

- 7 Belyakov OV, Malcolmson AM, Folkard M, et al. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts. *Br J Cancer*, 2001, 84(5): 674-679.
- 8 Zhou H, Randers-Pehrson G, Geard C, et al. Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells. *Radiat Res*, 2003, 160(5): 512-516.
- 9 Roy K, Kodama S, Suzuki K, et al. Hypoxia relieves X-ray-induced delayed effects in normal human embryo cells. *Radiat Res*, 2000, 154(6): 659-666.
- 10 Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment, a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. *Radiat Res*, 2001, 156(5): 618-627.
- 11 Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat Res*, 2003, 159(5): 567-580.
- 12 Shao C, Stewart V, Folkard M, et al. Nitric oxide-mediated signaling in the bystander response of individually targeted glioma cells. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8437-8442.
- 13 Khodarev N, Beckett M, Labay E, et al. STAT1 is overexpressed in tumors selected for radioresistance and confers protection from radiation in transduced sensitive cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(6): 1714-1719.
- 14 Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effect: past history and future directions. *Radiat Res*, 2001, 155(6): 759-767.
- 15 Sawant S, Randers-Pehrson G, Geard C, et al. The bystander effect in radiation oncogenesis. I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat Res*, 2001, 155(3): 397-401.

(收稿日期: 2007-01-09)

白细胞介素24的研究进展

刘永哲 金顺子

【摘要】 白细胞介素 24 是白细胞介素 10 家族的成员, 其除细胞因子本质外, 还能够诱导不同的肿瘤细胞凋亡, 而对正常细胞没有影响。它能促进旁观者抗肿瘤效应, 在动物模型中能抑制肿瘤生长和血管形成, 具有辐射增敏作用和调节免疫反应作用。

【关键词】 白细胞介素类; 细胞凋亡; 辐射耐受性

【中图分类号】 Q691 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0179-04

Progress of interleukin-24 study

LIU Yong-zhe, JIN Shun-zi

(Key Laboratory of Radiobiology, Ministry of Health, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China)

【Abstract】 Interleukin-24 (IL-24) is a member of interleukin-10 family. Besides its character as a cytokine, IL-24 could induce apoptosis of different kinds of tumor cells without any harmful effects to normal cells. IL-24 could both promote bystander anti-tumor effect, inhibit tumor growth and angiogenesis in animal models. It also has effects of radiosensitization and immunoregulation.

【Key words】 Interleukins; Apoptosis; Radiation tolerance

肿瘤的基因治疗是将对肿瘤有直接或间接杀伤作用的基因经载体转入体内, 在肿瘤的生长部位进行表达, 杀伤肿瘤。目前, 选择有效的目的基因成为研究的热点。白细胞介素 24(interleukin-24, IL-24)能够通过不同的途径抑制肿瘤, 并且能够提高肿瘤细胞的辐射敏感性, 而对正常细胞没有影响。在此, 对 IL-24 基因的研究现状进行综述, 以期为

肿瘤治疗方案的研究提供新的思路。

1 IL-24 的来源及免疫学功能

1995 年, 美国哥伦比亚大学的 Jiang 等^[1]报道, 经干扰素-β(interferon-beta, IFN-β)和 mezerein 共同处理过的人黑色素瘤细胞株 HO-1 能够产生一种新的基因——黑色素瘤分化相关基因 7(melanoma differentiation-associated gene 7, MDA-7)。根据染色体定位、转录调控和蛋白表达等特征, 2002 年由 Caudell 等^[2]提出将其重新命名为 IL-24 基因。人

作者单位: 130021 长春, 吉林大学公共卫生学院 卫生部放射生物学重点实验室

通讯作者: 金顺子(E-mail: shunzij@yahoo.com.cn)

IL-24 基因 mRNA 在胸腺、脾、外周血白细胞、黑色素细胞中都有表达,而在黑色素瘤细胞中随着肿瘤恶性程度的增加,其表达逐渐减少,用 IFN- β 和 mezerein 联合刺激也可在一些正常细胞和肿瘤细胞中诱导其表达^[3]。

Caudell 等^[2]报道,IL-24 可诱导外周血单核细胞分泌高水平的 IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IFN- γ 以及低水平的 IL-1 β 、IL-12 和粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)。由 IL-24 介导的这些 Th1 型细胞因子的诱导作用可以被 IL-10 所阻断,提示这两种相关联的蛋白质家族成员可能具有拮抗作用。

