

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Ключевые слова:

интерлейкин-24 (IL-24), противоопухолевое действие, иммуномодуляция, апоптоз, аутофагия, ангиогенез, миграция, метастазирование, химиорезистентность.

ИНТЕРЛЕЙКИН-24 — СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНДУКТОР ГИБЕЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННО ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК

В обзоре проанализированы современные данные о структуре, продуцировании и биологических эффектах интерлейкина-24 (IL-24). Мультифункциональность этого цитокина, в частности его уникальная способность тормозить опухолевый рост, повреждать злокачественно трансформированные клетки, не влияя на нормальные, обусловила его активное изучение. Показано, что повреждающее действие IL-24 осуществляется посредством широкого диапазона механизмов, включающего различные формы апоптоза и аутофагии, ингибицию ангиогенеза, торможение миграции и метастазирования опухолевых клеток, влияние на стволовую раковую клетку, иммунологические механизмы. В равной степени важно, что воздействие IL-24 позволяет преодолеть опухолевую резистентность к химио- и радиотерапии.

В 90-х годах прошлого столетия большой группой исследователей (P. Fisher, H. Jiang, M. Sauane, I. Lebedeva, P. Gupta и др.) на основе гибридизации библиотеки cДНК из клеток меланомы человека, в том числе обработанных INF β и мезерином (ингибитор протеиназы С), был идентифицирован ген *Mda-7*, а затем выделен контролируемый им белок. В последующем продукт гена *Mda-7* был назван интерлейкином (IL)-24 [1–5]. В настоящее время IL-24 классифицирован как член суперсемейства IL-10, в которое также входят IL-19, -20, -22, -26 и субсемейство IL-28 (IL-28A, -28B и -29) [6].

Структура, рецепторы, продуценты. IL-24 имеет от 20 до 30% структурной гомологии по аминокислотному составу с IL-10, -19, -20, -22, наибольшее сходство — с IL-20, что проявляется не только в структурной близости, но и в способности активировать одни и те же сигнальные пути, общностью ряда биологических (например активное влияние на кератиноциты) и иммуномодулирующих эффектов. Ген, контролирующий экспрессию IL-24, подобно генам *IL-10*, -19, -20 и -22, высоко консервативен и расположен в 1q32–33-й хромосоме рядом с большой группой меланомодифференцировочных генов, которые участвуют в различных процессах регуляции клеток [3–5]. В связи с особыми свойствами гена *IL-24* (супрессия опухолевого роста) он был определен как супрессорный [3]. IL-24 состоит из 206 аминокислот и в зрелой форме представляет собой фосфорилированный гликопротеин с молекулярной массой около 28 кД [1, 2]. Белок, подобный *mda-7/IL-24*, выявлен также у мышей и назван FISP; секретируется Th2-лимфоцитами (Th2-Лф) и имеет 69% структурной гомологии с IL-24 человека, однако роль FISP у мышей не совсем ясна [7].

Основные продуценты IL-24 (рис. 1): Th1-лимфоциты (Th1-Лф), активированные макрофаги, В-лимфоциты (В-Лф), эндотелиальные клетки, дендритные клетки (ДК), активированные моноциты, тучные клетки [9, 10]. Процесс повышения IL-24 в клетках-продуцентах, в частности Th1-Лф, происходит при кооперации транскрипционных факторов STAT-6 и JUN [11].

Эффекты IL-24 реализуются через два гетеродимерных рецепторных комплекса — IL-20R1/IL-20R2 и IL-22R1/IL-20R2; связывание с обоими комплексами приводит к активации STAT-3, что характерно и для других членов этого семейства. Связывание с рецепторным комплексом IL-20R1/IL-20R2 могут осуществлять и такие члены семейства, как IL-19, -20, а с IL-22R1/IL-20R2 — IL-20 [8]. Указанные рецепторы экспрессируют клетки легких, кожи (кератиноциты), предстательной железы, яичников, тимуса, селезенки и др. [7].

Биологические эффекты. Подобно другим членам суперсемейства, IL-24 характеризуется большим разнообразием биологических эффектов. Практически сразу же после его идентификации было показано, что он обладает уникальной способностью, которая не присуща ни другим членам суперсемейства IL-10, ни другим IL, известным в настоящее время. Речь идет о способности селективно тормозить рост и индуцировать гибель только злокачественных клеток (ЗЛК), не оказывая влияния на нормальные. Это уникальное свойство IL-24 не могло не вызвать вопроса, чем именно оно обусловлено и не связано ли с уникальностью структуры данного IL. Оказалось, что существует связь между *net*-гликозилированием, стабильностью и активностью этого цитокина. В отличие от других членов семейства IL-10, IL-24 должен быть гликозилирован,

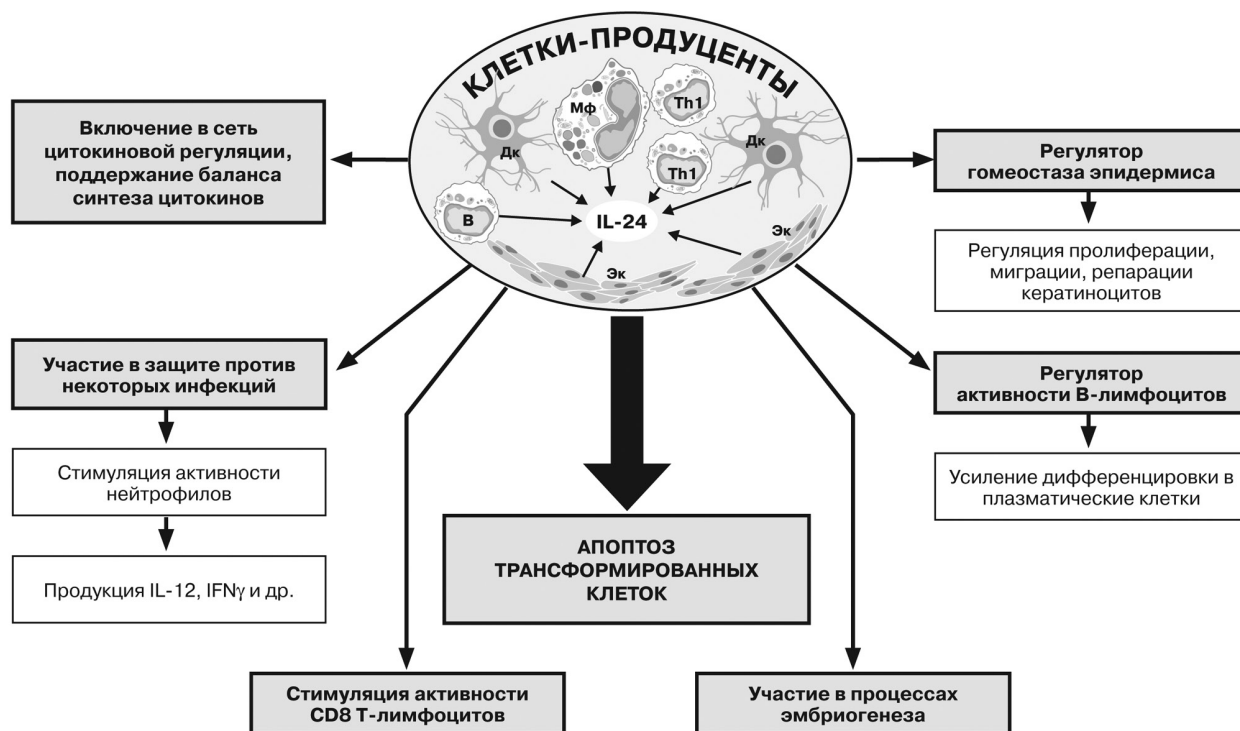


Рис. 1. Иммуномодулирующие эффекты IL-24. Дк — дендритные клетки, Мф — макрофаги, Эк — эндотелиальные клетки

что обеспечивает его растворимость и биологическую активность. Кроме того, IL-24, по сравнению с другими IL своего суперсемейства, отличается особенностями дисульфидного перераспределения [12].

