

抗衰老药物在非小细胞肺癌的研究现状

王美霞

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

肺癌一直是我国死亡率最高的肿瘤, 给患者和家庭带来了巨大的痛苦和负担。长期以来, 我们认为衰老具有保护个体免受肿瘤侵袭的作用, 但最近几年我们发现, 衰老的癌细胞也可以促进肿瘤的恶性进展, 而消除癌细胞和可以有效地控制癌症的发生发展。针对衰老癌细胞的治疗称之为senotherapeutic, 包括senolytic和senomorphic。其中senolytic主要争对衰老癌细胞的杀死和清除。而senomorphic则是消除衰老细胞SASP的产生和分泌。有大量研究表明消除治疗中产生的衰老肿瘤细胞, 能促进患者的生存, 在此我们主要讨论总结了肺癌癌细胞在治疗中产生的衰老以及肺癌衰老细胞senolytic治疗的进展。

关键词

衰老, 肺癌, 治疗

Research Status of Anti-Aging Drugs in Non-Small Cell Lung Cancer

Meixia Wang

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Lung cancer has always been the tumor with the highest mortality rate in our country, bringing immense pain and burden to patients and their families. Long-term beliefs suggest that aging plays a protective role in preventing individuals from being invaded by tumors. However, in recent years, we have discovered that aging cancer cells can also promote the malignant progression of tumors. Eliminating cancer cells and effectively controlling the occurrence and development of

cancer are crucial. Treatment targeting aging cancer cells is called senotherapeutic therapy, which includes senolytic and senomorphic approaches. Senolytic primarily focuses on killing and clearing aging cancer cells, while senomorphic aims to eliminate the production and secretion of senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aging cells. Numerous studies have shown that eliminating senescent tumor cells generated during treatment can promote patients' survival. In this article, we mainly discuss and summarize the aging of lung cancer cells during treatment and the progress of senolytic therapy for lung cancer senescent cells.

Keywords

Aging, Lung Cancer, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)公布的数据显示,2020年全世界癌症死亡人数达996万余例,其中我国肺癌180余万,占比超过18%,位于癌症死亡因素之首。在我国,肺癌也是发病率和死亡率位居第一的癌症。2020年,中国新患肺癌占总癌种比17.6%,死亡占比为23.8%。肺癌肿瘤细胞在受到外界不同的压力如放疗、化疗、靶向的诱导会导致肿瘤衰老表型的增加,而这些衰老的肿瘤细胞会形成独特的微环境以影响治疗在肺癌中的疗效。而且有研究表明,衰老的肿瘤细胞不是永久的生长停滞状态,肿瘤细胞亚群能够恢复增殖能力。而且在最近的研究中发现,清除衰老细胞可以延缓肿瘤的进展,提高患者的生存期。因此,理解和利用衰老(通过衰老疗法)似乎对发现新的预防和治疗策略非常重要。在这篇文章中我们讨论总结了肺癌细胞在治疗中产生的衰老以及肺癌衰老细胞 senolytic 治疗的进展。

2. 治疗肺癌诱导的癌细胞衰老

2.1. 化学治疗

2.1.1. 阿霉素

阿霉素(Alimta)是一种被广泛应用于非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗中的化疗药物。最近的研究表明,阿霉素可以通过诱导肺癌细胞的早期衰老来抑制肿瘤的生长。研究人员发现,经过阿霉素处理 NCI-H460 细胞可以上调 4.3 倍的 BMP4 表达水平。过表达的 BMP4,使细胞增殖能力下降,且衰老标志物 SA- β -gal 阳性细胞率上升。抑癌基因 p16 和 p21 的表达也上调了。之后通过 ChIP 实验, Smad 信号通路的抑制剂 Smad6 可以降低 BMP4 诱导下调 p16 和 p21 基因启动子区域与 Smad 的结合程度。这表明 BMP4 是通过激活 Smad 通路来影响这两个基因的表达的。综上所述,我们的研究表明 BMP4-Smad 信号通路在阿霉素诱导 NSCLC 细胞早期衰老过程中起重要作用,为阿霉素的抗肿瘤机制提供了新的见解[1]。

2.1.2. 博来霉素

博来霉素是一种磺胺类抗生素,在临床上主要用于肿瘤的姑息治疗。博来霉素被证明导致 G2 期和有丝分裂中的细胞周期停滞,导致 DNA 中的单链断裂[2]。有研究使用博来霉素处理 A549 细胞和原代大鼠 II 型细胞可诱导细胞衰老[3][4]。

2.2. 靶向治疗

2.2.1. CDK4/6 抑制剂

CDK4/6 抑制剂帕博西尼是一种选择性药物,其作用是抑制癌细胞的增殖并诱导细胞周期阻滞,可以诱导肺癌细胞衰老[5]。研究表明缺乏 CDK4 会阻止侵袭性肺腺癌的发展[6]。

2.2.2. 表观遗传调节器

5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨, 5-Aza-2'-deoxycytidine, Decitabine)是一种脱氧胞苷类似物和 DNA 甲基转移酶抑制剂[7]。它通过甲基化后直接不可逆地替代 DNA 中的胞嘧啶,从而将 DNA 甲基转移酶共价捕获到 DNA 中。这种作用导致细胞 G2/M 期停滞,并诱导细胞凋亡,发挥其抗癌活性。作为一种表观遗传调节器, Decitabine 能够诱导肺癌细胞衰老[8]。