2 IL-24 与肿瘤

2.1 IL-24 促进肿瘤细胞凋亡

IL-24 可通过多种途径抑制肿瘤生长。研究表明,IL-24 可特异地抑制多种肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡,如:黑色素瘤、神经胶质细胞瘤、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌、肝癌等,而对上皮细胞、纤维母细胞、星形胶质细胞、黑色素细胞或内皮起源的细胞等正常细胞却没有影响^[4]。IL-24 促进肿瘤细胞凋亡的机制很复杂,研究表明,有大量信号通路和细胞内分子的参与。

(1)线粒体途径。Lebedeva 等^[5]报道,IL-24 能促进线粒体发生机能障碍和诱导活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生,从而促进前列腺癌细胞发生凋亡。IL-24 的促进凋亡作用可被线粒体通透性转变抑制剂 (环孢菌素 A 等)和抗氧化剂(N-乙酰半胱氨酸等)抑制。

(2)依赖双链化 RNA 的蛋白激酶 (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)途径。Pataer 等^[6]报道,在人肺癌细胞系 A549 细胞和 H1299 细胞中,IL-24 能诱导并激活 PKR,引起真核翻译起始因子 2 的 α 亚基磷酸化,抑制蛋白质总体翻译水平,诱导肺癌细胞凋亡。用抑制 PKR 活化的丝氨酸和(或)苏氨酸激酶抑制剂 2-氨基嘌呤处理细胞,则 IL-24 引起的细胞凋亡被抑制。

(3)p38 丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)途径。Sarkar 等^[7]报道,腺病毒介导的 IL-24 基因转染黑色素瘤细胞后,生长停滞 DNA 损伤诱导基因 (growth arrest DNA

damage inducible gene, GADD)的 mRNA 和蛋白的表达呈时间和剂量依赖性增加,其中 GADD153、GADD45 γ 、GADD45 α 和 GADD34 较明显,用 p38 MAPK 途径选择性抑制剂 SB203580 处理后可有效抑制 IL-24 诱导的 GADD 的蛋白表达,阻止 IL-24 介导的抑制肿瘤细胞生长和促进凋亡作用。

(4)胞外信号调节激酶 1/2 (extra cellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路。Sauane 等^[8]报道,IL-24 可通过活化 ERK1/2 信号通路而促进前列腺癌细胞凋亡。

(5)凋亡蛋白和抗凋亡蛋白。IL-24 可通过提高凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的比例促进肿瘤细胞凋亡。Su 等^[9]报道,腺病毒介导 IL-24 基因转染胰腺癌细胞株后,在对 IL-24 敏感的几种胰腺癌细胞中,凋亡蛋白 Bax 蛋白表达升高,抗凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白表达下降,而在对 IL-24 不敏感的细胞中 Bax 和 Bcl-2 蛋白均无变化。

(6)TNF 相关凋亡诱导配体及其死亡受体 4。Ramesh 等^[10]报道,IL-24 可以通过上调 TNF 相关凋亡诱导配体及其死亡受体 4 来促进肺癌细胞凋亡。

(7) β -联蛋白和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3-K)。Mhashilkar 等^[11]报道,IL-24 可通过抑制 β -联蛋白和 PI3-K 信号通路促进肺癌和乳腺癌细胞的凋亡。

2.2 IL-24 抑制血管形成

文献报道,IL-24 可通过抑制血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子来诱导血管内皮细胞分化和迁移,阻止新生血管形成,降低异种移植肿瘤的血管密度^[10]。此作用是由 IL-22 受体介导活化信号转导及转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription-3, STAT-3) 信号通路来完成的,不依赖 IFN- γ 、IL-10,并且比相同浓度的内皮抑素的抑制效应高 10~50 倍。

2.3 IL-24 抑制肿瘤细胞的转移扩散

Ramesh 等^[12]用腺病毒介导 IL-24 基因转染 H1299 细胞和 A549 细胞后,通过下调 PI3-K 和蛋白激酶 B、病灶黏连激酶、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的合成,使肿瘤细胞体外侵袭转移能力下降。

2.4 IL-24 促进旁观者抗肿瘤效应

IL-24 引起旁观者抗肿瘤效应最初是在胰腺肿瘤细胞中被发现,即在最初没有转染 IL-24 基因的

邻近肿瘤细胞中存在“有效的旁观者凋亡诱导效应”。Su 等^[13]研究表明, 转染表达 IL-24 基因的重组腺病毒载体的正常细胞被诱导而分泌 IL-24, 从而改变了含有功能性 IL-20/IL-22 受体的肿瘤细胞的不依赖支持物生长、侵袭力、存活率和辐射敏感性等特性。IL-24 的分泌及联合辐射引发的旁观者抗肿瘤效应不仅存在于有 IL-24 基因表达或者是辐射敏感的肿瘤细胞中, 也同样存在于过表达抗凋亡蛋白 Bcl-2 或 Bcl-x 配体, 且抵抗任意一种单独治疗的肿瘤细胞中。Mhashilkar 等^[14]研究表明, 分泌的可溶性 IL-24 蛋白, 可能对周围未转染 IL-24 基因的癌细胞引发“旁观者杀伤”效应。