Избирательная способность индуцировать гибель ЗЛК была подтверждена параллельным исследованием большого количества культур, полученных из различных нормальных тканей, а также ЗЛК, выделенных из различных опухолей (таблица) [7]. Следует обратить особое внимание на то, что антипролиферативный эффект IL-24 проявляется не только в отношении ЗЛК, но и клеток, для которых характерна выраженная пролиферация при другой патологии. Например, при образовании келлоидов фибробласты начинают активно пролиферировать; трансфекция гена *IL-24* приводила к изменению митотического цикла и гибели таких клеток без влияния на нормальные фибробласты [13].

Таблица
Влияние IL-24 на различные нормальные и трансформированные клетки (по P. Gupta, 2006)

| Отсутствие эффекта роста | Торможение роста |
|--|---------------------------------|
| Эпителиальные клетки молочной железы (HuMEC) | Карцинома молочной железы |
| Эпителиальные клетки предстательной железы (HuPEC) | Карцинома предстательной железы |
| Меланоциты (NHuMel) | Меланома |
| Клетки эпителия бронхов (HNBE) | Рак легкого |
| Астроциты (PHFA) | Мультиформная глиобластома |
| Фибробласты кожи (MJ90) | Остеосаркома |
| Фибробласты кожи (HF) | Карцинома кишки |
| Фибробласты легких (NHLF) | Назофарингеальная карцинома |
| Эндотелиальные клетки (HuVEC) | Карцинома поджелудочной железы |
| Эпителиальные клетки почек | Карцинома шейки матки |
| Мезотелиальные клетки | Карцинома яичника |

Способность IL-24 селективно повреждать ЗЛК стала доминирующей в оценке его биологических эффектов и поэтому не случайно у отдельных исследователей возник вопрос: является ли он классическим цитокином или его следует рассматривать как белок с выраженным супрессирующим влиянием на опухоль? В настоящее время не вызывает сомнений, что IL-24 — активный иммуномодулятор, который в равной степени обладает и свойствами белка, супрессирующего злокачественный рост [14]. Можно говорить о следующих путях влияния IL-24 на систему иммунитета.

Иммуномодулирующее действие IL-24 особенно наглядно проявляется в том, что он является активным участником **системы цитокиновой регуляции**. Так, IL-2, -7, -15, TNFα, GM-CSF стимулируют экспрессию мРНК IL-24, а цитокины, продуцируемые Th2-Лф, и интерфероны — секрецию этого белка клетками периферической крови [15]. Продуцирование IL-24 Th1-Лф ингибируется IL-10. В свою очередь IL-24 проявляет антагонистическую активность в отношении IL-10 [16]. Выяснилось также, что IL-24 может ингибировать продукцию IL-6 [17]. Перечисленные факты свидетельствуют, что IL-24 включен в регуляцию баланса синтеза IL. В то же время растворимая форма IL-24 дозозависимо усиливает секрецию TNFα и IL-6 моноцитами периферической крови человека, что позволяет рассматривать его как иммуномодулятор моноцитов [8, 18, 19].

Регуляция активности В-Лф. IL-24 проявляет себя и в качестве регулятора активности В-Лф: при добавлении в культуру клеток этой субпопуляции он усиливает дифференцировку В-Лф в плазматические

клетки и клетки памяти, активирует рецептор В-Лф (BCR), усиливает пролиферацию клеток, экспрессирующих CD40, и рассматривается как важный фактор дифференцировки В-Лф в Т-зависимые антигены [20].

Для формирования иммунологического ответа крайне важна способность IL-24 усиливать **антиген-презентирующую способность ДК**, что проявляется в усилении их функциональной активности и экспрессии многих активационных молекул [21, 22]. Влияние на активность антигенпрезентирующих клеток подтверждается тем, что после обработки IL-24 мононуклеаров периферической крови усиливается продукция IL-6, IFN γ , IL-1 β , GM-CSF, которые активируют способность соответствующих клеток усиливать презентацию антигена [23].

IL-24 является важным регулятором функций эпидермиса: активно включается в репарационные процессы, ингибирует пролиферацию и миграцию кератиноцитов в условиях воспаления; при его недостатке (опыты на мышах) повышается летальность, развивается гиперплазия эпидермиса, нарушается дифференцировка кератиноцитов [18]. В связи с влиянием на кератиноциты интересны и новые данные о том, что непосредственный контакт активированных Т-Лф с тучными клетками приводит к выделению различных медиаторов, включая IL-24, что особенно выражено в участках псориазических повреждений. В связи с этим предполагается, что продукция IL-24 при псориазе — механизм, с помощью которого тучные клетки включаются в хронические воспалительные заболевания кожи, что сопровождается фосфорилированием и активацией STAT3 в кератиноцитах [24].

IL-24 может проявлять себя и как фактор иммунологической защиты против инфекций, что показано на различных моделях (вирулентный штамм *S. typhimurium*, некоторые токсинообразующие бактерий и др.). Выявлено, что иммуномодулирующие эффекты IL-24 распространяются не только на упомянутые выше клетки иммунной системы, но и на нейтрофилы и CD8⁺Т-Лф. На модели инфекции *S. typhimurium* у мышей показано, что экзогенный IL-24 оказывает эффект защиты и стимулирует нейтрофилы к продуцированию NO, IL-12 и IFN γ , а также активирует CD8⁺Т-Лф как *in vivo*, так и *in vitro* [21]. Весьма вероятно, что IL-24 может выполнять защитную роль и в процессе эмбриогенеза в условиях воздействия различных микробных агентов [25].

По мере изучения IL-24 становятся явными его раннее неизвестные свойства. Так, в опытах на модели рака молочной железы крыс показано, что IL-24 ингибирует продукцию IL-6 и выполняет нейропротекторную роль; эффект сопровождается усилением секреции β -эндорфина, который входит в эндогенную опиоидную систему [17].

Таким образом, IL-24 в равной степени может рассматриваться как цитокин с иммуномодулиру-

ющим действием и способностью избирательно индуцировать гибель ЗлК (см. рис. 1). В связи с этим возникает принципиальный вопрос: какие условия необходимы для осуществления общебиологического действия IL-24, а какие — для индукции клеточной смерти? К ответу на этот вопрос нас приближает точка зрения Р. Gupta, I. Lebedeva, P. Fisher и соавторов. В соответствии с ней конечный эффект IL-24 зависит от его концентрации: физиологический уровень контролирует клеточный рост и реализует иммуномодулирующий эффект в условиях нормы, а выраженное повышение уровня IL-24 индуцирует гибель клетки [7] (рис. 2).

