

IL-24 增强肿瘤化疗敏感性及其机制研究进展

张婷, 姚新生, 孙万邦

(遵义医学院珠海校区, 珠海 519041)

摘要: IL-24 是 IL-10 家族的一种细胞因子, 具有多种抗肿瘤功能。研究发现, IL-24 能够通过多种机制有效增强肿瘤化疗敏感性, 同时不损害正常细胞、无明显毒副作用。IL-24 的应用可为克服肿瘤反复化疗导致的化疗药物失敏和耐药提供可行的方案。本文就 IL-24 增强肿瘤化疗敏感性及其机制的研究进展作一综述。

关键词: IL-24; 肿瘤; 化疗敏感性

中图分类号: R392.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)01-0072-05

化疗是肿瘤治疗中最常用最基础的手段, 但在现有的条件下反复应用化疗药物后均难以避免肿瘤细胞对其失去敏感性, 产生耐药。因此, 制定化疗增敏方案以增强化疗效果是肿瘤治疗的迫切要求。近年来, IL-24 因其能够在不损害正常细胞、无明显毒副作用的前提下实现肿瘤化疗增敏, 引起了国内外研究者的广泛关注。

1 IL-24 及其对肿瘤化疗增敏的研究

1.1 IL-24 的特性 IL-24 是基因位于人染色体 1q32-33 的一种重要的多效免疫调节因子, 含有 7 个外显子和 6 个内含子。早期利用减数杂交技术从 IFN- β 和蛋白激酶激活剂 MEZ 诱导分化的人黑色素瘤细胞 HO-1 克隆中取得, 又名黑色素瘤分化相关抗原 7^[1]。人们从其结构分析染色体定位碱基序列同源性及细胞因子样特性等方面综合考虑, 发现其与 IL-10 家族在结构和序列上具有同源性, 在免疫功能上存在拮抗性。2002 年由 Caudell 等^[2] 提出将其归为 IL-10 家族, 重新命名为 IL-24。IL-24 有两种异源二聚体受体, IL-20R1/IL-20R2 和 IL-22R1/IL-20R2。当 IL-24 与任意受体结合时, 可激活 JAK/STAT 信号通路, 调节细胞的一系列生理活动^[3]。

IL-24 主要由髓系细胞和淋巴细胞产生, LPS 类分子、细胞因子或其他因子的刺激可诱导细胞产

生 IL-24^[4]。但 IL-24 在正常人体中缺乏组成性表达, 在某些特定条件下, 体内可被诱导持续表达 IL-24, 从而增强机体抗炎、损伤修复、抗肿瘤等生物学功能。2003 年, 陈雄艳等^[5] 在国内发表了人白细胞介素 24(hIL-24) 基因克隆和测序报告, 并构建了原核表达质粒, 建立了关于 IL-24 蛋白高效的表达系统及研究平台, 发现其可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长和血管形成, 调控肿瘤细胞周期, 还具有放、化疗增敏效应和镇痛作用。

1.2 IL-24 增强肿瘤化疗敏感性 IL-24 增强肿瘤细胞化疗敏感性的研究取得了许多进展。Eager 等^[6] 报道, 在实体瘤内注射 IL-24 的临床 I 期试验中, 研究者发现其可提升头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、淋巴瘤、肝癌、肉瘤、肾癌、膀胱癌、阴茎癌、腮腺癌、唇癌和肾上腺癌多药耐药患者的治疗效果。基础研究显示, IL-24 可增强肺癌、胃癌细胞对顺铂, 结肠癌、乳腺癌、骨肉瘤细胞对多柔比星, 肝癌细胞对 5-氟尿嘧啶、多柔比星, B 淋巴瘤细胞对顺铂、长春新碱, 黑色素瘤细胞对替莫唑胺, 神经胶质瘤细胞对顺铂的化疗敏感性^[7-16]。IL-24 通过调节 ABC 转运蛋白超家族耐药相关蛋白影响药物代谢, 干扰相关信号通路蛋白的表达抑制耐药信号, 调节肿瘤细胞 DNA 损伤修复等机制实现其增强肿瘤细胞化疗敏感性和协同化疗药物抗肿瘤的特性, 同时对正常细胞没有明显损伤。这些研究预示着 IL-24 可能成为无毒且有效的肿瘤化疗增敏剂。