2.2.3. SIRT 抑制剂

Sirtinol 作为 SIRT 家族蛋白的抑制剂,是一种可以抑制 NAD 依赖性组蛋白脱乙酰酶活性的化合物[9]。Sirtinol 的抑制作用主要是通过抑制组蛋白脱乙酰酶的活性来实现的,从而导致组蛋白乙酰化水平的升高。研究发现,在人类乳腺癌 MCF-7 细胞和 H1299 细胞中处理 Sirtinol 后,细胞活性下降, Ras 的活性减少。同时, Sirtinol 还可以增加衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性和上调纤溶酶原激活物抑制因子 1 (PAI-1) 的表达。这表明, Sirtinol 可能正是通过抑制组蛋白脱乙酰酶活性,从而影响 Ras-MAPK 信号通路,而参与诱导细胞衰老的过程[10]。

2.2.4. AUR 抑制剂

Aurora 激酶抑制剂是一类参与细胞分裂和细胞周期调控的丝氨酸/苏氨酸激酶家族[11],有研究发现,其治疗 A549 KRAS 突变的肺癌细胞会诱导显著的衰老反应,并且在进一步的研究中 ABT263 对靶向 Aurora 激酶抑制剂诱导的衰老细胞具有敏感性。代表性的 Aurora 激酶抑制剂包括 Aliertib、Tozasertib 和 Barasertib [12]。

2.2.5. PLK 抑制剂

PLK 抑制剂 BI-2536 不仅可以抑制 PLK1 和 Bromodomain 4 (BRD4) 的活性,还能抑制干扰素 β 基因和 c-Myc 的表达,从而诱导细胞凋亡并减弱自噬作用,从而诱导肺癌细胞衰老[13]。Volasertib 是一种高效的 PLK1 抑制剂,也能抑制 PLK2 和 PLK3,在多种癌症模型中显示出显著的抗肿瘤活性。此外,研究还显示含有野生型 p53 的肺癌细胞系对 volasertib 更为敏感,这可能因为 p53 失活会促进细胞凋亡,而 p53 野生型细胞则更易选择衰老途径。这表明 p53 可能是 PLK1 抑制诱导肺癌细胞衰老的一个重要影响因子[14]。

2.2.6. SKP2 抑制剂

研究发现, SKP2 抑制剂在降低肿瘤耐药性显示出潜在作用。作为 E3 泛素连接酶的 SKP2 可以促进 p27Kip1 的降解,进而促进细胞周期的进行。研究还发现, SKP2 的抑制可以诱导肺癌细胞进入衰老状态而非凋亡,这为癌症治疗提供了新的思路。具体来说,在 A549/DDP 细胞系中, FAM60A 的过表达可以上调 SKP2 表达,增加细胞对化疗药物的耐药性[15]。因此, SKP2 抑制剂可以增强肺癌细胞对化疗药物的敏感性,并通过诱导细胞衰老来抑制其获得的耐药性。目前,新型苦参碱衍生物 YF-18、丹参、桦木酸(BA)、Agrimol B、乌藤提取物(WU)、穿心莲内酯(AD)等多种物质被发现都能抑制 SKP2 活性,从而在肺癌治疗中发挥作用[15]-[20]。

2.2.7. MEK 抑制剂

MEK 作为 MAPK 信号通路中的关键激酶,它可以磷酸化并激活下游的 ERK 蛋白,从而影响细胞的增

殖和生存[21]。选择性 MEK 抑制剂如曲美替尼(Trametinib)能抑制 MEK1/2 的激酶活性, 阻断 MAPK/ERK 通路的激活, 这可以激活自噬程序并诱导肿瘤细胞进入衰老状态[22]。研究发现, MAPK 信号通路与 CDK4/6 通路联合抑制可有效抑制 Kras 突变型非小细胞肺癌细胞的增殖, 同时可以激活 NK 细胞导致肿瘤细胞死亡。此外, 在 p53 缺失的模型系统中, MAPK 和 CDK4/6 抑制联合可以促进由 Rb 介导的细胞衰老和增加 SASP 的激活。而且在 BRAF 突变型肿瘤中, MAPK 负反馈机制缺失, 使得 MEK 抑制剂在这些肿瘤细胞中更加有效[23]。

2.3. 放射治疗

放射治疗在控制局部肿瘤方面确实很有效, 但是也会引起一定的副作用, 如氧化应激、炎症反应、免疫调节机能紊乱以及促进细胞外基质和间质组织早期衰老。研究还发现放射可诱导肺腺癌细胞的早期衰老和自噬, 而自噬通过 STAT3-Beclin-1 信号通路调节放射诱导的肺腺癌细胞衰老, 形成正向反馈, 增加抗癌活性。而且, 放射诱导的细胞衰老途径, 不依赖 P53/P21 这两种蛋白, 这与程序性衰老不同。

3. 清除肺癌衰老癌细胞药物的最新进展

3.1. BH3 模拟物

用 ABT737 清除表达 CSDR1 和/或 P16 的衰老巨噬细胞可以降低 p16-FDR 小鼠 KRAS 驱动肺癌模型中肿瘤细胞的增殖和向腺癌的恶性进展。在此模型中, 衰老巨噬细胞和内皮细胞是主要的衰老细胞类型, 人体肺癌早期病变中也存在这种表型类似的衰老巨噬细胞[24]。Tareq Saleh 等人的研究证明了 ABT-263 通过抑制 BCL-XL 与 BAX 的相互作用, 诱导凋亡, 在小鼠 Lewis 衰老的肺癌(LLC)细胞中发挥其清除衰老细胞活性。并且提出了逃避 ABT-263 诱导的细胞死亡的细胞可能不会衰老的猜想[25]。另一项研究发现, BH3 模拟物 ABT-263 可以增强紫杉醇对 Bcl-xl 高表达癌细胞的杀伤效果。研究人员将 ABT-263 与紫杉醇联合用药, 结果发现联合治疗明显提高了细胞死亡率。其原因是 ABT-263 可以清除 Bcl-xl 的抗凋亡功能, 从而在紫杉醇诱导的有丝分裂停滞期间促进癌细胞凋亡。这表明 BH3 模拟物可以利用癌细胞的弱点来增强化疗药物的效果, 实现更好的治疗效果。而 40%的非鳞状 NSCLC 患者组织中 Bcl-xl 的表达水平相对较高, 这决定了很大一部分肺癌患者可从紫杉醇与 Bcl-xl 抑制剂联合使用中获益[26]。ABT-236 能够在放射治疗中发挥协同效应, 增加清除衰老细胞的敏感性, 从而有助于降低放射剂量, 减轻正常组织的损伤。联合使用清除衰老细胞的 BH3 模拟物 ABT-737 和双 TOR 抑制剂 INK-128/雷帕霉素, 可以显著减轻放射诱导的组织衰老, 有效控制肿瘤生长, 改善预后。这是因为它们能消除放射诱导的 12-脂氧合酶(12-LOX, 具有促肿瘤作用)的表达[20]。

