

http://www.journals.zju.edu.cn/med

白细胞介素-24 抗肿瘤机制的研究进展

杨 敏, 钱文斌 综述

(浙江大学医学院 附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 人类黑色素瘤分化相关基因-7/白介素-24(MDA-7/IL-24)是近年发现的、具有细胞因子样特性的肿瘤抑制基因。MDA-7/IL-24 基因能抑制肿瘤生长、诱导细胞凋亡。

[关键词] 白细胞介素类/生理学; 细胞凋亡; 肿瘤/治疗; 基因疗法; 基因, 肿瘤抑制

[中图分类号] R 392.12; R 73-36 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2007)01-0098-05

Mechanisms responsible for antitumor activity of melanoma differentiation-associated gene -7/interleukin-24

YANG Min, QIAN Wen-bin (*The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*)

[Abstract] The melanoma differentiation-associated gene-7/interleukin-24(MDA-7/IL-24) is a novel candidate of tumor suppressor, which can experimentally inhibit the proliferation of cancer cells and induce apoptosis of various human malignant cells.

[Key words] Interleukins/physiol; Apoptosis; Neoplasms/ther; Gene therapy; Genes, tumor suppressor

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2007, 36(1):98-102.]

人类黑色素瘤分化相关基因-7/白介素-24 基因 (melanoma differentiation-associated gene -7/interleukin-24, MDA-7/IL-24) 是从人黑色素瘤细胞中发现的, 是白介素-10 家族的新成员^[1]。MDA-7/IL-24 基因定位于人类染色体 1q 32^[2], 由 7 个外显子和 6 个内含子组成, 编码为 206 个氨基酸, 相对分子量为 23 800 的蛋白质^[3]。研究表明, MDA-7/IL-24 主要存在于与免疫系统有关的组织, 如脾脏、胸腺、外周血淋巴细胞和单核细胞等^[4]。免疫组化研究显示, 淋巴结树突状细胞生发中心中有较高的 MDA-7/IL-24 表达, 扁桃腺生发中心中亦有 MDA-7/IL-24 表达^[5]。MDA-7 能刺激外周血单个核

细胞(PBMC)分泌高水平的 IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和干扰素 γ (INF- γ), 低水平的 IL-1 β 、IL-12 以及粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[6]。Ekmekcioglu 等^[7-8]发现, MDA-7/IL-24 在正常黑色素细胞和早期黑色素瘤细胞中均有表达, 但在进展期恶性黑色素瘤细胞中表

收稿日期: 2005-08-05 修回日期: 2006-10-13

基金项目: 国家自然科学基金(30470745); 浙江省科技厅社会发展重点项目(2004c23005)。

作者简介: 杨 敏(1980-), 女, 硕士生, 主要从事血液病学实验研究。

通讯作者: 钱文斌(1964-), 男, 主任医师, 博士生导师; E-mail: qianwenb@yahoo.com.cn.

达缺如。对肺腺癌的病理研究发现,IL-24高表达的患者预后比低表达者好,5年生存率分别为75.9%和62%^[9]。体外应用腺病毒转染使MDA-7/IL-24高表达,能直接启动肿瘤细胞特异性凋亡^[10]。动物实验和针对实体瘤和黑色素瘤的I/II期临床研究结果表明,MDA-7/IL-24具有显著的选择性抗肿瘤作用,目前有关MDA-7/IL-24在抑制肿瘤细胞生长和诱导凋亡,抑制肿瘤转移和侵袭,以及抑制血管生成等方面的研究较多,显示MDA-7/IL-24抗肿瘤作用机制非常复杂,还有很多通路未被发现。因此,本文就MDA-7/IL-24的抗肿瘤机制的研究及进展作一综述。

