, C., Henry, C., Boissard, A., Guette, C., and Coqueret, O. (2021) tRNA biogenesis and specific aminoacyl-tRNA synthetases regulate senescence stability under the control of mTOR, *PLoS Genet.*, **17**, e1009953, doi: 10.1371/journal.pgen.1009953.
74. De Carne Trecesson, S., Guillemin, Y., Belanger, A., Bernard, A. C., Preisser, L., Ravon, E., Gamelin, E., Juin, P., Barre, B., and Coqueret, O. (2011) Escape from p21-mediated oncogene-induced senescence leads to cell dedifferentiation and dependence on anti-apoptotic Bcl-xL and MCL1 proteins, *J. Biol. Chem.*, **286**, 12825-12838, doi: 10.1074/jbc.M110.186437.
75. Yew, T. L., Chiu, F. Y., Tsai, C. C., Chen, H. L., Lee, W. P., Chen, Y. J., Chang, M. C., and Hung, S. C. (2011) Knockdown of p21(Cip1/Waf1) enhances proliferation, the expression of stemness markers, and osteogenic potential in human mesenchymal stem cells, *Aging Cell*, **10**, 349-361, doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00676.x.
76. Yosef, R., Pilpel, N., Papsimadov, N., Gal, H., Ovadya, Y., Vadai, E., Miller, S., Porat, Z., Bendor, S., and Krizhanovsky, V. (2017) p21 maintains senescent cell viability under persistent DNA damage response by restraining JNK and caspase signaling, *EMBO J.*, **36**, 2280-2295, doi: 10.15252/embj.201695553.
77. Vetillard, A., Jonchere, B., Moreau, M., Toutain, B., Henry, C., Fontanel, S., Bernard, A. C., Campone, M., Guette, C., and Coqueret, O. (2015) Akt inhibition improves irinotecan treatment and prevents cell emergence by switching the senescence response to apoptosis, *Oncotarget*, **6**, 43342-43362, doi: 10.18632/oncotarget.6126.
78. Martinez, L. A., Yang, J., Vazquez, E. S., Rodriguez-Vargas Mdel, C., Olive, M., Hsieh, J. T., Logothetis, C. J., and Navone, N. M. (2002) p21 modulates threshold of apoptosis induced by DNA-damage and growth factor withdrawal in prostate cancer cells, *Carcinogenesis*, **23**, 1289-1296, doi: 10.1093/carcin/23.8.1289.
79. Zhang, Y., Gao, Y., Zhang, G., Huang, S., Dong, Z., Kong, C., Su, D., Du, J., Zhu, S., Liang, Q., Zhang, J., Lu, J., and Huang, B. (2011) DNMT3a plays a role in switches between doxorubicin-induced senescence and apoptosis of colorectal cancer cells, *Int. J. Cancer*, **128**, 551-561, doi: 10.1002/ijc.25365.

80. Sohn, D., Essmann, F., Schulze-Osthoff, K., and Janicke, R. U. (2006) p21 blocks irradiation-induced apoptosis downstream of mitochondria by inhibition of cyclin-dependent kinase-mediated caspase-9 activation, *Cancer Res.*, **66**, 11254-11262, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1569.
81. Kuang, Y., Kang, J., Li, H., Liu, B., Zhao, X., Li, L., Jin, X., and Li, Q. (2021) Multiple functions of p21 in cancer radiotherapy, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **147**, 987-1006, doi: 10.1007/s00432-021-03529-2.
82. Doktorova, H., Hrabeta, J., Khalil, M. A., and Eckschlager, T. (2015) Hypoxia-induced chemoresistance in cancer cells: the role of not only HIF-1, *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, **159**, 166-177, doi: 10.5507/bp.2015.025.
83. Jing, X., Yang, F., Shao, C., Wei, K., Xie, M., Shen, H., and Shu, Y. (2019) Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment, *Mol. Cancer*, **18**, 157, doi: 10.1186/s12943-019-1089-9.
84. White-Gilbertson, S., and Voelkel-Johnson, C. (2020) Giants and monsters: Unexpected characters in the story of cancer recurrence, *Adv. Cancer Res.*, **148**, 201-232, doi: 10.1016/bs.acr.2020.03.001.