Противоопухолевое действие. Способность IL-24 селективно индуцировать повреждение ЗлК нашла убедительные подтверждения при изучении различных опухолей человека и животных. Общая оценка результатов этих исследований свидетельствует об их идентичности и отсутствии противоречий. Перечень опухолей, в отношении которых зарегистрировано повреждающее действие IL-24, очень велик: меланома, рак яичника, предстательной железы, легкого, молочной железы, желудка, инвазивная мультиформная глиобластома, ларингокарцинома, остеосаркома, глиомы и др. [26–35].

При общей оценке IL-24 как селективного индуктора гибели ЗлК объективность обязывает и к упоминанию единичных работ, авторы которых располагают другими данными. Продемонстрировано, что IL-24 существенно увеличивает экспрессию MMP-7 и усиливает рост клеток плоскоклеточной карциномы кожи. Авторы не сомневаются в противоопухолевой активности IL-24 в отношении других солидных опухолей, однако полагают, что IL-24 может быть мишенью для терапии плоскоклеточной карциномы кожи [36]. Показно также, что под воздействием IL-24 в большинстве клеточных линий меланомы кожи не происходит повреждения клеток; только в клетках трех линий, экспрессирующих рецептор IL-24, отмечено их незначительную гибель. Приведенные данные послужили основанием для вывода, что главная биологическая роль IL-24 состоит в физиологической регуляции клеток дермы [37]. Такое заключение не в полной мере убедительно, так как приведенные результаты не сопоставимы с объемом исследований авторов, которые придерживаются иной точки зрения.

Констатация бесспорной способности индуцировать гибель ЗлК вызвала большой интерес к изучению **механизмов противоопухолевого действия IL-24**. Оказалось, что такое действие осуществляется с помощью различных механизмов, однако независимо от пути гибели клетки изменения в ней начинаются с развития ретикулоэндотелиального стресса (РЭС). В настоящее время можно говорить о следующих основных механизмах IL-24-индуцированного торможения опухолевого роста: апоптозе, аутофагии, ингибировании ангиогенеза, торможении миграции ЗлК и метастазирования, влиянии на стволовые

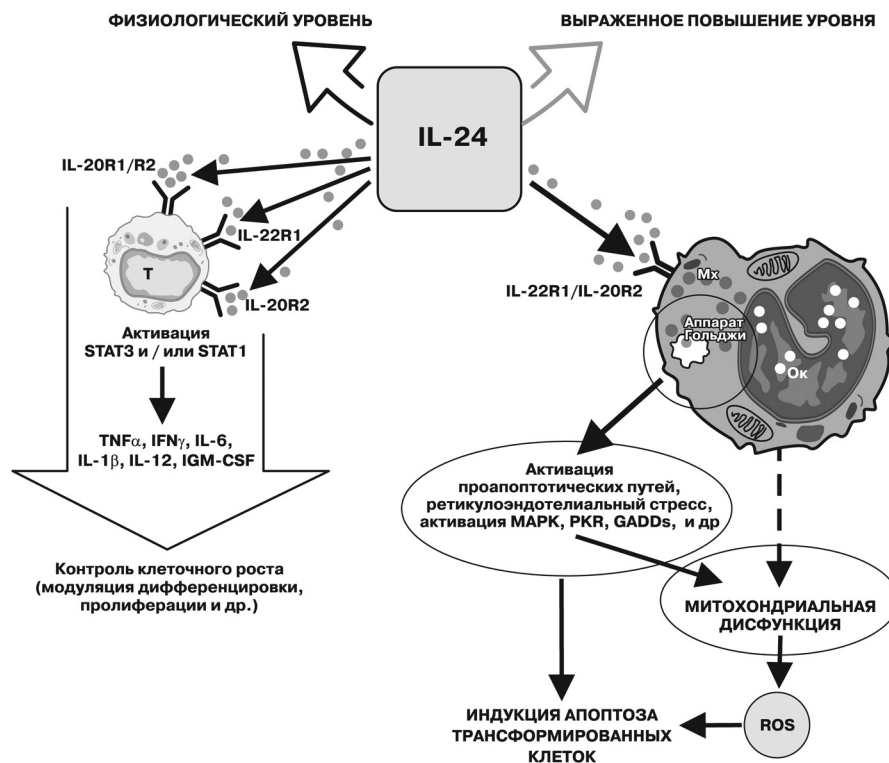


Рис. 2. Эффекты IL-24 при различных уровнях его продуцирования

опухолевые клетки, индукции иммунологических противоопухолевых механизмов.

Изучение апоптоза (Ап) под влиянием IL-24, проведенное при исследовании различных опухолей, показало, что последний способен индуцировать различные сигнальные пути, которые чаще всего обуславливают I тип клеточной смерти (рис. 3). Несмотря на то что в клетках различных опухолей могут преобладать отдельные механизмы Ап, во многих случаях клеточная смерть связана с активацией каспаз-9, -3 и цитохрома С [38]. Апоптотические сигналы начинаются с митохондрий, увеличивают проницаемость их мембран, что приводит к выделению проапоптотических белков (цитохром С, Smac, Omi) в цитоплазму. Цитохром С вместе с фактором, активирующим апоптотическую протеазу (Araf-1), индицирует каскад каспаз и экспрессию проапоптотических белков — Bax, Bak, Bid, Vim, Bad, Noxa, Puma, среди которых основную роль играют Bak и Bax [39].

Развитие Ап под влиянием IL-24 может быть проиллюстрировано следующими примерами. Значительное число работ отражает изучение влияния IL-24 на клетки рака молочной железы. Установлен ряд важных фактов: 1) IL-24 вызывает селективный Ап клеток рака молочной железы; 2) в системах *in vitro* и *in vivo* с использованием nude-мышей показано, что введение Ad.IL-24 приводит практически к полной иррадикации как первичных, так и метастазирующих опухолей; 3) действие IL-24 происходит при активации Jak и STAT, а передача сигнала осуществляется через гетеродимерный рецепторный комплекс IL-20R1/IL-

20R2 [8, 26]. Последнее подтверждено данными об ослаблении влияния IL-24 при введении антител против IL-20R1 [16]. Введение Ad.IL-24 на фоне РЭС сопровождается развитием следующих процессов: фосфорилирования R-подобной протеинкиназы (PERK), снижения ERK1/2 и Akt-фосфорилирования, активации JNK1/2 и p38 MAPK, шаперонов и др., которые приводят к усилению экспрессии проапоптотических белков [7]. Следует добавить, что введение Ad.IL-24 тормозит подвижность и миграцию ЗлК. В клинических исследованиях на основании иммуногистохимического анализа опухолей больных отмечено выраженное снижение уровня транскрипта IL-24 при раке молочной железы; степень снижения коррелировала с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью [41].

Действие Ad.IL-24 при аденокарциноме желудка (опыты *in vitro* и *in vivo*) сопровождалось развитием Ап, сочеталось с торможением ангиогенеза, ослаблением миграции ЗлК, митохондриальной дисфункцией, активацией каспаз, а также генерацией ROS — кислородных радикалов [32]. Торможение роста, отмеченное и при исследовании клеток карциномы гортани, сочеталось с усилением экспрессии проапоптотических молекул и активацией каспазы-3. Параллельное изучение нормальных клеток эпителия гортани и ЗлК выявило интересный факт: экспрессия проапоптотических молекул и активация каспазы-3 не оказывала влияния на рост нормальных клеток (свидетельство селективной ингибиции роста клеток под влиянием Ad.IL-24) [35].