1 MDA-7/IL-24的抗肿瘤作用

MDA-7/IL-24可通过受体介导机制,以自分泌或旁分泌形式与细胞表面受体结合,在肿瘤形成过程中起到抑制作用^[2,11]。体外研究表明,IL-24对皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、肾癌、结肠癌、肺癌和中枢神经系统恶性肿瘤细胞等均有抑制生长和诱导凋亡的作用。外源性MDA-7/IL-24转染肿瘤细胞后,可抑制肿瘤生长。在动物实验中,将MDA-7/IL-24直接注射到肿瘤部位可使肿瘤消退(regression)。Rajagopal等在肺癌转移模型中证实,用腺病毒转染MDA-7/IL-24的肿瘤细胞静注给裸鼠,发现其可显著减少肿瘤细胞的转移;用脂质体转染MDA-7/IL-24,肿瘤细胞转移也得到抑制,但这种抑制并不完全。可见诱导细胞凋亡并不是MDA-7/IL-24抑制肿瘤细胞转移的唯一原因^[12]。在肺癌动物模型中,MDA-7/IL-24可以通过激活c-Jun N-terminal kinase(JNK)1/2途径,增加癌细胞对放射线的敏感性^[13]。IL-24激活卵巢癌细胞的cJun,从而介导Fas途径的细胞凋亡^[14]。在神经胶质细胞瘤中,MDA-7/IL-24呈剂量依赖地抑制胶质瘤细胞增生,使胶质瘤动物模型存活时间更长,对放射线更敏感^[15]。当MDA-7/IL-24和放疗联合时,可显著增强抑制肿瘤克隆形成的能力。另外,Takashi等通过CD31染色观察到MDA-7/IL-24能抑制血管生成^[16]。

2 MDA-7/IL-24抗肿瘤作用的信号途径

许多研究表明MDA-7/IL-24抗肿瘤作用的机制与其诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移侵袭以及抗血管生成有关,其抗肿瘤作用的信号通路复杂,相互交叉、相互影响。

2.1 抑制和诱导肿瘤细胞的生长及凋亡

MDA-7/IL-24对不同肿瘤细胞抑制生长和诱导凋亡的机制不同,而且涉及到多种基因,如p21、p53、BCL-XL、BAX、和APO2/肿瘤坏死因子-相关凋亡诱导配体。MDA-7/IL-24诱导视网膜肿瘤细胞凋亡是不依赖p53蛋白的^[13],MDA-7/IL-24可以使肿瘤细胞恢复到更具分化能力的阶段。再则,高浓度的MDA-7/IL-24在U293细胞中或肺癌细胞中无抗增殖活性^[17],在卵巢肿瘤细胞则有此作用^[18]。目前研究较多的有关信号通路如下:

2.1.1 p38丝裂原激活激酶(p38MAPK)途径:研究表明,抑制p38MAPK途径可以有效地阻止MDA-7/IL-24诱导的人黑色素瘤细胞凋亡,MDA-7/IL-24可以使p38MAPK磷酸化,黑色素瘤细胞生长停顿^[19]。这表明p38MAPK途径的激活参与了MDA-7诱导的细胞凋亡。

2.1.2 DNA损伤诱导基因家族(DNA-damage-inducible family of genes,GADD)有关的途径:研究表明,GADD基因家族是p38MAPK途径的下游通道,MDA-7/IL-24激活p38MAPK后使GADD高表达。在转染了MDA-7/IL-24的多形性成胶质瘤、前列腺癌和乳腺癌细胞中,可以观察到GADD基因的高表达,GADD基因的过度表达可以抑制肿瘤生长和/或凋亡^[19-20]。GADD基因还与细胞凋亡的内质网压力途径(ER-stress pathways)有密切关系,在MDA-7/IL-24选择性诱导凋亡效应中起到了关键作用。

2.1.3 双链RNA-依赖蛋白激酶(PKR)途径:在肺癌细胞中,MDA-7/IL-24可以上调PKR,后者可使多种底物磷酸化,如:eIF2 α (eukaryotic translation initiation factor-2 α)、Tyk2(tyrosine kinase-2)、STAT和p38MAPK等。其中,eIF-2 α 可抑制蛋白合成、细胞生长和

诱导细胞凋亡^[21],这可能与 MDA-7/IL-24 的活性密切相关。PKR 的激活可抑制细胞凋亡活性,诱导细胞凋亡,这是 caspase 家族激活的上游事件^[22]。

2.1.4 β -catenin 和 3-磷酸肌醇激酶(PI3K)途径: Mhashilkar 等报道在乳腺癌和肺癌细胞内,MDA-7/IL-24 可下调 β -catenin 和 PI3K 的表达。此外,MDA-7/IL-24 还可以上调 β -catenin 的负调节因子,如 APC 等^[23]。