85. Sabisz, M., and Skladanowski, A. (2009) 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*, **8**, 3208-3217, doi: 10.4161/cc.8.19.9758.
86. Sikora, E., Czarnecka-Herok, J., Bojko, A., and Sunderland, P. (2022) Therapy-induced polyploidization and senescence: Coincidence or interconnection? *Semin. Cancer Biol.*, **81**, 83-95, doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.015.
87. Lin, K. C., Torga, G., Sun, Y., Axelrod, R., Pienta, K. J., Sturm, J. C., and Austin, R. H. (2019) The role of heterogeneous environment and docetaxel gradient in the emergence of polyploid, mesenchymal and resistant prostate cancer cells, *Clin. Exp. Metastasis*, **36**, 97-108, doi: 10.1007/s10585-019-09958-1.
88. Achuthan, S., Santhoshkumar, T. R., Prabhakar, J., Nair, S. A., and Pillai, M. R. (2011) Drug-induced senescence generates chemoresistant stemlike cells with low reactive oxygen species, *J. Biol. Chem.*, **286**, 37813-37829, doi: 10.1074/jbc.M110.200675.
89. Niu, N., Zhang, J., Zhang, N., Mercado-Uribe, I., Tao, F., Han, Z., Pathak, S., Multani, A. S., Kuang, J., Yao, J., Bast, R. C., Sood, A. K., Hung, M. C., and Liu, J. (2016) Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle, *Oncogenesis*, **5**, e281, doi: 10.1038/oncsis.2016.75.
90. Niu, N., Mercado-Uribe, I., and Liu, J. (2017) Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells, *Oncogene*, **36**, 4887-4900, doi: 10.1038/onc.2017.72.
91. Salmina, K., Bojko, A., Inashkina, I., Staniak, K., Dudkowska, M., Podlesniy, P., Rumnieks, F., Vainshelbaum, N. M., Pjanova, D., Sikora, E., and Erenpreisa, J. (2020) "Mitotic slippage" and extranuclear DNA in cancer chemoresistance: A focus on telomeres, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 2779, doi: 10.3390/ijms21082779.
92. Sikora, E., Mosieniak, G., and Sliwinska, M. A. (2016) Morphological and functional characteristic of senescent cancer cells, *Curr. Drug Targets*, **17**, 377-387, doi: 10.2174/1389450116666151019094724.
93. Was, H., Czarnecka, J., Kominek, A., Barszcz, K., Bernas, T., Piwocka, K., and Kaminska, B. (2018) Some chemotherapeutics-treated colon cancer cells display a specific phenotype being a combination of stem-like and senescent cell features, *Cancer Biol. Ther.*, **19**, 63-75, doi: 10.1080/15384047.2017.1385675.
94. Diaz-Carballo, D., Saka, S., Klein, J., Rennkamp, T., Acikelli, A. H., Malak, S., Jastrow, H., Wennemuth, G., Tempfer, C., Schmitz, I., Tannapfel, A., and Strumberg, D. (2018) A distinct oncogenetic multi-nucleated cancer cell serves as a source of stemness and tumor heterogeneity, *Cancer Res.*, **78**, 2318-2331, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1861.
95. Was, H., Barszcz, K., Czarnecka, J., Kowalczyk, A., Bernas, T., Uzarowska, E., Koza, P., Klejman, A., Piwocka, K., Kaminska, B., and Sikora, E. (2017) Bafilomycin A1 triggers proliferative potential of senescent cancer cells *in vitro* and in NOD/SCID mice, *Oncotarget*, **8**, 9303-9322, doi: 10.18632/oncotarget.14066.
96. Chen, J., Wei, H., Cheng, J., Xie, B., Wang, B., Yi, J., Tian, B., Liu, Z., Wang, F., and Zhang, Z. (2018) Characteristics of doxorubicin-selected multidrug-resistant human leukemia HL-60 cells with tolerance to arsenic trioxide and contribution of leukemia stem cells, *Oncol. Lett.*, **15**, 1255-1262, doi: 10.3892/ol.2017.7353.