3.2. 自噬调节剂

3.2.1. mTOR 抑制剂(如雷帕霉素、依维莫司)

靶向 mTOR 用于抗衰老和抗癌治疗, mTOR 抑制剂雷帕霉素、依维莫司被证明可以延缓衰老, 进一步延缓癌症, 甚至预防癌症。mTOR 激活剂 MHY1485 通过抑制自噬体和溶酶体之间的融合来抑制自噬 (autophagy)。可促进细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞生长。MHY1485 联合放射治疗可促进细胞衰老[27]。

3.2.2. AMPK 激活剂(如二甲双胍)

众多研究显示二甲双胍可通过调节 LKB1、p53、IGF-1R、Gpx4、SLC7A11、Nrf2、HO-1 等蛋白和 miR-148/-152 家族, 抑制 NSCLC 的发展。但单独使用高剂量二甲双胍容易产生毒副作用。一项 II 期随机对照临床试验发现, 二甲双胍与 EGFR-TKI 联合能显著延长 EGFR 突变晚期肺腺癌患者的无进展生存期[28]。二甲双胍通过激活 AMPK 抑制自噬, 增强 EGFR 抑制剂奥希替尼对 NSCLC 的敏感性[29]。另有

研究发现二甲双胍联合 ALK 抑制剂艾乐替尼,可以抑制 HGF/MET 信号活化导致的艾乐替尼耐药性,提高其疗效[30]。但一线 EGFR-TKI 治疗同时添加二甲双胍,可能会增加不良反应和毒性[31]。二甲双胍还在许多联合方案中显示出良好的效果,如与免疫治疗联合可延长 NSCLC 患者生存期[32];与叶酸拮抗剂培美曲塞(Pemetrexed)联合对 NSCLC 具有抗增殖和抗血管生成的作用[33];与 HSP90 抑制剂联合通过抑制 EGFR/PI3K/AKT 途径和自噬上调细胞凋亡。二甲双胍还能增强顺铂和放疗联合治疗 NSCLC 的效果[34]。最新研究显示 MET 和水飞蓟宾的联合也能显著增加 A549 细胞的敏感性[35]。

3.3. 心苷类

强心苷是一类可加强心肌收缩的药物,常用于治疗心力衰竭和部分心律失常。常用的药物包括地高辛、去乙酰毛花苷、毒毛花苷 K 等。Francisco 等人证明了强心苷类药物如哇巴因通过抑制 Na^+/K^+ ATP 酶,影响细胞内钠和钾浓度,从而引起细胞膜电位下降和细胞酸化,进而通过细胞凋亡杀死衰老细胞[36]。Ana 等进一步研究发现,哇巴因对多种衰老细胞如肿瘤衰老细胞和癌前细胞均具有广泛的抗衰老作用。它还可以抑制 RAS 增强的 IMR90 细胞生长,表明其抗衰老作用不仅与细胞衰老相关,还与 RAS 信号通路有协同杀伤作用[37]。Pavel 等进一步证实,哇巴因能明显抑制 A549 细胞衰老,但对 H_2O_2 诱导的人骨髓间充质干细胞和子宫内膜干细胞的早期衰老细胞却无显著影响。这说明不同来源和类型的衰老细胞对抗衰老药物的敏感性不同,这也可能是衰老细胞是否能响应抗衰老药物的关键所在[38]。

3.4. 蟾毒类

蟾毒灵是一种心脏糖苷化合物。在 I 期临床试验中,未观察到剂量限制毒性(DLT),且表明其能有效控制 Lewis 肺肿瘤小鼠模型中的肿瘤体积增长,延长患者生存时间[39]。后续研究发现,蟾毒灵与阿霉素联合使用可以显著抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞的生长[40]。与吉非替尼联合也能显著抑制 H1955 细胞的生长和诱导细胞凋亡[41]。此外,对于吉非替尼耐药的人非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞系,蟾毒灵单独使用能抑制其侵袭和转移能力[42]。与奥西替尼联合应用能逆转非小细胞肺癌中 MCL-1 上调导致的奥西替尼获得性耐药性[43]。与索拉菲尼联合应用对人非小细胞肺癌 NCI-H292 细胞系的毒性大于单独应用[44]。此外,研究发现蟾毒灵的一种衍生物 BF211 对 A549 细胞系的抗癌活性更强,且毒性更低。转铁蛋白和叶酸共修饰的 bufalin 脂质体对 A549 细胞具有选择性抑制作用,可实现靶向递送[45][46]。在小鼠异种移植模型中,华蟾毒灵通过非凋亡性细胞死亡途径抑制了人肺癌 A549 细胞的生长。与吉非替尼联合应用对 A549 细胞具有显著的协同抑制作用,并促进其凋亡[47]。

3.5. 黄酮类

天然黄酮类物质具有抗癌潜力,例如 Dasatinib (达沙替尼)和槲皮素都是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可以通过抑制 PI3K 等上游途径来阻断 BCL-XL 的表达,从而影响细胞的生长、迁移和侵袭等多个方面,发挥抗肿瘤的作用。与槲皮素相比,漆黄素的抗衰老活性更强。研究表明,漆黄素单独或与其他药物联合使用可抑制多种癌症类型。