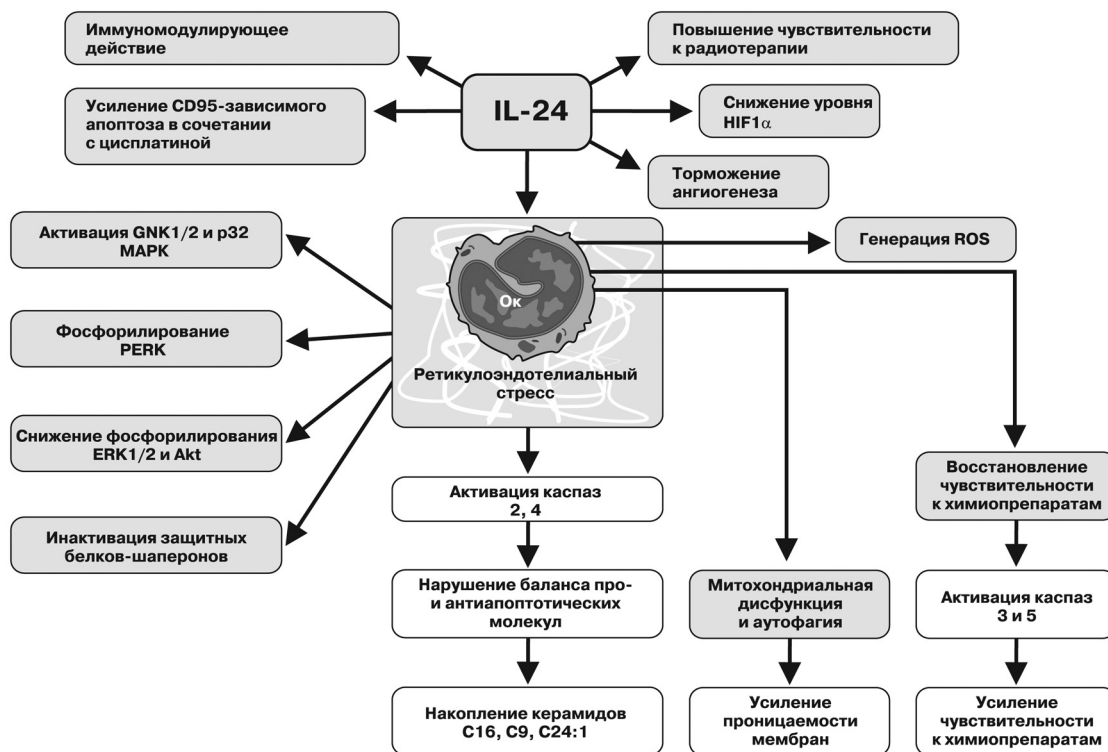


Рис. 3. Возможные механизмы Ап различных опухолевых клеток под влиянием IL-24

Много исследований проведено на клетках меланомы. Факт избирательной индукции Ап под влиянием IL-24 подтвержден многократно. Отмечено, что IL-24 вызывает изменения на различных уровнях, включая генетический. В частности, происходит увеличение экспрессии генов, кодирующих белки GADD (growth arrest and DNA damage), что сопровождается увеличением p38 MAPK и последующим Ап [26, 27, 40].

Развитие РЭС с нарушением баланса про- и антиапоптотических молекул оказалось характерным и для клеток рака предстательной железы. Однако при раке данной локализации в Ап включается еще одна антиапоптотическая молекула — Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1), что приводит к последующему усилению экспрессии Bax, накоплению керамидов (C16, C29, C24:1), которые рассматривают как ключевой медиатор IL-24-зависимой гибели клеток рака предстательной железы [29, 30].

Избирательное повреждение под влиянием IL-24 ЗлК выявлено и в различных линиях глиом, а трансфекция Ad.IL-24 в эти клетки индуцирует РЭС (с участием каспаз-2, -4) и активацию различных проапоптотических путей, которые в конечном итоге концентрируются в митохондриях. Авторы предполагают, что в этих случаях изменяется экспрессия про- и антиапоптотических молекул (Bcl-2, Bcl-x, Bak, Bax, APO2/TRAIL и др.), происходит инактивация ERK1/2, активация JAK1–3, инактивация ретикулоэндотелиального белка — шаперона и др. [42].

Выраженный Ап под влиянием IL-24 отмечен и при других опухолях (ларингокарцинома, остеосаркома, рак мочевого пузыря), что нередко сочета-

лось с другими противоопухолевыми механизмами IL-24 — антиангиогенным действием, ослаблением миграции на фоне экспрессии проапоптотических молекул [33, 34, 43].

Появились данные, которые позволяют утверждать об определенной независимости Ап клеток некоторых опухолей от ряда супрессорных генов (p53, INK4a и др.). При изучении гепатокарциномы выявлено, что под влиянием IL-24 ингибция метастазирования и ангиогенеза связана со снижением экспрессии генов, контролирующих STAT-3, MMP-2, VEGF, TGFβ; выраженный антиметастатический эффект Ad.IL-24 усиливался при его комбинации с доксорубицином [31]. К аналогичному результату при изучении гепатокарциномы приходят и другие авторы: торможение роста опухоли и ингибцию метастазирования отмечали на фоне снижения экспрессии генов, контролирующих STAT-3, MMP-2, VEGF, FGFB; развитие Ап в этих случаях авторы связывают с повышением проницаемости мембран, выделением цитохрома С и др., что особенно выражено при сочетанном введении Ad.IL-24 и Bax [44, 45].

Перечень механизмов повреждающего действия IL-24 пополняется новыми данными. Так, наряду с геном этого цитокина в гибели клетки может принимать участие ген SARI (супрессор AP-1), регулируемый IFNβ; эта регуляция осуществляется посттранскрипционно; ингибция SARI приводит к развитию резистентности [46]. В развитии Ап значительную роль играет SIR (Sigma I receptor), который взаимодействует с шапероном и участвует в гибели клетки. Значение SIR в Ап как активного участника специ-

фической цитотоксичности PL-24 для ЗЛК показана при исследовании линий различных опухолей [47].

Наряду с Ап гибель ЗЛК может происходить по II типу запрограммированной клеточной смерти (PCD), который известен как **аутофагия** и представляет собой катаболический процесс, сопровождающийся снижением функций клеток, развитием стресса, изменениями ДНК и органелл [48]. Следует обратить внимание, что аутофагия может проявляться в различных формах и выполнять как защитную, так и повреждающую функцию, что объясняет, почему она характерна для различных физиологических и патологических процессов [48]. Особенно важна роль аутофагии для элиминации ЗЛК, а снижение ее активности приводит к развитию многих опухолей. Как правило, аутофагия начинается на фоне РЭС, который может быть индуцирован многими патологическими состояниями (воспаление, гипоксия, рак), а также нарушением питания. Если учесть, что воспаление и гипоксия — практически постоянные спутники злокачественной трансформации, становится очевидным, что для развития аутофагии создается особенно благоприятный фон. При этом не менее важное значение имеет и нарушение метаболизма клетки, которому во многом способствуют химио- и радиотерапия, применяемые у больных онкологического профиля [49, 50].