97. Zhou, H. M., Zhang, J. G., Zhang, X., and Li, Q. (2021) Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: mechanism, signaling, and prospective agents, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **6**, 62, doi: 10.1038/s41392-020-00430-1.
98. Yuan, R., Liu, Q., Segeren, H. A., Yuniati, L., Guardavaccaro, D., Lebbink, R. J., Westendorp, B., and de Bruin, A. (2019) Cyclin F-dependent degradation of E2F7 is critical for DNA repair and G2-phase progression, *EMBO J.*, **38**, e101430, doi: 10.15252/embj.2018101430.
99. Schulz, A., Meyer, F., Dubrovskaya, A., and Borgmann, K. (2019) Cancer stem cells and radioresistance: DNA repair and beyond, *Cancers (Basel)*, **11**, 862, doi: 10.3390/cancers11060862.
100. Gold, A., Eini, L., Nissim-Rafinia, M., Viner, R., Ezer, S., Erez, K., Aqaq, N., Hanania, R., Milyavsky, M., Meshorer, E., and Goldberg, M. (2019) Spironolactone inhibits the growth of cancer stem cells by impairing DNA damage response, *Oncogene*, **38**, 3103-3118, doi: 10.1038/s41388-018-0654-9.
101. Shen, Y. A., Wang, C. Y., Chuang, H. Y., Hwang, J. J., Chi, W. H., Shu, C. H., Ho, C. Y., Li, W. Y., and Chen, Y. J. (2016) CD44 and CD24 coordinate the reprogramming of nasopharyngeal carcinoma cells

- towards a cancer stem cell phenotype through STAT3 activation, *Oncotarget*, **7**, 58351-58366, doi: 10.18632/oncotarget.11113.
102. Ortiz-Montero, P., Liu-Bordes, W. Y., Londono-Vallejo, A., and Vernot, J. P. (2018) CD24 expression and stem-associated features define tumor cell heterogeneity and tumorigenic capacities in a model of carcinogenesis, *Cancer Manag. Res.*, **10**, 5767-5784, doi: 10.2147/CMAR.S176654.
 103. Navas, T., Kinders, R. J., Lawrence, S. M., Ferry-Galow, K. V., Borgel, S., Hollingshead, M. G., Srivastava, A. K., Alcoser, S. Y., Makhlof, H. R., Chuaqui, R., Wilsker, D. F., Konate, M. M., Miller, S. B., Voth, A. R., Chen, L., Vilimas, T., Subramanian, J., Rubinstein, L., Kummar, S., Chen, A. P., et al. (2020) Clinical evolution of epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas, *Cancer Res.*, **80**, 304-318, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3539.
 104. Pacifico, F., Mellone, S., D'Incalci, M., Stornaiuolo, M., Leonardi, A., and Crescenzi, E. (2022) Trabectedin suppresses escape from therapy-induced senescence in tumor cells by interfering with glutamine metabolism, *Biochem. Pharmacol.*, **202**, 115159, doi: 10.1016/j.bcp.2022.115159.
 105. Wang, K., Cao, F., Fang, W., Hu, Y., Chen, Y., Ding, H., and Yu, G. (2013) Activation of SNAT1/SLC38A1 in human breast cancer: correlation with p-Akt overexpression, *BMC Cancer*, **13**, 343, doi: 10.1186/1471-2407-13-343.
 106. Wang, M., Liu, Y., Fang, W., Liu, K., Jiao, X., Wang, Z., Wang, J., and Zang, Y. S. (2017) Increased SNAT1 is a marker of human osteosarcoma and potential therapeutic target, *Oncotarget*, **8**, 78930-78939, doi: 10.18632/oncotarget.20693.
 107. Bohme-Schafer, I., Lorentz, S., and Bosserhoff, A. K. (2022) Role of amino acid transporter SNAT1/SLC38A1 in human melanoma, *Cancers (Basel)*, **14**, 2151, doi: 10.3390/cancers14092151.
 108. Shishkin, S. S., Eremina, L. S., Kovalev, L. I., and Kovaleva, M. A. (2013) AGR2, ERp57/GRP58, and some other human protein disulfide isomerases, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1415-1430, doi: 10.1134/S000629791313004X.