体外细胞实验结果表明,槲皮素可以抑制人肺腺癌 A549 细胞的转移能力,其中 ERK1/2 信号通路在此过程中起关键作用[48]。后续研究发现,槲皮素可以削弱非小细胞肺癌细胞 A549 和 H1299 的上皮间充质转化,抑制 β -catenin、NF- κ B、EGFR 和 STAT-3 等多种信号蛋白的表达,并减弱 H1299 细胞在软琼脂脂上的集落形成能力,从而抑制非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭。此外,槲皮素还可以增强 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂埃罗替尼的细胞毒性[49]。Parimala 等人将埃罗替尼和槲皮素共形成固体脂质纳米颗粒,靶向核 EGFR 和 PI3K/AKT 途径,结果明显下调了 nEGFR 的表达[50],最近的动物实验显示,漆黄素的一种

新型 4'-溴衍生物可以通过诱导细胞周期阻滞和凋亡，抑制 EGFR/ERK1/2/STAT3 途径抗非小细胞肺癌，且对小鼠无毒性[51]。

3.6. HDAC

组蛋白脱乙酰酶抑制剂在非小细胞肺癌衰老治疗中的应用显示出不同程度的效果。上面提到 Sirtinol 作为一种 NAD 依赖性组蛋白脱乙酰酶抑制剂，研究发现它可以通过 Ras-MAPK 信号通路的受损来诱导肺癌细胞的衰老。然而，另一组蛋白脱乙酰酶抑制剂帕比司他(LBH589)在 NSCLC 中的研究结果表现出不同的趋势。具体来说，帕比司他作为 NSCLC 预处理的 II 期临床研究显示出良好的安全性和有效性，且被评估为一种潜在的化疗后去除衰老细胞的药物[52]。但将其与卡铂和依托泊苷组合应用于 NSCLC 的 I 期临床试验显示不耐受反应较大，不建议此三药联合。相比之下，帕比司他与放疗或放化疗的联合应用以及用于 III 期 NSCLC 则表现出更好的安全性和有效性[53]。另一项 I 期临床研究评估了帕比司他与放疗或放化疗联合治疗无法手术的 III 期 NSCLC 患者，结果显示该联合治疗安全且有效[54]。此外，帕比司他也可通过增加顺铂和卡铂的细胞毒性来增强化疗效果[55] [56]，且在克服 ALK 抑制剂耐药方面也取得了初步成效。帕比司他还可能作为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的潜在增敏剂，具有反耐药作用[57]。另一种 HDAC 抑制剂贝利诺司他通过调节肿瘤细胞线粒体代谢，可有效杀死 KRAS 突变的肿瘤细胞[58]。此外 Vorinostat 是 HDAC (1、2、3、6、7、11)的抑制剂，可诱导细胞凋亡，还可以有效的抑制 HPV-18DNA 的扩增。而且 Wataru Nakajima 等人的研究发现 vorinostat 联合 ABT-263 克服小细胞肺癌耐药，可有效诱导多种 SCLC 细胞系的死亡，Noxa 和/或 BIM 在这个过程中发挥作用[59]。总体来说，不同的 HDAC 抑制剂在机制和细胞类型上的差异可能导致它们在 NSCLC 细胞衰老上的不同结果，但其确切机制差异还需进一步研究。

4. 其他抗肺癌的衰老相关治疗方式

除此之外，还有一些其他针对衰老细胞或其分泌物 SASP 的抗肿瘤治疗方式，例如：在研究比较充分的 BH3 模拟物中，有研究利用衰老细胞中高水平的 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)，将其与 ABT-263 结合产生了一种强效的抗衰老前体药物(Nav-Gal)，在非小细胞肺癌的异种移植模型和原位模型中表现出良好的抗肿瘤活性。其原理是，在衰老肿瘤细胞中优先被 sa- β -gal 激活，诱导衰老细胞凋亡而不影响非衰老细胞的活力，而且不影响血小板的功能。进一步研究显示对顺铂诱导的衰老细胞具有更高的抗肿瘤效果[60]。还有是一种利用细胞内泛素-蛋白酶体(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)选择性降解靶蛋白的新技术 PROTAC (proteolysis-targeting chimeras)。DT2216 是基于 PROTAC 技术的 BCL-XL 的强效选择性降解剂。AZD-8055 是 mTOR 抑制剂，通过 mTOR 信号通路可以调节 MCL1 的合成、降解、磷酸化来调控细胞的存活和凋亡。AZD8055 可诱导半胱天冬酶依赖的凋亡和自噬。在 Sajid Khan 等人的研究中显示：DT2216 + AZD8055 组合分别增加 BCL-XL 和 MCL-1 的降解，选择性的清除 BCL-XL/MCL-1 共依赖性 SCLC 细胞。在其实验中多种模型中肿瘤生长被抑制，比如 SCLC 异种移植和 PDX 模型、Rb1/p53/p130 GEM 模型[61]。

直接清除衰老的肿瘤细胞在理论上可以直接消除其对肿瘤发生和发展的影响。但是，现有技术对肿瘤细胞的靶向能力还不够强，可能会影响正常细胞并产生未知的副作用。因此，一些研究提出了针对衰老细胞相关分泌表型 SASP 的治疗策略。SASP 是衰老细胞分泌的一系列生长因子、炎症因子和化学信号分子，是衰老细胞的一个关键特征。而且有研究发现改变 SASP 表型而不杀死衰老细胞的 senomorphic 药物可以减弱衰老细胞的不利影响而且保留对衰老细胞的免疫监视[62]。SASP 受 MAPK/ERK、PI3K/AKT、mTOR 和 JAK/STAT 通路的调控[63]。有研究发现，放射诱导的细胞衰老还可能通过衰老相关分泌型表