Аутофагия ЗЛК начинается с накопления основного субстрата этого процесса — белка p62, что приводит к активации NF-κB и способствует развитию резистентности, а также гипоксии, обусловленной стрессом. В дальнейшем наступает нарушение регуляции в митохондриях, повышается уровень ROS и др. [51]. Комплекс этих процессов позволяет рассматривать аутофагию как дефект хромосомного метаболизма [52].

Одну из ключевых ролей играет белок Beclin-1 (Atg6), в частности его C-терминальный участок, который после расщепления каспазой может вызывать Ап митохондрий [50]. Схематически развитие аутофагии можно представить следующим образом: 1) накопление аутофагосом, образующихся из мембранных везикул, и повышение их активности; 2) появление аутолизосом; 3) образование фагосом [53]. Действие PL-24 приводит к РЭС, отщеплению N-терминального остатка Beclin-1, расщеплению калпаина и развитию аутофагии, которая может переходить в Ап [49]. Beclin-1 действует как опухолевый супрессор, поэтому нарушение на уровне гена этого белка, а также снижение его активности приводят к развитию рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, лимфом, снижению выживаемости больных с этими опухолями.

Значение макроаутофагии особенно ярко проявляется при недостаточной активности таких проапоптотических белков, как Вах и Вак, что может быть охарактеризовано как первичный клеточный путь деградации долгоживущих белков [39, 49, 54].

В заключение краткой информации об аутофагии ЗЛК необходимо отметить, что аутофагия и Ап — процессы, которые нередко взаимосвязаны: в одних случаях они развиваются одновременно, в других — последовательно. H. Naredi и соавторы в опытах с различными вирусными векторами при введении PL-24 в сочетании с ингибитором гистондиацетилазы в клетки рака почки и многоформной глиобластомы отмечали торможение роста ЗЛК. В таких условиях происходит усиление и пролонгирование Ап со снижением экспрессии апоптотического белка BCL-XL и активацией CD95, а также развитие аутофагии при увеличении фосфорилирования PERK, синтазы-6, генерации ROS и Ca_2^+ [55, 56]. Возможность параллельного развития аутофагии и Ап наблюдали и другие авторы, которые использовали обработку клеток глиомы PL-24 и глутатион-S-трансферазой [57]. Введение плазмиды ДНК PL-24 в клетки глиомы сопровождалось выраженным торможением роста опухоли, преодолением радиорезистентности и восстановлением чувствительности к темозоломиду. Авторы полагают, что такой эффект — результат инициации Ап и аутофагии: в первом случае возникают экспрессия проапоптотических молекул и стимуляция каспазы-3, а во втором — активация PERK и GADD153 [58].

Возможность последовательной смены «аутофагия → Ап» отмечали при сочетании введения PL-24 и препарата В1–97С1 (sabutocla) в клетки колоректального рака. Авторы предполагают, что указанный эффект обусловлен усилением PL-24-зависимой цитотоксичности к действию препарата В1–97С1, повышением экспрессии и активности проапоптотических молекул Вах и Вак [59]. Указано также, что именно PL-24 при раке предстательной железы осуществляет переключение аутофагии на Ап [60].

Бесспорная роль аутофагии в гибели ЗЛК не является универсальной, так как существуют условия, при которых аутофагия может способствовать и выживаемости ЗЛК, что отмечают при дефиците питания [38].

Одним из важных механизмов противоопухолевого действия PL-24 является его способность **ингибировать ангиогенез**, что проявляется торможением продуцирования ангиогенных факторов, снижением плотности сосудов, ослаблением васкуляризации. Такие данные получены на различных моделях опухолевого роста (рак молочной железы, легкого, гепатокарцинома, ларингокарцинома и др.). Примером могут служить следующие исследования. На модели рака легкого при введении PL-24 выявлены: ингибция дифференцировки эндотелиальных клеток, их миграция, снижение васкуляризации, плотности сосудов и уровня гемоглобина — эффекты, которые реализуются через PL-22R, что дало основание рассматривать PL-24 как потенциальный антиангиогенный цитокин [61]. В большинстве случаев PL-24 ингибирует продуцирование VEGF, что сочетается со снижением плотности микрососудов и тормо-

жением других проангиогенных факторов, — факты, отмеченные при изучении ларингокарциномы и рака молочной железы мыши [62, 63]. Ингибирующее действие IL-24 на ангиогенез, в частности экспрессию мРНК VEGF, сочеталось и со снижением уровня IL-8, что было показано на модели карциномы молочной железы мыши [64]. В опытах с эмбрионами цыпленка, а затем на модели рака желудка (клетки линии SGC700) показано, что IL-24 ингибирует образование капилляров — факт, положенный в основу заключения, что IL-24 может быть использован для лечения рака желудка [65].

Влияние IL-24 активно выражено и в отношении лимфоангиогенеза, что сопровождается снижением метастазирования путем влияния на миграцию ЗЛК и их передвижение по лимфатическим узлам. Такие данные были получены при введении клеток рака молочной железы человека бестимусным мышам. Снижение уровня продукции IL-24 сопровождалось увеличением экспрессии лимфоангиогенных маркеров [66]. Антиангиогенное действие IL-24 нередко сочетается и с его иммуномодулирующими эффектами, в частности влиянием на хемокины и иммунологические процессы, указанные выше [67, 38]. Механизм антиангиогенного действия IL-24 и sIL-24 иллюстрирует рис. 4.

Следует обратить внимание, что эффект некоторых антиангиогенных препаратов также связывают с IL-24. Например, на модели рака молочной желе-

зы мыши (4T1) было показано, что противоопухолевое действие различных форм токотриенола обусловлено его способностью увеличивать экспрессию мРНК IL-24. Эффект торможения роста опухоли сочетался с антиангиогенным действием [64].

Спектр влияний IL-24 включает и активное действие на **миграцию, инвазию и метастазирование** ЗЛК, что отмечено при исследовании клеток различных опухолей. В опытах с клетками меланомы человека показано, что IL-24 ингибирует инвазию различными путями: снижением адгезии и активности NF-kB, экспрессии ICAM-1, MMP-2/9 [68]. Эффект торможения наблюдался и при исследовании гепатоцеллюлярной карциномы, что сопровождалось повышением экспрессии E-кадгерина [69]. Снижение миграции ЗЛК связывают с участием рецептора интегрин, что показано на клетках различных линий (Hela, ACHN, HepG2, A549); торможение миграции влекло за собой также ингибицию пролиферации [70].

Способность тормозить миграцию, инвазию и снижать уровень метастазирования проявляется в отношении не только первичных опухолей, но и метастазирующих, что показано на клетках мелкоклеточного рака легкого [71]. Снижение миграции отмечено и при влиянии рекомбинантного IL-24 на клетки рака молочной железы (линия MDA MB-231) в системах *in vitro* [41].