3 IL-24 与电离辐射

IL-24 能提高不同肿瘤细胞的辐射敏感性。Nishikawa 等^[15]报道, 通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 c-Jun 激活的凋亡途径, IL-24 可以增强非小细胞肺癌的辐射敏感性。Yacoub 等^[16]研究也表明, IL-24 可通过提高 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 (c-Jun N-terminal kinase 1/2, JNK1/2) 信号通路来抑制胶质母细胞瘤的增殖和克隆, 并使癌细胞对辐射敏感性增加。表达 IL-24 的胶质母细胞瘤细胞系经放疗后, JNK1/2 信号通路被活化而 ERK1/2 信号通路抑制, 抑制 JNK1/2 可消除 IL-24 的辐射增敏效应。Dent 等^[17]报道, 电离辐射与 IL-24 产生的 ROS 和 IL-24 的辐射致敏性质直接相关。Nishikawa 等^[18]研究表明, IL-24 可通过抑制参与 DNA 双链断裂修复的非同源末端连接修复通路中的 Ku70、XRCC4 和 DNA 连接酶 IV 来提高 A549 细胞的辐射敏感性。

电离辐射可以增强 IL-24 基因治疗的效果。文献报道, IL-24 基因治疗能够诱导卵巢癌细胞的凋亡, 但凋亡率较低, 而电离辐射与 IL-24 基因联合应用使卵巢癌细胞的凋亡增加^[19]; bcl-x 配体基因和 bcl-2 基因的异位过表达能抑制 IL-24 在前列腺癌细胞中引起的凋亡, 而这种抑制作用可以被电离辐射联合 IL-24 基因治疗所逆转^[20]。

4 展望

IL-24 一方面具有调节免疫反应的作用, 另一方面可特异地抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成, 而对正常细胞的生长和死

亡却没有影响, 抗癌谱广, 副作用小, 因此 IL-24 基因在肿瘤的基因治疗中将发挥独特的优势。同时, IL-24 能够增强肿瘤细胞的辐射敏感性, IL-24 基因作为放射治疗恶性肿瘤的辅助手段也将有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 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. *Oncogene*, 1995, 11(12): 2477-2486.
- 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 Immunol*, 2002, 168(12): 6041-6046.
- Huang EY, Madireddi MT, Gopalkrishnan RV, 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. *Oncogene*, 2001, 20 (48): 7051-7063.
- Fisher PB, Gopalkrishnan RV, Chada S, et al. Mda-7/IL-24, a novel cancer selective apoptosis inducing cytokine gene: from the laboratory into the clinic. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(4): 23-37.
- Lebedeva IV, Su ZZ, 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. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8138-8144.
- Pataer A, Vorburger SA, Barber GN, et al. Adenoviral transfer of the melanoma differentiation-associated gene-7 induces apoptosis of lung cancer cells via up-regulation the double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR). *Cancer Res*, 2002, 62(8): 2239-2243.
- Sarkar D, Su ZZ, Lebedeva IV, 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 p38MAPK. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (15): 10054-10059.
- Sauane M, Lebedeva IV, Su ZZ, et al. Melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 promotes tumor cell-specific apoptosis through both secretory and nonsecretory pathways. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 2988-2993.
- Su Z, Lebedeva IV, Gopalkrishnan RV, et al. A combinatorial approach for selectively inducing programmed cell death in human pancreatic cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (18): 10332-10337.
- 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. *Cancer Res*, 2003, 63 (16): 5105-5113.
- Mhashilkar AM, Stewart AL, Sieger K, et al. MDA-7 negatively regulates the beta-catenin and PI3K signaling pathways in breast and lung tumor cells. *Mol Ther*, 2003, 8: 207-219.
- Ramesh R, Ito I, Gopalan B, et al. Ectopic production of MDA-7/IL-