 109. Maarouf, A., Boissard, A., Henry, C., Leman, G., Coqueret, O., Guette, C., and Lelievre, E. (2022) Anterior gradient protein 2 is a marker of tumor aggressiveness in breast cancer and favors chemotherapy-induced senescence escape, *Int. J. Oncol.*, **60**, 5, doi: 10.3892/ijo.2021.5295.
 110. Hrstka, R., Brychtova, V., Fabian, P., Vojtesek, B., and Svoboda, M. (2013) AGR2 predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients, *Dis. Markers*, **35**, 207-212, doi: 10.1155/2013/761537.
 111. Li, Z., Zhu, Q., Hu, L., Chen, H., Wu, Z., and Li, D. (2015) Anterior gradient 2 is a binding stabilizer of hypoxia inducible factor-1 α that enhances CoCl₂-induced doxorubicin resistance in breast cancer cells, *Cancer Sci.*, **106**, 1041-1049, doi: 10.1111/cas.12714.
 112. Bolesta, E., Pfannenstiel, L. W., Demelash, A., Lesniewski, M. L., Tobin, M., Schlanger, S. E., Nallar, S. C., Papadimitriou, J. C., Kalvakolanu, D. V., and Gastman, B. R. (2012) Inhibition of Mcl-1 promotes senescence in cancer cells: implications for preventing tumor growth and chemotherapy resistance, *Mol. Cell Biol.*, **32**, 1879-1892, doi: 10.1128/MCB.06214-11.
 113. Crescenzi, E., Palumbo, G., and Brady, H. J. (2003) Bcl-2 activates a programme of premature senescence in human carcinoma cells, *Biochem. J.*, **375**, 263-274, doi: 10.1042/BJ20030868.
 114. Shor, B., Wu, J., Shakey, Q., Toral-Barza, L., Shi, C., Follettie, M., and Yu, K. (2010) Requirement of the mTOR kinase for the regulation of Maf1 phosphorylation and control of RNA polymerase III-dependent transcription in cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **285**, 15380-15392, doi: 10.1074/jbc.M109.071639.
 115. Kitada, K., Pu, F., and Toi, M. (2019) Occurrence of senescence-escaping cells in doxorubicin-induced senescence is enhanced by PD0332991, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in colon cancer HCT116 cells, *Oncol. Lett.*, **17**, 1153-1159, doi: 10.3892/ol.2018.9657.
 116. Wang, Q., Wu, P. C., Roberson, R. S., Luk, B. V., Ivanova, I., Chu, E., and Wu, D. Y. (2011) Survivin and escaping in therapy-induced cellular senescence, *Int. J. Cancer*, **128**, 1546-1558, doi: 10.1002/ijc.25482.
 117. Han, T. L., Sha, H., Ji, J., Li, Y. T., Wu, D. S., Lin, H., Hu, B., and Jiang, Z. X. (2021) Depletion of Survivin suppresses docetaxel-induced apoptosis in HeLa cells by facilitating mitotic slippage, *Sci. Rep.*, **11**, 2283, doi: 10.1038/s41598-021-81563-3.
 118. Zaffaroni, N., Pennati, M., and Daidone, M. G. (2005) Survivin as a target for new anticancer interventions, *J. Cell Mol. Med.*, **9**, 360-372, doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00361.x.
 119. Le Duff, M., Gouju, J., Jonchere, B., Guillon, J., Toutain, B., Boissard, A., Henry, C., Guette, C., Lelievre, E., and Coqueret, O. (2018) Regulation of senescence escape by the cdk4-EZH2-AP2M1 pathway in response to chemotherapy, *Cell Death Dis.*, **9**, 199, doi: 10.1038/s41419-017-0209-y.
 120. Iannetti, A., Ledoux, A. C., Tudhope, S. J., Sellier, H., Zhao, B., Mowla, S., Moore, A., Hummerich, H., Gewurz, B. E., Cockell, S. J., Jat, P. S., Willmore, E., and Perkins, N. D. (2014) Regulation of p53 and Rb links the alternative NF-kappaB pathway to EZH2 expression and cell senescence, *PLoS Genet.*, **10**, e1004642, doi: 10.1371/journal.pgen.1004642.