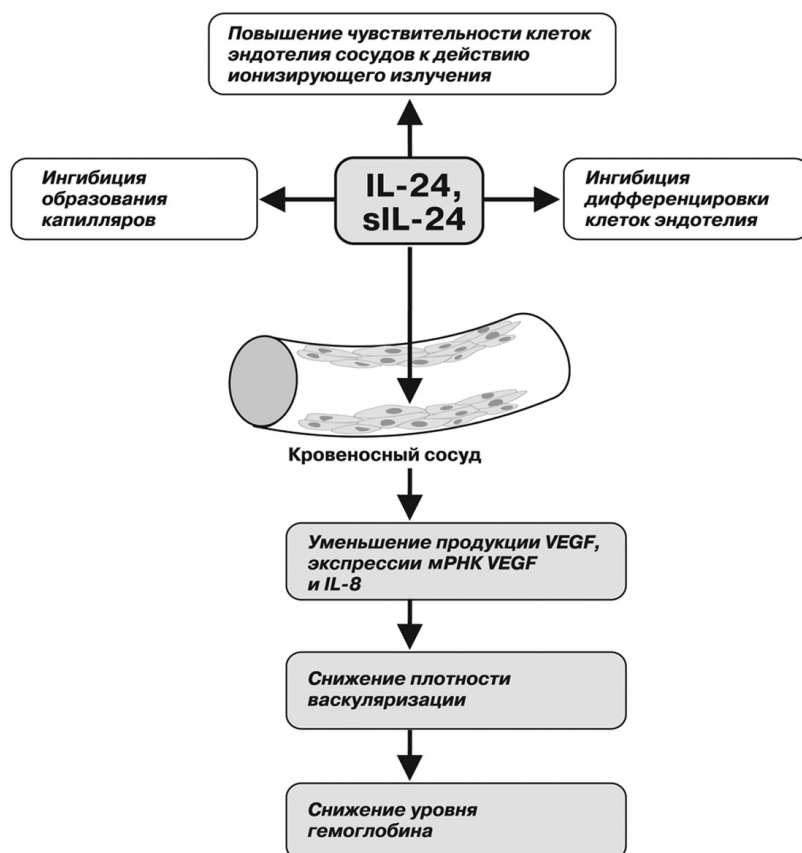


Рис. 4. Механизм антиангиогенного действия IL-24 и sIL-24

Исследователи изучают механизмы торможения миграции и метастазирования под влиянием IL-24. Ингибирующая активность последнего осуществляется путем влияния на Akt и торможения взаимодействия CXCR4/CXCL12, которое является необходимым для инвазии и метастазирования. В связи с этим обоснован вывод, что ингибция CXCR4 — обязательное условие для предотвращения метастазирования [72].

Рассматривая механизмы противоопухолевого действия IL-24, нельзя обойти вниманием и возможность его влияния на **стволовые опухолевые клетки**. Этот аспект представляется очень важным, так как резистентность к лекарственным препаратам может развиваться на уровне именно этих клеток [73]. Подтверждением тому могут быть пока еще не многочисленные, но уже убедительные данные. Обработка Ad.IL-24 стволовых клеток рака молочной железы с характерным фенотипом показала, что IL-24 влияет не только на ЗЛК, но и на стволовые раковые клетки, что во многом повышает эффективность [38]. В генномодифицированных раковых стволовых клетках отмечены Ap, развитие РЭС, снижение пролиферации и супрессия сигнального пути Wnt/b-катенин. Указанный сигнальный путь авторы рассматривают как один из основных путей влияния IL-24 на стволовые раковые клетки; подчеркивается, что аналогичные изменения в нормальных стволовых клетках при действии IL-24 отсутствовали [74]. Методом генной инженерии из IL-24 получена мультифункциональная молекула — SM7L. В системах *in vivo* и *in vitro* на примере клеток мультиформной глиомы показана способность этой молекулы влиять на стволовую клетку [75].

Несомненного внимания заслуживают данные, полученные при исследовании астроцитозависимых стволовых клеток. Генноинженерная модификация IL-24 дала возможность получить плазмиду ДНК, введение которой в клетки различных линий глиомы приводило к развитию Ap, независимого от p53 [58].

Торможение роста опухоли во многих случаях связано также с **активацией иммунологических механизмов**. В первую очередь это объясняется тем, что IL-24 выполняет функции, характерные для медиаторов Th1-Лф [76]. Например, обработка моноцитами периферической крови больных IL-24 усиливала продукцию IL-6, IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-12 и GM-CSF; перечисленные IL являются потентными иммуномодуляторами, могут активировать антигенпрезентирующие клетки, усиливая распознавание опухолевых антигенов [15, 23].

IL-24 в преодолении резистентности к химиопрепаратам (ХП). Активное изучение IL-24 показало, что он обладает еще одной важной особенностью — способностью повышать, а нередко и возвращать чувствительность ЗЛК к ХП. В реализации этой способности IL-24 занимает приоритетное ме-

сто среди других IL [77]. Такая способность IL-24 зарегистрирована в отношении различных опухолей: рака желудка, поджелудочной железы, яичника, меланомы, различных сарком и др. Анализ соответствующих данных свидетельствует, что, во-первых, эта способность IL-24 осуществляется с участием различных механизмов, во-вторых, отдельные из них доминируют в зависимости от особенностей ЗЛК.

Несмотря на новизну вопроса, представляется возможным выделить несколько механизмов, с помощью которых IL-24 участвует в преодолении чувствительности к ХП. 1) Снижение экспрессии MDR (исследовали клетки колоректального рака, резистентные к доксорубину (SW620/Dox) и экспрессирующие P-gp), что сопровождалось увеличением продуцирования ROS и снижением базального митохондриального потенциала [78]. Восстановление чувствительности (*in vivo* и *in vitro*) отмечено и при исследовании MDR-положительных клеток рака желудка (сублиния SGC7901); под влиянием IL-24 усиливалась чувствительность к флуороурацилу, доксорубину и метотрексату [79, 80]. 2) Увеличение накопления препаратов под воздействием IL-24 сопровождалось усилением экспрессии P-gp и глутатиона в клетках глиомы (U87), резистентных к цисплатину, с усилением цитотоксического действия [81]. 3) Стимуляция комплекса процессов — снижение экспрессии белков, участвующих в формировании резистентности (MDR-1, LRP, MRP-1), и подавление активации AP-1 и NF- κ B с восстановлением чувствительности к флуороурацилу и доксорубину, что показано при исследовании клеток меланомы и гепатокарциномы [82]. 4) Индукция продуцирования ROS и модуляция экспрессии про- и антиапоптотических молекул в клетках рака предстательной железы, поджелудочной железы с первичной и приобретенной резистентностью к цисплатину, паклитакселу и камптотецину [83]. 5) Способность индуцировать CD95-зависимый Ap при одновременном введении IL-24 вместе с цисплатином, что сопровождалось усилением эффекта последнего, повышением экспрессии Вах и JNK-2, которое отмечали при исследовании клеток рака яичника [84]. 6) Комбинация Ad.IL-24 с ХП (например доксорубином) усиливает антиметастатический эффект, в частности при гепатоцеллюлярной карциноме [31]. 7) Возвращению чувствительности к ХП может способствовать и снижение продукции VEGF, что выявлено при изучении клеток рака кишечника, резистентных к препаратам платины [85].