- 24 inhibits invasion and migration of human lung cancer cells. *Mol Ther*, 2004, 9(4): 510-518.
- 13 Su Z, Emdad L, Sauane M, et al. Unique aspects of mda-7/IL-24 antitumor bystander activity: establishing a role for secretion of MDA-7/IL-24 protein by normal cells. *Oncogene*, 2005, 24 (51): 7552-7566.
- 14 Mhashilkar AM, Schrock RD, Hindi M, et al. Melanoma differentiation associated gene-7 (mda-7) : a novel anti-tumor gene for cancer gene therapy. *Mol Med*, 2001, 7(4): 271-282.
- 15 Nishikawa T, Ramesh R, Munshi A, et al. Adenovirus-mediated mda-7 (IL24) gene therapy suppresses angiogenesis and sensitizes NSCLC xenograft tumors to radiation. *Mol Ther*, 2004, 9(6): 818-828.
- 16 Yacoub A, Mitchell C, Lebedeva IV, et al. Mda-7 (IL-24) Inhibits growth and enhances radiosensitivity of glioma cells in vitro via JNK signaling. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(4): 347-353.
- 17 Dent P, Yacoub A, Grant S, et al. MDA-7/IL-24 regulates proliferation, invasion and tumor cell radiosensitivity: a new cancer therapy?. *J Cell Biochem*, 2005, 95(4): 712-719.
- 18 Nishikawa T, Munshi A, Story MD, et al. Adenoviral-mediated mda-7 expression suppresses DNA repair capacity and radiosensitizes non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene*, 23(42): 7125-7131.
- 19 Emdad L, Sarkar D, Lebedeva IV, et al. Ionizing radiation enhances adenoviral vector expressing mda-7/IL-24-mediated apoptosis in human ovarian cancer. *J Cell Physiol*, 2006, 208(2): 298-306.
- 20 Su ZZ, Lebedeva IV, Sarkar D, et al. Ionizing radiation enhances therapeutic activity of mda-7/IL-24: overcoming radiation- and mda-7/IL-24-resistance in prostate cancer cells overexpressing the antiapoptotic proteins bcl-xL or bcl-2. *Oncogene*, 2006, 25 (16): 2339-2348.

(收稿日期: 2006-08-07)

S100A8 与辐射相关性的研究进展

丛悦 陈肖华 祝鑫瑜

【摘要】 S100A8 钙结合蛋白是高度保守的、低分子质量的酸性蛋白, 具有多种生理学功能。小鼠 S100A8 蛋白对于骨髓细胞是一种很强的化学诱导剂, 参与众多的急性和慢性炎症反应, 并与癌症的发生密切相关, S100A8 基因的失活可导致胚胎死亡。在 MCF-7 细胞、表皮细胞以及骨髓等组织中, 辐射可以诱导 S100A8 基因的表达, 由此确定 S100A8 基因是新的辐射诱导基因。

【关键词】 辐射效应; 紫外线; 基因, S100A8

【中图分类号】 Q691 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0182-03

Progress on the relativity between gene S100A8 and radiation

CONG Yue, CHEN Xiao-hua, ZHU Xin-yu

(Department of Acute Radiation Sickness, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

【Abstract】 S100A8 calcium-binding protein is highly conserved, low-molecular-weight acidic protein with important functions. Murine S100A8 is a potent chemoattractant for myeloid cells, and has been associated with a number of acute and chronic inflammatory conditions. Inactivation of the S100A8 gene is embryonic lethal. Evidence has indicated that ionizing radiation can induce expression of S100A8 gene, so we confirm that S100A8 gene is a new radiation-induced gene.

【Key words】 Radiation effects; Ultraviolet rays; Gene, S100A8

文献报道, 运用抑制消减杂交和 cDNA 阵列杂交等分子生物学技术, 研究 7Gy γ 射线照射后 C57BL/6J 小鼠骨髓基因在 mRNA 水平上的差异表达, 筛选到辐射诱导基因中免疫相关基因 S100A8 可能是一个新的辐射相关差异表达基因^[1]。Staben 运用 cDNA 阵列杂交和实时定量 PCR 技术筛选人乳腺癌细胞 MCF-7 的辐射诱导基因, 也检测到

S100A8 基因的表达。Crimbaldeston 等^[2]研究证实, 小鼠表皮角质细胞受长波紫外线 (ultraviolet A, UVA) 照射后也有 S100A8 基因表达。

1 S100A8 基因的表达调节

S100A8 基因启动子存在一些与转录因子结合的保守结构域。这些转录因子与基本的、组织特异的、发育相关的以及被诱导的基因表达相关, 也与髓系细胞分化和炎症反应基因的表达有关。

1.1 S100A8 基因的表达调节

S100A8 基因在巨噬细胞中可被一些细胞因子

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30400119)

作者单位: 100850 北京, 军事医学科学院放射医学研究所急性放射病损伤治疗研究室

通讯作者: 陈肖华 (E-mail: Chenxh@nic.bmi.ac.cn)