收稿日期: 2018-04-15

基金项目: 贵州省特色重点学科项目(ZDXK20147)

作者简介: 张婷(1992-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫研究

通信作者: 孙万邦(E-mail: sunwb7224@sina.com)

表1 IL-24 增强化疗敏感性肿瘤谱及机制

肿瘤(癌)名称	化疗药物	增敏机制
结肠癌	多柔比星	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白
肝癌	5-氟尿嘧啶、多柔比星	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白
肺癌	顺铂	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白 ②调节凋亡信号通路
胃癌	顺铂	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白 ②调节凋亡信号通路
B 细胞淋巴瘤	顺铂、长春新碱	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白 ②调节耐药蛋白相关信号通路 ③调节凋亡信号通路
乳腺癌	多柔比星	①调节自噬信号通路 ②调节耐药相关 ABC 转运蛋白
骨肉瘤	多柔比星	①调节自噬信号通路
黑色素瘤	替莫唑胺	①抑制 DNA 损伤修复
神经胶质瘤	顺铂	①调节耐药相关 ABC 转运蛋白

2 IL-24 调节耐药相关 ABC 转运蛋白影响药物代谢

2.1 耐药相关 ABC 转运蛋白与药物体内代谢 药物体内代谢的改变是肿瘤细胞对化疗方案敏感性降低的重要因素之一,包括使药物失活、改变药物吸收、扩散和排泄机制等。肿瘤细胞膜和特异性膜结合蛋白是药物在细胞内外运输的重要调节因素。ATP 结合盒式蛋白(ATP-binding cassette protein, ABC protein)、溶质转运蛋白(solute carrier, SLC)和毒物代谢酶家族是细胞间药物运输最重要的转运膜蛋白,其中,ABC 转运蛋白可分为 3 种亚型,包括转入转运体、转出转运体以及参与 DNA 修复的易位分子^[17]。目前,已发现有 49 种基因参与编码 ABC 转运家族蛋白,被分类为 7 个亚家族(A~G),其中, *ABCB1*、*ABCG2* 和 *ABCC1* 基因参与编码的肿瘤耐药蛋白可将药物泵出细胞,减少其在细胞内的积累,导致耐药的发生^[18]。环绕于磷脂双分子层、参与细胞间转运的重要细胞器细胞外囊泡可将耐药肿瘤细胞中脱落的参与耐药的分子转运至非耐药细胞,后者通过吞噬作用将耐药分子内化,导致非耐药细胞出现耐药^[19]。研究发现,IL-24 可调节参与耐药的 ABC 转运蛋白,影响化疗药物在肿瘤细胞内的代谢,增强肿瘤化疗敏感性。

2.2 IL-24 调节 P 糖蛋白表达水平 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)位于细胞膜上,相对分子质量为 170 000,由 *MDR1/ABCB1* 耐药基因编码。P-gp

能够与疏水亲脂性药物结合,在 ATP 水解后,释放能量将药物泵出细胞外,从而降低细胞内药物的浓度^[20]。P-gp 在多种耐药肿瘤细胞中高表达。长期以来,P-gp 通过降低肿瘤细胞内药物浓度导致肿瘤细胞耐药在耐药机制的研究中得到一致认可。许多学者从这一角度研究新型化疗增敏剂以对抗 P-gp 作用^[21],如 P-gp 靶向 siRNA 可抑制 P-gp 作用以增强结肠癌细胞对化疗的敏感性;异博定、三氟拉嗪和环孢霉素被认为可对抗 P-gp,逆转肿瘤细胞耐药。但是,这些增敏剂在临床应用中均未取得较好疗效。多项研究显示^[7-11],IL-24 联合化疗可降低肿瘤细胞 P-gp 的表达,减少化疗药物的泵出(见图 1)。P-gp 特异性荧光染料 Rh-123 是一种可预测 P-gp 功能和药物累积情况的荧光物质,在 IL-24 高表达的神经胶质瘤、B 细胞淋巴瘤中,Rh-123 表达显著增加,而细胞表面 P-gp 表达明显减少^[14, 16]。