型(SASP)影响周围正常组织,从而间接促进肿瘤生长[19]。基于潜在治疗策略是靶向这些转录因子和SASP相关通路。SASP基因在不同癌症类型中的表达水平差异导致SASP组成不同[25]。鉴于目前对SASP作用机制的不明确性和其本身的复杂性,需要更深入研究以寻找更好的治疗策略。

5. 总结

在非小细胞肺癌的治疗中各种治疗方式的联合使用,使得患者的生存得到了极大的获益,本文对各种清除衰老细胞药物在模型中的研究情况的介绍,可以看出清除肿瘤衰老细胞在不同程度上可以抑制肿瘤的发生和发展。抗衰老药物通过与放疗、化疗、靶向的联合运用可以增强抗肿瘤的效果,比如在放射或化疗的治疗过程中可诱导肿瘤细胞衰老,清除衰老细胞药物可其诱导的衰老细胞清除从而增强其疗效。比如文章中提到的,蟾毒类药物与化疗药物的联合应用可显著增强抑制肿瘤细胞生长的效果;二甲双胍等药物与靶向治疗药物的联合应用能提高后者的敏感性和延长生存期;清除衰老细胞药物与放疗联合应用可增强放疗效果。

清除肿瘤相关衰老细胞可以提高靶向药物和化疗药物的敏感性,甚至扭转肿瘤细胞的耐药性,延长患者的生存期。比如文章中提到的,SKP2抑制剂可以有效增强非小细胞肺癌细胞对化疗药物的敏感性,抑制其获得的耐药性。蟾毒灵能抑制对吉非替尼耐药的人非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞系的侵袭和转移能力。二甲双胍联合 ALK 抑制剂艾乐替尼,可以抑制 HGF/MET 信号活化导致的艾乐替尼耐药性,提高其疗效。帕比司他可能作为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的潜在增敏剂,具有增强 EGFR-TKI 敏感性和延缓耐药的潜在作用。

然而清除衰老肿瘤细胞的药物目前处于体外研究阶段,缺乏临床研究对比其在人类身上的疗效,且抗衰老药物在不同类型的肿瘤细胞中的疗效都不尽相同,因此临床转化还需更多研究证实。

总体来说清除衰老细胞药物的前景广阔,在精准治疗的年代下肿瘤清除衰老细胞的技术手段也得到了飞速的发展,在不断深入探讨其机制下,优化药物选择与联合方式,开展更多临床研究,以提高其在 NSCLC 治疗中的应用价值。

参考文献

- [1] Su, D., Zhu, S., Han, X., Feng, Y., Huang, H., Ren, G., Pan, L., Zhang, Y., Lu, J. and Huang, B. (2009) BMP4-Smad Signaling Pathway Mediates Adriamycin-Induced Premature Senescence in Lung Cancer Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, **284**, 12153-12164. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807930200>
- [2] Chen, J.Y. and Stubbe, J. (2005) Bleomycins: Towards Better Therapeutics. *Nature Reviews. Cancer*, **5**, 102-112. <https://doi.org/10.1038/nrc1547>
- [3] Qiu, T., Tian, Y., Gao, Y., Ma, M., Li, H., Liu, X., Wu, H., et al. (2019) PTEN Loss Regulates Alveolar Epithelial Cell Senescence in Pulmonary Fibrosis Depending on Akt Activation. *Aging*, **11**, 7492-7509. <https://doi.org/10.18632/aging.102262>
- [4] Aoshiba, K., Tsuji, T. and Nagai, A. (2003) Bleomycin Induces Cellular Senescence in Alveolar Epithelial Cells. *The European Respiratory Journal*, **22**, 436-443. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00011903>
- [5] Pack, L.R., Daigh, L.H., Chung, M.Y. and Meyer, T. (2021) Clinical CDK4/6 Inhibitors Induce Selective and Immediate Dissociation of p21 from Cyclin D-CDK4 to Inhibit CDK2. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3356. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23612-z>
- [6] Puyol, M., Martín, A., Dubus, P., Mulero, F., Pizcueta, P., Khan, G., Guerra, C., Santamaría, D. and Barbacid, M. (2010) A Synthetic Lethal Interaction between K-Ras Oncogenes and Cdk4 Unveils a Therapeutic Strategy for Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Cell*, **18**, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.025>
- [7] Daifuku, R., Hu, Z.B. and Sauntharajah, Y. (2017) 5-aza-2',2'-difluoro Deoxycytidine (NUC13): A Novel Nucleoside DNA Methyl Transferase Inhibitor and Ribonucleotide Reductase Inhibitor for the Treatment of Cancer. *Pharmaceuticals*, **10**, Article No. 65. <https://doi.org/10.3390/ph10030065>
- [8] Amatori, S., Bagaloni, I., Viti, D. and Fanelli, M. (2011) Premature Senescence Induced by DNA Demethylating Agent