2.1.5 线粒体途径: MDA-7/IL-24 既可以通过内源性细胞凋亡途径(线粒体介导的凋亡途径),又可以激活外源性细胞凋亡途径(死亡受体介导途径)^[22-24]。

在 MDA-7/IL-24 转染的黑色素瘤细胞中有 Bcl-2 和/或 Bcl-XL 水平的显著降低,而 Bax 和/或 Bak 表达上调,表明 MDA-7/IL-24 提高了癌细胞中凋亡前体蛋白与抗凋亡蛋白的比值^[15],使 Bcl-2 高表达,增加转染 MDA-7/IL-24 后的癌细胞存活数量,提示 MDA-7/IL-24 作用与 Bcl-2 家族有关。这种关系在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、黑色素瘤和恶性胶质瘤中均可被观察到^[24]。此外,肺癌和乳腺癌细胞高表达 MDA-7/IL-24,可使 p53、Bax 和 Bak 表达增加,线粒体细胞色素 C 释放增加^[8],从而启动内源性凋亡途径。Yacoub 等^[15]研究结果表明,MDA-7/IL-24 增加肿瘤细胞对放疗的敏感性也可能与抗凋亡蛋白 Bcl-XL 下调和诱导凋亡蛋白 BAX 高表达有关。

MDA-7/IL-24 诱导肿瘤细胞凋亡还与线粒体功能障碍、膜变化、线粒体膜电势差的降低和诱导 ROS(ROS 包括单态氧和过氧化氢,以及自由基如超氧负离子和羟基)产生有关。MDA-7/IL-24 引起的线粒体功能改变可能不依赖 caspase 家族。

2.1.6 caspase 家族途径: MDA-7/IL-24 可激活肺癌和结肠癌细胞中的 caspase 3、8、9 以及 Bid 和 PARP,提示 MDA-7/IL-24 引起的凋亡与 caspase 级联反应有关。

2.2 抑制肿瘤细胞的侵袭 现已证实肿瘤细胞的侵袭与蛋白酶降解细胞外基质有关,发现生成基质金属蛋白(MMP)是其中一类蛋白酶。MMP-2、9 定位于肿瘤血管系统,MDA-7/IL-

-24 下调 MMP-2、9,可减弱肿瘤细胞的侵袭性^[12]。不仅如此,MDA-7/IL-24 还抑制诱导肿瘤细胞转移的生长因子,减少 p85 和 3-磷酸肌醇激酶(PI3K)的产生,上调 p38MAPK 和 p44/42MAPK。这些信号途径都与肿瘤细胞迁移有关^[12]。

2.3 抑制血管的生成 目前认为,MDA-7/IL-24 抗血管生成活性的机制可能有两个方面:①直接抑制内皮细胞分化迁移及毛细微管样结构形成。这种效应呈剂量依赖性,通过与其受体 IL-22R1 结合后激活 Signal transducer and activator of transcription(STAT)3 途径。②通过抑制肿瘤细胞产生生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(bFGF)及 IL-8^[25],间接地发挥抗血管生成作用。

3 MDA-7/IL-24 的调节

目前发现 MDA-7/IL-24 的表达受细胞周期蛋白 D1、RET/PTC3 癌蛋白和 AU 元件的调节。细胞周期蛋白 D1 是由 TNF 诱导产生的因子,受 NF- κ B 调节,可显著上调 MDA-7/IL-24。RET/PTC3 癌蛋白可诱导 MDA-7/IL-24 分泌^[26]。MDA-7/IL-24 的 3'UTR 区域富含 AU 元件,在 MDA-7/IL-24 的转录后阶段对其表达进行调控^[27]。

综上所述,MDA-7/IL-24 可以诱导多种肿瘤细胞的生长抑制和凋亡,而对正常上皮细胞和纤维母细胞没有这种细胞毒作用。同样,在正常人类黑色素细胞中也没有此效应^[28]。这表明 MDA-7/IL-24 是一个与细胞分化、生长和凋亡相关的基因,具有对多种肿瘤细胞选择性的抑制生长和诱导凋亡功能;同时,其可以抑制肿瘤细胞的转移和侵袭力,减少肿瘤中微血管的生长密度。这些优点将可能使 MDA-7/IL-24 成为一种新的抗肿瘤制剂。

References:

- [1] JIANG H, LIN J J, SU Z Z, et al. Subtraction hybridization identifies a novel melanoma differentiation associated gene, MDA-7, modulated during human melanoma differentiation, growth and progression [J]. *Oncogene*, 1995, 11

(12):2 477-2 486.