 121. Erokhin, M., Chetverina, O., Gyorffy, B., Tatarskiy, V. V., Mogila, V., Shtil, A. A., Roninson, I. B., Moreaux, J., Georgiev, P., Cavalli, G., and Chetverina, D. (2021) Clinical correlations of polycomb repressive complex 2 in different tumor types, *Cancers (Basel)*, **13**, 3155, doi: 10.3390/cancers13133155.
 122. Chien, Y., Scuoppo, C., Wang, X., Fang, X., Balgley, B., Bolden, J. E., Premisrut, P., Luo, W., Chicas, A., Lee, C. S., Kogan, S. C., and Lowe, S. W. (2011)

- Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF- κ B promotes senescence and enhances chemosensitivity, *Genes Dev.*, **25**, 2125-2136, doi: 10.1101/gad.17276711.
123. Salunkhe, S., Mishra, S. V., Nair, J., Shah, S., Gardi, N., Thorat, R., Sarkar, D., Rajendra, J., Kaur, E., and Dutt, S. (2021) Nuclear localization of p65 reverses therapy-induced senescence, *J. Cell Sci.*, **134**, jcs253203, doi: 10.1242/jcs.253203.
 124. Wang, C., Long, Q., Fu, Q., Xu, Q., Fu, D., Li, Y., Gao, L., Guo, J., Zhang, X., Lam, E. W., Campisi, J., and Sun, Y. (2022) Targeting epiregulin in the treatment-damaged tumor microenvironment restrains therapeutic resistance, *Oncogene*, **41**, 4941-4959, doi: 10.1038/s41388-022-02476-7.
 125. Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A., and Adams, J. M. (2014) Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 49-63, doi: 10.1038/nrm3722.
 126. Tse, C., Shoemaker, A. R., Adickes, J., Anderson, M. G., Chen, J., Jin, S., Johnson, E. F., Marsh, K. C., Mitten, M. J., Nimmer, P., Roberts, L., Tahir, S. K., Xiao, Y., Yang, X., Zhang, H., Fesik, S., Rosenberg, S. H., and Elmore, S. W. (2008) ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor, *Cancer Res.*, **68**, 3421-3428, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5836.
 127. Laberge, R. M., Sun, Y., Orjalo, A. V., Patil, C. K., Freund, A., Zhou, L., Curran, S. C., Davalos, A. R., Wilson-Edell, K. A., Liu, S., Limbad, C., Demaria, M., Li, P., Hubbard, G. B., Ikeno, Y., Javors, M., Desprez, P. Y., Benz, C. C., Kapahi, P., Nelson, P. S., et al. (2015) MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation, *Nat. Cell Biol.*, **17**, 1049-1061, doi: 10.1038/ncb3195.
 128. Ovadya, Y., and Krizhanovsky, V. (2018) Strategies targeting cellular senescence, *J. Clin. Invest.*, **128**, 1247-1254, doi: 10.1172/JCI95149.
 129. Wyld, L., Bellantuono, I., Tchkonja, T., Morgan, J., Turner, O., Foss, F., George, J., Danson, S., and Kirkland, J. L. (2020) Senescence and cancer: a review of clinical implications of senescence and senotherapies, *Cancers (Basel)*, **12**, 2134, doi: 10.3390/cancers12082134.
 130. Zhu, Y., Tchkonja, T., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Dai, H. M., Ling, Y. Y., Stout, M. B., Pirtskhalava, T., Giorgadze, N., Johnson, K. O., Giles, C. B., Wren, J. D., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., and Kirkland, J. L. (2016) Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors, *Aging Cell*, **15**, 428-435, doi: 10.1111/acer.12445.
 131. Grezella, C., Fernandez-Rebollo, E., Franzen, J., Ventura Ferreira, M. S., Beier, F., and Wagner, W. (2018) Effects of senolytic drugs on human mesenchymal stromal cells, *Stem Cell Res. Ther.*, **9**, 108, doi: 10.1186/s13287-018-0857-6.