- (Decitabine) as Therapeutic Option for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer*, **71**, 113-115. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.016>
- [9] Kaeberlein, M., McDonagh, T., Heltweg, B., Hixon, J., Westman, E.A., Caldwell, S.D., Napper, A., *et al.* (2005) Substrate-Specific Activation of Sirtuins by Resveratrol. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 17038-17045. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500655200>
- [10] Ota, H., Tokunaga, E., Chang, K., Hikasa, M., Iijima, K., Eto, M., Kozaki, K., Akishita, M., Ouchi, Y. and Kaneki, M. (2006) Sirt1 Inhibitor, Sirtinol, Induces Senescence-Like Growth Arrest with Attenuated Ras-MAPK Signaling in Human Cancer Cells. *Oncogene*, **25**, 176-185. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209049>
- [11] Cacioppo, R. and Lindon, C. (2022) Regulating the Regulator: A Survey of Mechanisms from Transcription to Translation Controlling Expression of Mammalian Cell Cycle Kinase Aurora A. *Open Biology*, **12**, Article ID: 220134. <https://doi.org/10.1098/rsob.220134>
- [12] Wang, L.Q., de Oliveira, R.L., Wang, C., Fernandes Neto, J.M., Mainardi, S., Evers, B., Lieftink, C., *et al.* (2017) High-Throughput Functional Genetic and Compound Screens Identify Targets for Senescence Induction in Cancer. *Cell Reports*, **21**, 773-783. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.085>
- [13] Szlachta, K., Kuscus, C., Tufan, T., Adair, S.J., Shang, S., Michaels, A.D., Mullen, M.G., *et al.* (2018) CRISPR Knockout Screening Identifies Combinatorial Drug Targets in Pancreatic Cancer and Models Cellular Drug Response. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4275. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06676-2>
- [14] Van den Bossche, J., Deben, C., De Pauw, I., Lambrechts, H., Hermans, C., De-schoolmeester, V., Jacobs, J., *et al.* (2019) *In Vitro* Study of the Polo-Like Kinase 1 Inhibitor Volasertib in Non-Small-Cell Lung Cancer Reveals a Role for the Tumor Suppressor P53. *Molecular Oncology*, **13**, 1196-1213. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12477>
- [15] Hou, Q., Jiang, Z., Li, Y., Wu, H., Yu, J. and Jiang, M. (2020) FAM60A Promotes Cisplatin Resistance in Lung Cancer Cells by Activating SKP2 Expression. *Anti-Cancer Drugs*, **31**, 776-784. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000952>
- [16] Liu, J., Zheng, X., Li, W., Ren, L., Li, S., Yang, Y., Yang, H., *et al.* (2022) Anti-Tumor Effects of Skp2 Inhibitor AAA-237 on NSCLC by Arresting Cell Cycle at G0/G1 Phase and Inducing Senescence. *Pharmacological Research*, **181**, Article ID: 106259. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106259>
- [17] Huang, T., Yang, L., Wang, G., Ding, G., Peng, B., Wen, Y. and Wang, Z. (2017) Inhibition of Skp2 Sensitizes Lung Cancer Cells to Paclitaxel. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 439-446. <https://doi.org/10.2147/OTT.S125789>
- [18] Huo, K.G., Notsuda, H., Fang, Z., Liu, N.F., Gebregiworgis, T., Li, Q., Pham, N.A., *et al.* (2022) Lung Cancer Driven by BRAFG469V Mutation Is Targetable by EGFR Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, **17**, 277-288. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.008>
- [19] Tian, Y.T., Ma, L.P., Ding, C.Y., Liu, M.M., Wang, S.N., Tian, M., Gao, L. and Liu, Q.J. (2022) Autophagy Regulates X-Ray Radiation-Induced Premature Senescence through STAT3-Beclin1-P62 Pathway in Lung Adenocarcinoma Cells. *International Journal of Radiation Biology*, **98**, 1432-1441. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2055799>
- [20] Patil, S., Reedy, J.L., Scroggins, B.T., White, A.O., Kwon, S., Shankavaram, U., López-Coral, A., Chung, E.J. and Citrin, D.E. (2022) Senescence-Associated Tumor Growth Is Promoted by 12-Lipoxygenase. *Aging*, **14**, 1068-1086. <https://doi.org/10.18632/aging.203890>
- [21] Guo, Y.-J., Pan, W.-W., Liu, S.-B., Shen, Z.-F., Xu, Y. and Hu, L.-L. (2020) ERK/MAPK Signalling Pathway and Tumorigenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- [22] Odogwu, L., Mathieu, L., Blumenthal, G., Larkins, E., Goldberg, K.B., Griffin, N., Bijwaard, K., *et al.* (2018) FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. *The Oncologist*, **23**, 740-745. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0642>
- [23] Ruscetti, M., Leibold, J., Bott, M.J., Fennell, M., Kulick, A., Salgado, N.R., Chen, C.-C., *et al.* (2018) NK Cell-Mediated Cytotoxicity Contributes to Tumor Control by a Cytostatic Drug Combination. *Science (New York, N.Y.)*, **362**, 1416-1422. <https://doi.org/10.1126/science.aas9090>
- [24] Haston, S., Gonzalez-Gualda, E., Morsli, S., Ge, J.F., Reen, V., Calderwood, A., Moutsopoulos, I., *et al.* (2023) Clearance of Senescent Macrophages Ameliorates Tumorigenesis in KRAS-Driven Lung Cancer. *Cancer Cell*, **41**, 1242-1260.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.05.004>
- [25] Jochems, F., Thijssen, B., De Conti, G., Jansen, R., Pogacar, Z., Groot, K., Wang, L.Q., *et al.* (2021) The Cancer SENESCopedia: A Delineation of Cancer Cell Senescence. *Cell Reports*, **36**, Article ID: 109441. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109441>
- [26] Tan, N., Malek, M., Zha, J.P., Yue, P., Kassees, R., Berry, L., Fairbrother, W.J., Sampath, D. and Belmont, L.D. (2011) Navitoclax Enhances the Efficacy of Taxanes in Non-Small Cell Lung Cancer Models. *Clinical Cancer Research*, **17**, 1394-1404. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2353>