- [2] SU Z Z, LEBEDEVA I V, GOPALKRISHNAN R V, et al. A combinatorial approach for selectively inducing programmed cell death in human pancreatic cancer cells [J]. **Proc Natl Acad Sci**, 2001, 98(18):10 332-10 337.
- [3] HUANG E Y, MADIREDDI M T, RV GOPALKRISHNAN, et al. Genomic structure, chromosomal localization and expression profile of a novel melanoma differentiation associated (MDA-7) gene with cancer specific growth suppressing and apoptosis inducing properties [J]. **Oncogene**, 2001, 20(48):7 051-7 063.
- [4] SAUANE M, GOPALKRISHNAN R V, SARKAR D, et al. MDA-7/IL-24: novel cancer growth suppressing and apoptosis inducing cytokine [J]. **Cytokine Growth Factor Rev**, 2003, 14(1):35-51.
- [5] ELLERHORST J A, PRIETO V G, EKMEKCIOGLU S, et al. Loss of MDA-7 expression with progression of melanoma. **J Clin Oncol**, 2002, 20(4):1 069-1 074.
- [6] EVA G, CAUDELL, JOHN B, POINDEXTER NANCY, et al. The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation-associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24 [J]. **Immunology**, 2002, 168(12):6 041-6 046.
- [7] EKMEKCIOGLU S, ELLERHORST J, MHASHILKAR A M, et al. Down-regulated melanoma differentiation associated gene (MDA-7) expression in human melanomas [J]. **Cancer**, 2001, 94(1):54-59.
- [8] CAOXX, MOHUIDDINI, CHADAS, et al. Adenoviral transfer of MDA-7 leads to BAX Up-regulation and apoptosis in mesothelioma cells, and is abrogated by over-expression of BCL-XL [J]. **Mol Med**, 2002, 8(12):869-876.
- [9] ISHIKAWA S, NAKAGAWA T, MIYAHARA R, et al. Expression of MDA-7/IL-24 and its clinical significance in resected non-small cell lung cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, 11(2): 1 198-1 202.
- [10] SAUANE M, IRINA V, LEBEDEVA, et al. Melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 promotes tumor cell-specific apoptosis through both secretory and nonsecretory pathways [J]. **Cancer Res**, 2004, 64(9):2 988-2 993.
- [11] LEBEDEVA I V, SU Z Z, CHANG Y, et al. The cancer growth suppressing gene MDA-7 induces apoptosis selectively in human melanoma cells [J]. **Oncogene**, 2002, 21(5): 708-718.
- [12] RAMESH R, ITO I, GOPALAN B, et al. Ectopic production of MDA-7/IL-24 inhibits invasion and migration of human lung cancer cells [J]. **Mol Ther**, 2004, 9(4):510-518.
- [13] YACOUB A, MITCHELL C, BRANNON J, et al. MDA-7 (Interleukin-24) inhibits the proliferation of renal carcinoma cells and interacts with free radicals to promote cell death and loss of reproductive capacity [J]. **Molecular Cancer Therapeutics**, 2003, 2(7): 623-632.
- [14] GOPALAN B, LITVAK A, SHARMA S, et al. Activation of the Fas-FasL signaling pathway by MDA-7/IL-24 kills human ovarian cancer cells [J]. **Cancer Res**, 2005, 65(8):3 017-3 024.
- [15] YACOUB A, MITCHELL C, LISTER A, et al. Melanoma differentiation-associated 7 (Interleukin 24) inhibits growth and enhances radiosensitivity of glioma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. **Clinical Cancer Research**, 2003, 9(9): 3 272-3 281.
- [16] NISHIKAWA T, RAMESH R, MUNSHI A, et al. Adenovirus-mediated MDA-7 (IL24) gene therapy suppresses angiogenesis and sensitizes NSCLC xenograft tumors to radiation [J]. **Mol Ther**, 2004, 9(6):818-828.
- [17] RAMESH R, MHASHILKAR A M, TANAKA F, et al. Melanoma differentiation-associated gene 7/interleukin (IL)-24 is a novel ligand that regulates angiogenesis via the IL-22 receptor [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(16):5 105-5 113.
- [18] PARRISH-NOVAK J, XU Wen-feng, BRENDER T Y, et al. Interleukins 19, 20, and 24 signal through two distinct receptor complexes: differences in receptor-ligand interactions mediate unique biological functions [J]. **J Biol Chem**, 2002, 277(49):47 517-47 523.