2.3 IL-24 调节多药耐药相关蛋白 1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)表达水平 MRP1 是由 ABC 转运蛋白超家族中的耐药相关基因 *ABCC1* 编码的耐药相关蛋白^[15]。MRP1 在降低肿瘤细胞对化疗敏感性的功能上与 MDR1 类似,能与细胞内参与药物代谢的物质如谷胱甘肽等结合,协助泵出药物。IL-24 可通过调节 MRP1 的表达水平,抑制其发挥作用(图 1)。Ma 等^[14]报道,高表达 IL-24 的 B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞和 Daudi 细胞中 MRP1 表达降低,化疗药物顺氯氨铂和长春新碱的泵出减少,药物对肿瘤细胞的杀伤作用更明显。

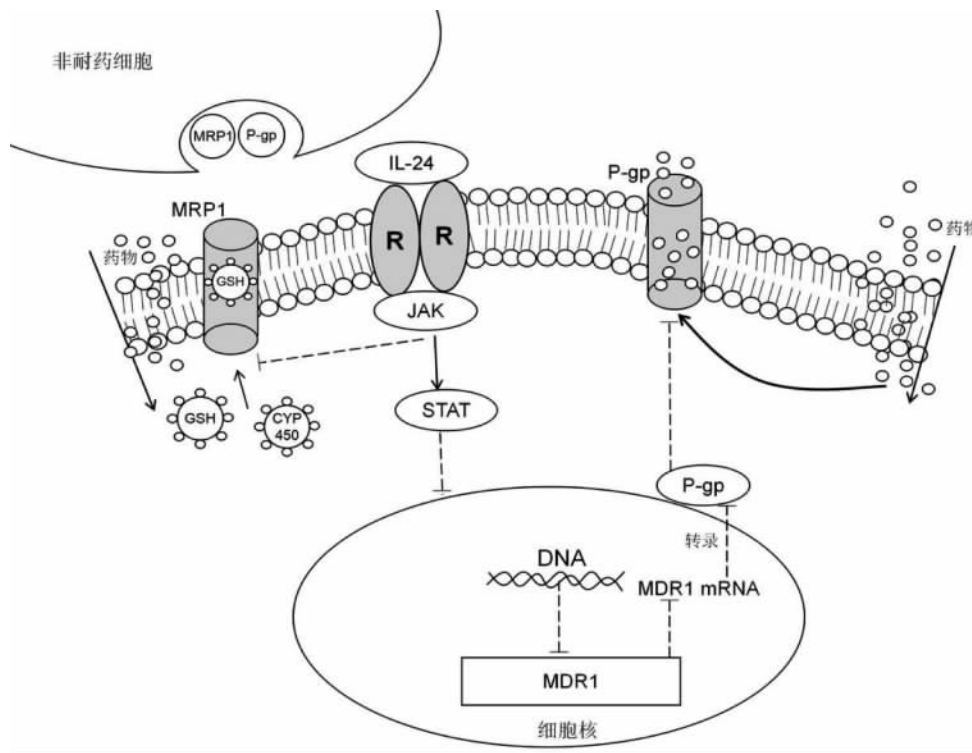


图 1 IL-24 抑制 P-gp、MRP1 转运药物的机制

注：图中实线表示促进作用，虚线表示抑制作用

3 IL-24 调节相关信号通路蛋白抑制耐药信号

3.1 IL-24 调节肿瘤细胞凋亡信号通路 化疗药物可导致肿瘤细胞凋亡坏死，凋亡通路蛋白调节紊乱往往导致化疗的失败。IL-24 可通过调节凋亡信号通路蛋白的表达，诱导促凋亡效应。Akt 是 PI3K/Akt 信号通路的关键分子，Akt 分子磷酸化水平下调可抑制抗凋亡信号。Xu 等^[7]报道，IL-24 联合顺铂可使 Akt 去磷酸化，从而增强 Akt 下游凋亡信号通路，促进肺癌细胞凋亡。Bcl-2 家族是凋亡线粒体通路中重要的组成部分，它的高表达可抑制线粒体通路相关凋亡，促进细胞耐药的发生。Chang 等^[22]报道，IL-24 可显著诱导促凋亡蛋白 Bax 的表达，抑制凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达。IL-24 降低 Bcl-2 蛋白和生存素的表达可刺激 IL-24 和 Caspase-3/8 表达增加，正反馈增强 Akt 下游凋亡信号通路，促进结肠癌细胞凋亡。

3.2 IL-24 调节肿瘤细胞间信号通路的协同作用 信号通路间的协同作用是引起肿瘤细胞耐药的重要原因。BCR 与其受体 ROR1 信号通路间的相互作用是最近被报道的肿瘤细胞耐药机制之一。在白血病细胞中，下调 ROR1 和 BCR 的表达可使 Akt 去