- [27] Sun, L., Morikawa, K., Sogo, Y. and Sugiura, Y. (2021) MHY1485 Enhances X-Irradiation-Induced Apoptosis and Senescence in Tumor Cells. *Journal of Radiation Research*, **62**, 782-792. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab057>
- [28] Arrieta, O., Barrón, F., Padilla, M.S., Avilés-Salas, A., Ramírez-Tirado, L.A., Arguelles Jiménez, M.J., Vergara, E., *et al.* (2019) Effect of Metformin plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, e192553. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2553>
- [29] Chen, H., Lin, C., Lu, C., Wang, Y., Han, R., Li, L., Hao, S. and He, Y. (2019) Metformin-Sensitized NSCLC Cells to Osimertinib via AMPK-Dependent Autophagy Inhibition. *The Clinical Respiratory Journal*, **13**, 781-790. <https://doi.org/10.1111/crj.13091>
- [30] Chen, H., Lin, C., Peng, T., Hu, C., Lu, C., Li, L., Wang, Y., *et al.* (2020) Metformin Reduces HGF-Induced Resistance to Alectinib via the Inhibition of Gab1. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2307-5>
- [31] Li, L., Jiang, L., Wang, Y., Zhao, Y., Zhang, X.J., Wu, G., Zhou, X., *et al.* (2019) Combination of Metformin and Gefitinib as First-Line Therapy for Nondiabetic Advanced NSCLC Patients with EGFR Mutations: A Randomized, Double-Blind Phase II Trial. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **25**, 6967-6975. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0437>
- [32] Afzal, M.Z., Dragnev, K., Sarwar, T. and Shirai, K. (2019) Clinical Outcomes in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Concurrent Metformin and Immune Checkpoint Inhibitors. *Lung Cancer Management*, **8**, LMT11. <https://doi.org/10.2217/lmt-2018-0016>
- [33] Wang, J.L., Lan, Y.W., Tsai, Y.T., Chen, Y.C., Staniczek, T., Tsou, Y.A., Yen, C.C. and Chen, C.M. (2021) Additive Antiproliferative and Antiangiogenic Effects of Metformin and Pemetrexed in a Non-Small-Cell Lung Cancer Xenograft Model. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 688062. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.688062>
- [34] Riaz, M.A., Sak, A., Erol, Y.B., Groneberg, M., Thomale, J. and Stuschke, M. (2019) Metformin Enhances the Radiosensitizing Effect of Cisplatin in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines with Different Cisplatin Sensitivities. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1282. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38004-5>
- [35] Salmani-Javan, E., Jafari-Gharabaghlu, D., Bonabi, E. and Zarghami, N. (2023) Fabricating Niosomal-PEG Nano-Particles Co-Loaded with Metformin and Silibinin for Effective Treatment of Human Lung Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1193708. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1193708>
- [36] Triana-Martínez, F., Picallos-Rabina, P., Da Silva-Álvarez, S., Pietrocola, F., Llanos, S., Rodilla, V., Soprano, E., *et al.* (2019) Identification and Characterization of Cardiac Glycosides as Senolytic Compounds. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4731. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12888-x>
- [37] Guerrero, A., Herranz, N., Sun, B., Wagner, V., Gallage, S., Guiho, R., Wolter, K., *et al.* (2019) Cardiac Glycosides Are Broad-Spectrum Senolytics. *Nature Metabolism*, **1**, 1074-1088. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0122-z>
- [38] Deryabin, P.I., Shatrova, A.N. and Borodkina, A.V. (2021) Apoptosis Resistance of Senescent Cells Is an Intrinsic Barrier for Senolysis Induced by Cardiac Glycosides. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **78**, 7757-7776. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03980-x>
- [39] Meng, Z., Yang, P., Shen, Y., Bei, W., Zhang, Y., Ge, Y., Newman, R.A., *et al.* (2009) Pilot Study of Huachansu in Patients with Hepatocellular Carcinoma, Nonsmall-Cell Lung Cancer, or Pancreatic Cancer. *Cancer*, **115**, 5309-5318. <https://doi.org/10.1002/cncr.24602>
- [40] Zhang, C. and Fu, L. (2017) Effects of Bufalin Combined with Doxorubicin on the Proliferation and Apoptosis of Human Lung Cancer Cell Line A549 *in Vitro*. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, **42**, 762-768.
- [41] Kang, X.-H., Gong, Y.-B., Wang, L.-F., Wang, Z.-Q., Deng, H.-B., Zhao, X.-Z., Wu, J. and Xu, Z.-Y. (2013) Effect of Bufalin Combined Gefitinib on Lung Cancer H1975 Cells and Its Mechanisms Research. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, **33**, 1081-1085.
- [42] Huang, A.C., Yang, M.D., Hsiao, Y.T., Lin, T.S., Ma, Y.S., Peng, S.F., Hsia, T.C., Cheng, Y.D., Kuo, C.L. and Chung, J.G. (2016) Bufalin Inhibits Gefitinib Resistant NCI-H460 Human Lung Cancer Cell Migration and Invasion *in Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **194**, 1043-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.004>
- [43] Cao, F., Gong, Y.B., Kang, X.H., Lu, Z., Wang, Y., Zhao, K.L., Miao, Z., Liao, M.J. and Xu, Z.Y. (2019) Degradation of MCL-1 by Bufalin Reverses Acquired Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **379**, Article ID: 114662. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114662>
- [44] Kuo, J.Y., Liao, C.L., Ma, Y.S., Kuo, C.L., Chen, J.C., Huang, Y.P., Huang, W.W., Peng, S.F. and Chung, J.G. (2022) Combination Treatment of Sorafenib and Bufalin Induces Apoptosis in NCI-H292 Human Lung Cancer Cells *in Vitro*. *In Vivo (Athens, Greece)*, **36**, 582-595. <https://doi.org/10.21873/invivo.12741>
- [45] Liu, M., Feng, L.X., Sun, P., Liu, W., Wu, W.Y., Jiang, B.H., Yang, M., Hu, L.H., Guo, D.A. and Liu, X. (2016) A