IL-24 способен восстанавливать **чувствительность** ЗЛК не только к ХП, но и к **радиотерапии**. Накапливаются факты, согласно которым подобный эффект IL-24 зарегистрирован при многих опухолях (назофарингеальная карцинома, карцинома

молочной, поджелудочной железы, меланома, аденокарцинома легкого и др.). В большинстве случаев восстановление чувствительности к радиотерапии сопровождалось повышением экспрессии проапоптотических молекул и снижением антиапоптотических активацией каспазы-3. Отмечено также повышение экспрессии p21 и p27 и ингибиторов циклинзависимых киназ (карцинома глотки), снижение экспрессии VEGF (поджелудочная железа) и др. [86–89]. Общая картина эффектов IL-24 при радиотерапии может быть дополнена и данными, полученными при воздействии на глиомы. IL-24 снижает уровень HIF-1 α — одного из основных факторов, определяющих реакцию на гипоксию ЗЛК и микроокружения опухоли, — повышает активность каспазы-3, усиливает чувствительность к радиотерапии; гибель ЗЛК реализуется p53-независимым путем [27]. Известные механизмы включения IL-24 в преодоление резистентности ЗЛК к терапевтическим воздействиям иллюстрирует рис. 5.

Из приведенных данных следует, что IL-24 может повышать или восстанавливать чувствительность опухолей к химио- и радиотерапии при различной степени ингибирования роста в зависимости от особенностей опухолевого процесса. Следует также отметить, что в преодолении резистентности к ХП и радиотерапии, помимо перечисленных выше, могут включаться и другие механизмы.

Терапия с использованием IL-24. Множество фактов, полученных в результате экспериментальных исследований и клинических наблюдений, не оставляют сомнений, что IL-24 обладает большим противоопухолевым потенциалом. Анализ соответствующих данных позволяет констатировать идентичность результатов, полученных в клинических и экспериментальных исследованиях; достоверную эффективность использования аденовирусных векторов для трансфекции гена IL-24; достоверное преимущество внутритуморальной терапии, которая сводит к минимуму возможные токсические эффекты; способность IL-24 в одних случаях повышать, а в других — восстанавливать чувствительность к радио- и химиотерапии.

Преклинические испытания с использованием IL-24, проводимые P. Fisher и соавторами, стартовали еще в начале 2000-х годов. Исследователи в большинстве случаев использовали аденовирусный вектор INGN24 [90]. В итоге накоплен значительный материал по эффективному применению IL-24 в терапии больных с различными солидными опухолями, а также некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями [91–95].

Результаты доклинических исследований I фазы клинических испытаний показали эффективность терапии с использованием Ad.IL-24 и при лечении пациентов с первичной и метастазирующей меланомой [96]. Успешной оказалась I фаза клинических испытаний и при таких опухолях, как рак

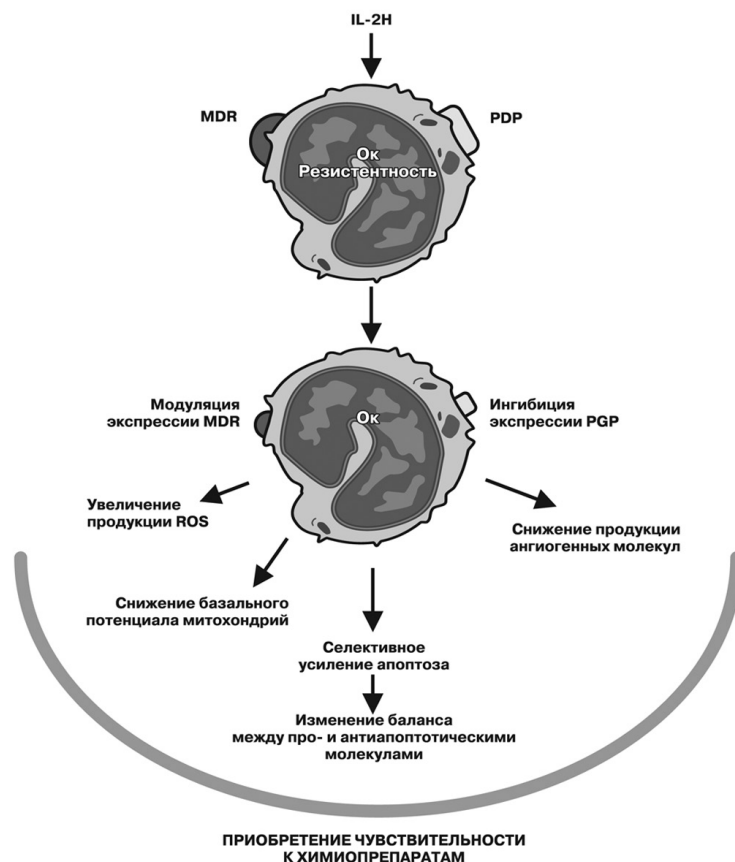


Рис. 5. Общие механизмы включения IL-24 в преодоление химиорезистентности опухолевых клеток

предстательной (введение аденовируса 5/3) и молочной железы с использованием в качестве вектора ДНК и РНК [38, 94, 95].

Результаты доклинических и клинических испытаний явились стимулом для разработки новых подходов к оптимизации терапии. I. Комплексное применение IL-24 с традиционными методами лечения (является особенно важным, если учесть, что IL-24 предотвращает побочные токсические эффекты химиотерапии и повышает чувствительность к химио- и радиотерапии) [97, 98]. II. Сочетанное влияние аденовирусного вектора IL-24 и проапоптотических молекул, в частности Вах (например, используются сДНК-Вах и сДНК-IL-24) [99]. III. Комбинация Ad-IL-24 с различными ингибиторами опухолевого роста [100]. IV. Усиление противоопухолевого действия IL-24 возможно и с учетом иммуномодулирующих эффектов последнего: цитотоксичность IL-24 увеличивается при введении гена IL-24 в ДК, что приводит к усилению презентации антигенов [101].

Перечисленные подходы уже нашли отражение в клинических испытаниях I фазы при лечении больных меланомой, раком поджелудочной, предстательной железы, почки [102, 103].

В настоящее время продолжается активный поиск путей оптимизации эффектов IL-24. В связи с тем, что IL-24 может усиливать антигенпрезентирующие свойства ДК, было проведено культивирование клеток гепатокарциномы с аутологичными ДК, модифицированными Ad-IL-24, и получение соответствующая вакцина. Такие ДК проявляли высокий уровень активности (экспрессия различных активационных маркеров). Сделано заключение, что такой подход может быть использован для получения вакцины для лечения гепатоцеллюлярной карциномы [101]. В исследованиях с использованием клеток A549 карциномы легкого [100] продемонстрировано, что сочетанное применение Ad-IL-24 с представителем семейства ингибиторов роста опухоли ING4 (Ad-ING4-IL-24) вызывает выраженную супрессию роста и Ап клеток, повышение экспрессии p21, p27, Fas, Вах, повышение активности каспаз-8, -9, -3, снижение Bcl-2. На основании полученных данных авторы заключают, что указанное сочетание может быть перспективным. Выяснение механизма IL-24-индуцированного Ап, в частности на клетках рака предстательной железы, показало, что IL-24 взаимодействует с Bcl-1; это взаимодействие сочетается с кульминацией Ап и рассматривается авторами как инновационное направление в лечении рака предстательной железы [104].