 132. Zhu, Y., Tchkonja, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., Palmer, A. K., Ikeno, Y., Hubbard, G. B., Lenburg, M., O'Hara, S. P., LaRusso, N. F., Miller, J. D., Roos, C. M., Verzosa, G. C., LeBrasseur, N. K., Wren, J. D., Farr, J. N., Khosla, S., Stout, M. B., et al. (2015) The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs, *Aging Cell*, **14**, 644-658, doi: 10.1111/acer.12344.
 133. Sharma, A. K., Roberts, R. L., Benson, R. D., Jr., Pierce, J. L., Yu, K., Hamrick, M. W., and McGee-Lawrence, M. E. (2020) The senolytic drug navitoclax (ABT-263) causes trabecular bone loss and impaired osteoprogenitor function in aged mice, *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 354, doi: 10.3389/fcell.2020.00354.
 134. Zhu, Y., Doornebal, E. J., Pirtskhalava, T., Giorgadze, N., Wentworth, M., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., Tchkonja, T., and Kirkland, J. L. (2017) New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463, *Aging (Albany NY)*, **9**, 955-963, doi: 10.18632/aging.101202.
 135. Yousefzadeh, M. J., Zhu, Y., McGowan, S. J., Angelini, L., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Xu, M., Ling, Y. Y., Melos, K. I., Pirtskhalava, T., Inman, C. L., McGuckian, C., Wade, E. A., Kato, J. I., Grassi, D., Wentworth, M., Burd, C. E., Arriaga, E. A., Ladiges, W. L., Tchkonja, T., Kirkland, J. L., et al. (2018) Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan, *EBioMedicine*, **36**, 18-28, doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.015.
 136. Li, J., Gong, X., Jiang, R., Lin, D., Zhou, T., Zhang, A., Li, H., Zhang, X., Wan, J., Kuang, G., and Li, H. (2018) Fisetin inhibited growth and metastasis of triple-negative breast cancer by reversing epithelial-to-mesenchymal transition via PTEN/Akt/GSK3beta signal pathway, *Front. Pharmacol.*, **9**, 772, doi: 10.3389/fphar.2018.00772.
 137. Youns, M., and Abdel Halim Hegazy, W. (2017) The natural flavonoid fisetin inhibits cellular proliferation of hepatic, colorectal, and pancreatic cancer cells through modulation of multiple signaling pathways, *PLoS One*, **12**, e0169335, doi: 10.1371/journal.pone.0169335.
 138. Khan, N., Jajeh, F., Eberhardt, E. L., Miller, D. D., Albrecht, D. M., Van Doorn, R., Hruby, M. D., Maresh, M. E., Clipson, L., Mukhtar, H., and Halberg, R. B. (2019) Fisetin and 5-fluorouracil: Effective combination for PIK3CA-mutant colorectal cancer, *Int. J. Cancer*, **145**, 3022-3032, doi: 10.1002/ijc.32367.
 139. Zhuo, W., Zhang, L., Zhu, Y., Zhu, B., and Chen, Z. (2015) Fisetin, a dietary bioflavonoid, reverses acquired Cisplatin-resistance of lung adenocarcinoma cells through MAPK/Survivin/Caspase pathway, *Am. J. Transl. Res.*, **7**, 2045-2052.
 140. Porter, D. C., Farmaki, E., Altiglia, S., Schools, G. P., West, D. K., Chen, M., Chang, B. D., Puzyrev, A. T., Lim, C. U., Rokow-Kittell, R., Friedhoff, L. T., Pappavassiliou, A. G., Kalurupalle, S., Hurteau, G., Shi, J.,

- Baran, P. S., Gyorffy, B., Wentland, M. P., Broude, E. V., Kiaris, H., et al. (2012) Cyclin-dependent kinase 8 mediates chemotherapy-induced tumor-promoting paracrine activities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 13799–13804, doi: 10.1073/pnas.1206906109.
141. Sharko, A. C., Lim, C. U., McDermott, M. S. J., Hennes, C., Philavong, K. P., Aiken, T., Tatarskiy, V. V., Roninson, I. B., and Broude, E. V. (2021) The inhibition of CDK8/19 mediator kinases prevents the development of resistance to EGFR-targeting drugs, *Cells*, **10**, 144, doi: 10.3390/cells10010144.