- Novel Bufalin Derivative Exhibited Stronger Apoptosis-Inducing Effect than Bufalin in A549 Lung Cancer Cells and Lower Acute Toxicity in Mice. *PLOS ONE*, **11**, e0159789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159789>
- [46] Chen, Q. and Liu, J. (2018) Transferrin and Folic Acid Co-Modified Bufalin-Loaded Nanoliposomes: Preparation, Characterization, and Application in Anticancer Activity. *International Journal of Nanomedicine*, **13**, 6009-6018. <https://doi.org/10.2147/IJN.S176012>
- [47] Han, Y., Ma, R., Cao, G., Liu, H., He, L., Tang, L., Li, H. and Luo, Q. (2021) Combined Treatment of Cinobufotalin and Gefitinib Exhibits Potent Efficacy against Lung Cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, **2021**, Article ID: 6612365. <https://doi.org/10.1155/2021/6612365>
- [48] Liao, Y.C., Shih, Y.W., Chao, C.H., Lee, X.Y. and Chiang, T.A. (2009) Involvement of the ERK Signaling Pathway in Fisetin Reduces Invasion and Migration in the Human Lung Cancer Cell Line A549. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**, 8933-8941. <https://doi.org/10.1021/jf902630w>
- [49] Tabasum, S. and Singh, R.P. (2019) Fisetin Suppresses Migration, Invasion and Stem-Cell-Like Phenotype of Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells via Attenuation of Epithelial to Mesenchymal Transition. *Chemico-Biological Interactions*, **303**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.020>
- [50] Ganthala, P.D., Alavala, S., Chella, N., Andugulapati, S.B., Bathini, N.B. and Sistla, R. (2022) Co-Encapsulated Nanoparticles of Erlotinib and Quercetin for Targeting Lung Cancer through Nuclear EGFR and PI3K/AKT Inhibition. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, **211**, Article ID: 112305. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112305>
- [51] Sabarwal, A., van Rooyen, J.C., Caburet, J., Avgenikos, M., Dheeraj, A., Ali, M., Mishra, D., *et al.* (2022) A Novel 4'-Brominated Derivative of Fisetin Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis and Inhibits EGFR/ERK1/2/STAT3 Pathways in Non-Small-Cell Lung Cancer without Any Adverse Effects in Mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **36**, e22654. <https://doi.org/10.1096/fj.202200669RR>
- [52] De Marinis, F., Atmaca, A., Tiseo, M., Giuffreda, L., Rossi, A., Gebbia, V., D'Antonio, C., *et al.* (2013) A Phase II Study of the Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat (LBH589) in Pretreated Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, **8**, 1091-1094. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318293d88c>
- [53] Zhu, L., Wu, K., Ma, S. and Zhang, S. (2015) HDAC Inhibitors: A New Radiosensitizer for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Tumori Journal*, **101**, 257-262. <https://doi.org/10.5301/tj.5000347>
- [54] Hs, T., Singhal, N., Gowda, R., Penniment, M., Takhar, P. and Brown, M.P. (2015) Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of Oral Panobinostat in Combination with Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients with Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, **26**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000282>
- [55] Fischer, C., Leithner, K., Wohlkoenig, C., Quehenberger, F., Bertsch, A., Olschewski, A., Olschewski, H. and Hrzencjak, A. (2015) Panobinostat Reduces Hypoxia-Induced Cisplatin Resistance of Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells via HIF-1 α Destabilization. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-14-4>
- [56] Wang, L., Syn, N.L., Subhash, V.V., Any, Y., Thuya, W.L., Cheow, E.S.H., Kong, L., *et al.* (2018) Pan-HDAC Inhibition by Panobinostat Mediates Chemosensitization to Carboplatin in Non-Small Cell Lung Cancer via Attenuation of EGFR Signaling. *Cancer Letters*, **417**, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.030>
- [57] Greve, G., Schiffmann, I., Pfeifer, D., Pantic, M., Schöler, J. and Lübbert, M. (2015) The Pan-HDAC Inhibitor Panobinostat Acts as a Sensitizer for Erlotinib Activity in EGFR-Mutated and -Wildtype Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 947. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1967-5>
- [58] Peter, R.M., Sarwar, M.S., Mostafa, S.Z., Wang, Y., Su, X. and Kong, A.N. (2023) Histone Deacetylase Inhibitor Belinostat Regulates Metabolic Reprogramming in Killing KRAS-Mutant Human Lung Cancer Cells. *Molecular Carcinogenesis*, **62**, 1136-1146. <https://doi.org/10.1002/mc.23551>
- [59] Nakajima, W., Sharma, K., Hicks, M.A., Le, N., Brown, R., Krystal, G.W. and Harada, H. (2016) Combination with Vorinostat Overcomes ABT-263 (Navitoclax) Resistance of Small Cell Lung Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **17**, 27-35. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1108485>
- [60] González-Gualda, E., Páez-Ribes, M., Lozano-Torres, B., Macias, D., *et al.* (2020) Galacto-Conjugation of Navitoclax as an Efficient Strategy to Increase Senolytic Specificity and Reduce Plate-Let Toxicity. *Aging Cell*, **19**, e13142. <https://doi.org/10.1111/acer.13142>
- [61] Khan, S., Kellish, P., Connis, N., Thummuri, D., Wiegand, J., Zhang, P., Zhang, X., *et al.* (2023) Co-Targeting BCL-XL and MCL-1 with DT2216 and AZD8055 Synergistically Inhibit Small-Cell Lung Cancer Growth without Causing On-Target Toxicities in Mice. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01296-8>
- [62] Kaiser, M., Semeraro, M.D., Herrmann, M., Absenger, G., Gerger, A. and Renner, W. (2021) Immune Aging and Im-

munotherapy in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7016.
<https://doi.org/10.3390/ijms22137016>

- [63] Ohtani, N. (2019) Deciphering the Mechanism for Induction of Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) and Its Role in Aging and Cancer Development. *Journal of Biochemistry*, **166**, 289-295.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvz055>