磷酸化，抑制肿瘤细胞生长。然而，仅下调 BCR 或 ROR1 无相应效果，显示出信号通路间的协同作用^[23]。Akt 作为连接 BCR 和 ROR1 的重要元件，其表达下降可增强两者间的协同作用。以上结果预示着 IL-24 可通过调节以 Akt 为连接点的肿瘤细胞间信号通路的协同作用，阻断耐药信号。

3.3 IL-24 调节耐药相关基因信号通路 耐药相关基因的表达可通过 Akt、ERK 等信号通路对抗肿瘤作用进行调节，阻断相关通路可抑制肿瘤耐药基因的表达^[24]。B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点 1 (B cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1, BMI1) 是多种肿瘤细胞自我更新的主要基因，也是肿瘤细胞耐药的重要影响因素。BMI1 可抑制肿瘤细胞氧化作用，导致耐药的发生^[25]。ERK 通路在调节 BMI1 的表达中起着重要作用^[24]。GTP-RhoA 是 ERK 通路的上游启动因子，据报道^[15]，在 IL-24 高表达的 B 细胞淋巴瘤中 GTP-RhoA 表达水平降低，相应地，ERK 通路调节的耐药相关基因 BMI1 表达水平下降，表明 GTP-RhoA 是 IL-24 调节肿瘤耐药相关基因 BMI1 表达的关键分子。

3.4 IL-24 调节肿瘤细胞自噬相关信号通路 自噬

是细胞内重要的物质分解代谢途径,作为真核生物中高度保守并依赖于溶酶体的降解过程,它在维持细胞正常代谢、内环境稳态和基因组完整性等方面发挥重要作用。在肿瘤细胞快速生长和转移阶段,自噬可抵抗应激条件,维持肿瘤细胞生存,参与其耐药的发生。其中,化疗药物的应用在诱导适应性细胞自噬的发生中起着重要作用。细胞自噬相关蛋白与P-gp耐药蛋白表达的动态平衡是乳腺癌多柔比星耐药的重要因素,下调自噬相关蛋白的表达可逆转该肿瘤细胞的耐药性^[11]。IL-24可通过抑制肿瘤细胞自噬相关蛋白的表达逆转肿瘤细胞耐药。Liu等^[12]报道,多柔比星可诱导骨肉瘤细胞产生适应性细胞自噬,相应地,自噬可减少骨肉瘤细胞凋亡,IL-24的高表达可抑制骨肉瘤细胞中多柔比星诱导的自噬启动信号因子LC3-II表达,抑制骨肉瘤细胞自噬,从而增强多柔比星对肿瘤细胞的杀伤作用。