- [19] SARKAR D, SU Z Z, LEBEDEVA I V, et al. MDA-7 (IL-24) mediates selective apoptosis in human melanoma cells by inducing the coordinated overexpression of the GADD family of genes by means of p38 MAPK [J]. **Proc Natl Acad Sci**, 2002, 99(15): 10 054-10 059.
- [20] ZHAN Q, LORD K A, ALAMO I, et al. The gadd and MyD genes define a novel set of mammalian genes encoding acidic proteins that synergistically suppress cell growth [J]. **Mol Cell Biol**, 1994, 14(4): 2 361-2 371.
- [21] DER S D, YANG Y L, WEISSMANN C, et al. A double-stranded RNA-activated protein kinase-dependent pathway mediating stress-induced apoptosis [J]. **Proc Natl Acad Sci**, 1997, 94(7): 3 279-3 283.
- [22] PATAER A, VORBURGER S A, BARBER G N, et al. Adenoviral transfer of the melanoma differentiation-associated gene 7 (mda7) induces apoptosis of lung cancer cells via up-regulation of the doublestranded RNA-dependent protein kinase (PKR) [J]. **Cancer Res**, 2002, 62(8): 2 239-2 243.
- [23] MHASHILKAR A M, STEWART A L, SIEGER K, et al. MDA-7 negatively regulates the beta-catenin and PI3K signaling pathways in breast and lung tumor cells [J]. **Mol Ther**, 2003, 8(2): 207-219.
- [24] LEBEDEVA I V, SU Z Z, SARKAR D, et al. Melanoma differentiation associated gene-7, MDA-7/Interleukin-24, induces apoptosis in prostate cancer cells by promoting mitochondrial dysfunction and inducing reactive oxygen species [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(23): 8 138-8 144.
- [25] RAMESH R, MHASHILKAR AM, TANAKA F, et al. Melanoma differentiation-associated gene 7/interleukin (IL)-24 is a novel ligand that regulates angiogenesis via the IL-22 receptor [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(16): 5 105-5 113.
- [26] SHINOHARA S, ROTHSTEIN J L. Interleukin 24 is induced by the RET/PTC3 oncoprotein and is an autocrine growth factor for epithelial cells [J]. **Oncogene**, 2004, 23(45): 7 571-7 579.
- [27] MADIREDDI M T, DENT P, FISHER P B. Regulation of MDA-7 gene expression during human melanoma differentiation [J]. **Oncogene**, 2000, 19(10): 1 362-1 368.
- [28] FISHER P B, GOPALKRISHNAN R V, CHADA S, et al. MDA-7/IL-24, a novel cancer selective apoptosis inducing cytokine gene: from the laboratory into the clinic [J]. **Cancer Biol Ther**, 2003, 24(Suppl 1): S 23-S 37.

[责任编辑 黄晓花]

我校李有泉教授入选 2006 年新世纪百千万人才工程国家级人选

近日,由国家人事部等七部委联合举办的“新世纪百千万人才工程”国家级人选评选工作结束。我校中国青年科技奖获得者李有泉教授,经中国科学技术协会推荐,入选 2006 年“新世纪百千万人才工程”国家级人选。

新世纪百千万人才工程是由人事部、科技部、教育部、财政部、国家发展和改革委员会、国家自然科学基金委员会、中国科学技术协会等七个部门联合组织实施的培养造就年轻学术技术带头人的专项计划,目标是培养国家急需紧缺的高级人才,建立尊重特点、鼓励创新的人才培养体制和机制,采取有效特殊手段,加快培养一批德才兼备、开拓创新、具有国际先进水平的科技专家和国内学术技术带头人,为新世纪我国经济、科技和社会发展提供高层次骨干人才。计划到 2010 年,培养造就数百名具有世界科技前沿水平的杰出科学家、工程技术专家和理论家;数千名具有国内领先水平,在各学科、各技术领域有较高学术技术造诣的带头人;数万名在各学科领域里成绩显著、起骨干作用、具有发展潜能的优秀年轻人才。