142. Sanchez-Diaz, L., Espinosa-Sanchez, A., Blanco, J. R., and Carnero, A. (2022) Senotherapeutics in cancer and HIV, *Cells*, **11**, 1222, doi: 10.3390/cells11071222.
143. Serra, F., Lapidari, P., Qua Quarini, E., Tagliaferri, B., Sottotetti, F., and Palumbo, R. (2019) Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data, *Drugs Context*, **8**, 212579, doi: 10.7573/dic.212579.
144. Galardi, F., De Luca, F., Biagioni, C., Migliaccio, I., Curigliano, G., Minisini, A. M., Bonechi, M., Moretti, E., Risi, E., McCartney, A., Benelli, M., Romagnoli, D., Cappadona, S., Gabellini, S., Guarducci, C., Conti, V., Biganzoli, L., Di Leo, A., and Malorni, L. (2021) Circulating tumor cells and palbociclib treatment in patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from a translational sub-study of the TREnd trial, *Breast Cancer Res.*, **23**, 38, doi: 10.1186/s13058-021-01415-w.
145. Jost, T., Heinzerling, L., Fietkau, R., Hecht, M., and Distel, L. V. (2021) Palbociclib induces senescence in melanoma and breast cancer cells and leads to additive growth arrest in combination with irradiation, *Front. Oncol.*, **11**, 740002, doi: 10.3389/fonc.2021.740002.
146. Bi, H., Shang, J., Zou, X., Xu, J., and Han, Y. (2021) Palbociclib induces cell senescence and apoptosis of gastric cancer cells by inhibiting the Notch pathway, *Oncol. Lett.*, **22**, 603, doi: 10.3892/ol.2021.12864.
147. Rubinsztein, D. C., Codogno, P., and Levine, B. (2012) Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11**, 709–730, doi: 10.1038/nrd3802.
148. Lee, H. O., Mustafa, A., Hudes, G. R., and Kruger, W. D. (2015) Hydroxychloroquine destabilizes phospho-S6 in human renal carcinoma cells, *PLoS One*, **10**, e0131464, doi: 10.1371/journal.pone.0131464.
149. Harnicek, D., Kampmann, E., Lauber, K., Hannel, R., Cardoso Martins, A. S., Guo, Y., Belka, C., Mortl, S., Gallmeier, E., Kanaar, R., Mansmann, U., Hucl, T., Lindner, L. H., Hiddemann, W., and Issels, R. D. (2016) Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair, *Int. J. Cancer*, **139**, 467–479, doi: 10.1002/ijc.30070.
150. Camorani, S., Cerchia, L., Fedele, M., Erba, E., D'Incalci, M., and Crescenzi, E. (2018) Trabectedin modulates the senescence-associated secretory phenotype and promotes cell death in senescent tumor cells by targeting NF-kappaB, *Oncotarget*, **9**, 19929–19944, doi: 10.18632/oncotarget.24961.

THERAPY INDUCED TUMOR CELL SENESCENCE: MECHANISMS AND WAYS TO OVERCOME

Review

M. A. Zamkova^{1,2*}, N. A. Persiyantseva^{1,2}, V. V. Tatarskiy¹, and A. A. Shtil^{2,3}

¹ Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russia; E-mail: zamkovam@gmail.com

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478 Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPhI, 115409 Moscow, Russia

The plasticity of tumor cells due to the multiplicity of molecular regulation allows to evade the cytotoxic effects of chemo- and/or radiation therapy. Metabolic adaptation of survived cells is based on transcriptional reprogramming. Because of the similarities with the natural cell aging, specific features of survived tumor cells comprise the phenotype of therapy induced senescence. Most importantly, the senescent cells differ from the parental since they become less responsive to drugs and form the aggressive progeny. The importance of the problem is explained by general biological significance of transcriptional reprogramming as a mechanism of adaptation to stress, and by the emerging perspective of its pharmacological targeting. We analyze the mechanisms of regulation of therapy induced tumor cell senescence, as well as the new drug combinations to prevent this clinically unfavorable phenomenon.

Keywords: transformed cells, cytotoxicity, intracellular signals, therapy induced cell senescence, gene transcription, antitumor treatment