4 IL-24抑制肿瘤细胞DNA损伤修复增强化疗杀伤效应

DNA损伤修复是导致肿瘤细胞耐药的又一重要原因。许多化疗药物如铂类药物、拓扑异构酶抑制剂、烷化剂药物可导致肿瘤细胞DNA损伤。而肿瘤细胞DNA损伤修复机制极大地影响了药物的疗效^[26]。因此,研发抑制肿瘤细胞DNA损伤修复的药物是对肿瘤细胞化疗增敏的重要途径。目前,抑制DNA修复酶是抑制DNA损伤修复的最佳方案。应用IL-24抑制肿瘤细胞DNA损伤修复在一些研究中取得了良好效果。

O6甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase, MGMT)是由人类MGMT基因编码的一种蛋白质,可修复DNA损伤,对基因稳定性起着重要作用。在脑部肿瘤细胞中可检测到高水平的MGMT,并与治疗黑色素瘤、神经细胞瘤的主要化疗药物替莫唑胺耐药相关,MGMT的修复机制可阻碍替莫唑胺发挥作用^[27]。Zheng等^[28]报道,替莫唑胺对黑色素瘤细胞的化疗敏感性与内源性MGMT水平呈负相关,高表达的IL-24与其受体结合,导致p53活化,从而下调MGMT的表达水平。在最近的一项相关研究中,应用新型腺病毒诱导IL-24在替莫唑胺耐药黑色素瘤细胞中高表达得出了一致结论^[15]。

5 结语

为克服反复化疗后肿瘤细胞对其失去敏感性,联合治疗被广泛应用于研究。IL-24在联合化疗药物增强肿瘤细胞化疗敏感性的研究中呈现良好的前景。研究表明,以腺病毒为载体诱导IL-24表达可选择性增强其在肿瘤细胞中的表达水平,显著发挥其肿瘤化疗增敏效应^[7, 11-12, 15]。近年来,干细胞因其定向分化潜能等特性被广泛用于疾病的治疗^[29]。研究者以转基因胚胎干细胞为载体介导IL-24在某些特殊类型肿瘤中的高表达,突破了腺病毒为载体时人体生理屏障、特殊类型肿瘤细胞不易转染等限制,更好地发挥了IL-24增强肿瘤细胞化疗敏感性的作用^[30]。此外,IL-24亦可增强肿瘤放疗敏感性^[5, 30],但其对肿瘤放疗增敏的机制仍未完全清晰,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Jiang H, Lin JJ, Su ZZ, *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): 2477-2486.
- [2] Caudell EG, Mumm JB, Poindexter N, *et al.* The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation-associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24[J]. *J Immunol*, 2002, 168(12): 6041-6046.
- [3] 王少慧, 郑锐青, 孙万邦. Mda-7/IL-24及其抗肿瘤机理研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2013, 36(1): 36-40.
- [4] Buzas K, Oppenheim JJ, Zack Howard OM. Myeloid cells migrate in response to IL-24[J]. *Cytokine*, 2011, 55(3): 429-434.
- [5] 陈雄艳, 李丽娥, 盛伟华, 等. 人白细胞介素-24基因的克隆及序列测定[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2003, 23(3): 279-281.
- [6] Eager R, Harle L, Nemunaitis J. Ad-MDA-7; INGN 241: A review of preclinical and clinical experience[R]. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(10): 1633-1643.
- [7] Xu M, Tang X, Guo J, *et al.* Reversal effect of adenovirus-mediated human interleukin 24 transfection on the cisplatin resistance of A549/DDP lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 2843-2851.
- [8] 郭锦锦, 王少慧, 孙万邦, 等. GeXP检测rhIL-24联合DDP对A549/DDP细胞凋亡相关基因的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(2): 186-189.
- [9] Mao Z, Bian G, Sheng W, *et al.* Adenovirus-mediated IL-24 expression enhances the chemosensitivity of multidrug-resist-

- ant gastric cancer cells to cisplatin[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2288-2296.
- [10] Emdad L, Lebedeva IV, Su ZZ, *et al.* Melanoma differentiation associated gene-7/ interleukin-24 reverses multidrug resistance in human colorectal cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 2985-2994.
- [11] Amirzada MI, Ma X, Gong X, *et al.* Recombinant human interleukin 24 reverses adriamycin resistance in a human breast cancer cell line[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5): 915-919.
- [12] Liu Z, Xu L, Yuan H, *et al.* Oncolytic adenovirus-mediated mda-7/IL-24 expression suppresses osteosarcoma growth and enhances sensitivity to doxorubicin[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6358-6364.
- [13] Fang P, Zhang X, Gao Y, *et al.* Reversal effect of melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 on multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2012, 295(10): 1639-1646.
- [14] Ma M, Zhao L, Sun G, *et al.* Mda-7/IL-24 enhances sensitivity of B cell lymphoma to chemotherapy drugs[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 3122-3130.
- [15] Jiang G, Sun C, Li RH, *et al.* Enhanced antitumor efficacy of a novel oncolytic adenovirus combined with temozolomide in the treatment of melanoma *in vivo*[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(1): 75-85.
- [16] Wang Q, Zhu Y, Yang P, *et al.* Is mda-7/IL-24 a potential target and biomarker for enhancing drug sensitivity in human glioma U87 cell line ?[J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2013, 296(8): 1154-1160.
- [17] Chatterjee S, Damle SG, Sharma AK. Mechanisms of resistance against cancer therapeutic drugs[R]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(12): 1105-1112.
- [18] Szabó E, Türk D, Telbisz Á, *et al.* A new fluorescent dye accumulation assay for parallel measurements of the ABCG2, ABCB1 and ABCC1 multidrug transporter functions[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190629.
- [19] Sousa D, Lima RT, Vasconcelos MH. Intercellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles[R]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(10): 595-608.
- [20] Zhang Y, Gong W, Wang Y, *et al.* Exploring movement and energy in human P-glycoprotein conformational rearrangement[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2018, 24: 1-16.
- [21] Di Nicolantonio F, Knight LA, Glaysher S, *et al.* *Ex vivo* reversal of chemoresistance by tariquidar (XR9576)[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(9): 861-869.
- [22] Chang S, Yang J, Chen W, *et al.* Antitumor activity of an adenovirus harboring human IL-24 in colon cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(1): 395-401.
- [23] Bicocca VT, Chang BH, Masouleh BK, *et al.* Crosstalk between ROR1 and the pre-B cell receptor promotes survival of t(1; 19) acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 656-667.
- [24] Yan F, Bai LP, Gao H, *et al.* EGF reverses multi-drug resistance via the p-ERK pathway in HepG2/ADM and SMMC7721/ADM hepatocellular carcinoma models[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(6): 2619-2623.
- [25] Siddique HR, Parray A, Tarapore RS, *et al.* BMI1 polycomb group protein acts as a master switch for growth and death of tumor cells; Regulates TCF4-transcriptional factor-induced BCL2 signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e60664.
- [26] Bouwman P, Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signaling on cancer chemotherapy response and resistance[R]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(9): 587-598.
- [27] Lai SW, Huang BR, Liu YS, *et al.* Differential characterization of temozolomide-resistant human glioma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E127.
- [28] Zheng M, Bocangel D, Ramesh R, *et al.* Interleukin-24 overcomes temozolomide resistance and enhances cell death by down-regulation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human melanoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(12): 3842-3851.
- [29] 黄洁芳, 徐浣白, 张雁云. 干细胞因子治疗——研究与展望[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(5): 433-436.
- [30] Germano IM, Emdad L, Qadeer ZA, *et al.* Embryonic stem cell (ESC)-mediated transgene delivery induces growth suppression, apoptosis, radiosensitization, and overcomes temozolomide resistance in malignant gliomas[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(9): 664-674.