Таким образом, уникальность структуры IL-24 и его биологических эффектов убедительно свидетельствует, что IL-24 — мультифункциональный цитокин, обладающий иммуномодулирующими свойствами и способностью селективно повреждать злокачественно трансформированные клетки,

не влияя на нормальные. Повреждающее действие IL-24 осуществляется с включением различных механизмов широкого диапазона, реализующихся на уровне как собственно опухолевых клеток (включая стволовые), так и их микроокружения. В равной степени важно, что противоопухолевое действие IL-24 сопровождается не только гибелью раковой клетки, но и преодолением резистентности к химио- и радиотерапии. Указанные свойства IL-24 полностью обосновывают широкое проведение доклинических и клинических исследований по его использованию в лечении больных со злокачественными новообразованиями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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. *Oncogene* 1995; **11**: 2477–86.
2. 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): 7051–63.
3. 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): 6041–46.
4. Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; **13** (3): 223–40.
5. Schaefer G, Venkataraman C, Schindler U. Cutting edge: FISP (IL-4-induced secreted protein), a novel cytokine-like molecule secreted by Th2 cells. *J Immunol* 2001; **166** (10): 5859–63.
6. Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, *et al.* Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol* 2001; **167** (7): 3545–49.
7. Gupta P, Su ZZ, Lebedeva IV, *et al.* mda-7/IL-24: multi-functional cancer-specific apoptosis-inducing cytokine. *Pharmacol Ther* 2006; **111** (3): 596–628.
8. Wang M, Tan Z, Zhang R, *et al.* Interleukin 24 (MDA-7/MOB-5) signals through two heterodimeric receptors, IL-22R1/IL-20R2 and IL-20R1/IL-20R2. *J Biol Chem* 2002; **277** (9): 7341–7.
9. He M, Liang P. IL-24 transgenic mice: *in vivo* evidence of overlapping functions for IL-20, IL-22, and IL-24 in the epidermis. *J Immunol* 2010; **184** (4): 1793–8.
10. Shefler I, Pasmanik-Chor M, Kidron D, *et al.* T cell-derived microvesicles induce mast cell production of IL-24: relevance to inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133** (1): 217–24.
11. Sahoo A, Lee CG, Jash A, *et al.* Stat6 and c-Jun mediate Th2 cell-specific IL-24 gene expression. *J Immunol* 2011; **186** (7): 4098–109.
12. Fuson KL, Zheng M, Craxton M, *et al.* Structural mapping of post-translational modifications in human interleukin-24: role of N-linked glycosylation and disulfide bonds in secretion and activity. *J Biol Chem* 2009; **284** (44): 30526–33.
13. Liang J, Huang RL, Huang Q, *et al.* Adenovirus-mediated human interleukin 24 (MDA-7/IL-24) selectively suppresses proliferation and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg* 2011; **66** (6): 660–6.
14. Otkjaer K, Holtmann H, Kragstrup TW, *et al.* The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA. *PLoS One* 2010; **5**: 8671.

15. **Poindexter NJ, Walch ET, Chada S, Grimm EA.** Cytokine induction of interleukin-24 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol* 2005; **78** (3): 745–52.
16. **Zheng M, Bocangel D, Doneske B, et al.** Human interleukin 24 (MDA-7/IL-24) protein kills breast cancer cells via the IL-20 receptor and is antagonized by IL-10. *Cancer Immunol Immunother* 2007; **56** (2): 205–15.
17. **Zhao Y, Tian L, Sheng W, et al.** Hypalgesia effect of IL-24, a quite new mechanism for IL-24 application in cancer treatment. *J Interferon Cytokine Res* 2013; **33** (10): 606–11.
18. **Poindexter NJ, Williams RR, Powis G, et al.** IL-24 is expressed during wound repair and inhibits TGF α -induced migration and proliferation of keratinocytes. *Exp Dermatol* 2010; **19** (8): 714–22.
19. **Mumm JB, Ekmekcioglu S, Poindexter NJ, et al.** Soluble human MDA-7/IL-24: characterization of the molecular form(s) inhibiting tumor growth and stimulating monocytes. *J Interferon Cytokine Res* 2006; **26** (12): 877–86.
20. **Maarof G, Bouchet-Delbos L, Gary-Gouy H, et al.** Interleukin-24 inhibits the plasma cell differentiation program in human germinal center B cells. *Blood* 2010; **115** (9): 1718–26.
21. **Ma Y, Chen H, Wang Q, et al.** IL-24 protects against *Salmonella typhimurium* infection by stimulating early neutrophil Th1 cytokine production, which in turn activates CD8 $^+$ T cells. *Eur J Immunol* 2009; **39** (12): 3357–68.
22. **Pei DS, Yang ZX, Zhang BF, et al.** Enhanced apoptosis-inducing function of MDA-7/IL-24 RGD mutant via the increased adhesion to tumor cells. *J Interferon Cytokine Res* 2012; **32** (2): 66–73.
23. **Li MC, He SH.** IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; **10** (5): 620–5.
24. **Shefler I, Pasmanik-Chor M, Kidron D, et al.** T cell-derived microvesicles induce mast cell production of IL-24: relevance to inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133** (1): 217–24.
25. **Nace J, Fortunato SJ, Maul H, Menon R.** The expression pattern of two novel cytokines (IL-24 and IL-29) in human fetal membranes. *J Perinat Med* 2010; **38** (6): 665–70.
26. **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 p38 MAPK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99** (15): 10054–9.
27. **Su ZZ, Lebedeva IV, Sarkar D, et al.** Melanoma differentiation associated gene-7, mda-7/IL-24, selectively induces growth suppression, apoptosis and radiosensitization in malignant gliomas in a p53-independent manner. *Oncogene* 2003; **22** (8): 1164–80.
28. **Yu X, Xia W, Zhang T, et al.** Enhanced cytotoxicity of IL-24 gene-modified dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells to hepatocellular carcinoma cells. *Int J Hematol* 2010; **92** (2): 276–82.
29. **Dash R, Richards JE, Fisher PB, et al.** Mechanism by which Mcl-1 regulates cancer-specific apoptosis triggered by mda-7/IL-24, an IL-10-related cytokine. *Cancer Res* 2010; **70** (12): 5034–45.
30. **Sauane M, Su ZZ, Dash R, et al.** Ceramide plays a prominent role in MDA-7/IL-24-induced cancer-specific apoptosis. *J Cell Physiol* 2010; **222** (3): 546–55.
31. **Wang CJ, Zhang H, Chen K, et al.** Ad.mda-7 (IL-24) selectively induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cell lines, suppresses metastasis, and enhances the effect of doxorubicin on xenograft tumors. *Oncol Res* 2010; **18** (11–12): 561–74.
32. **Wei N, Fan JK, Gu JF, Liu XY.** Double-regulated oncolytic adenovirus-mediated interleukin-24 overexpression exhibits potent antitumor activity on gastric adenocarcinoma. *Hum Gene Ther* 2010; **21** (7): 855–64.
33. **Liu J, Sheng W, Xie Y, et al.** The *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of adenovirus-mediated interleukin-24 expression for laryngocarcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; **25**: 29–38.
34. **Han Y, Miao J, Sheng W, et al.** Interleukin 24 inhibits growth and induces apoptosis of osteosarcoma cells MG-63 *in vitro* and *in vivo*. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2009; **25**: 1538–45.
35. **Chen X, Liu D, Wang J, et al.** Suppression effect of recombinant adenovirus vector containing hIL-24 on Hep-2 laryngeal carcinoma cells. *Oncol Lett* 2014; **7** (3): 771–7.
36. **Mitsui H, Suarez-Farinas M, Gulati N, et al.** Gene Expression Profiling of the Leading Edge of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: IL-24-Driven MMP-7. *J Invest Dermatol* 2014; **134** (5): 1418–27.
37. **Kreis S, Philippidou D, Margue C, Behrmann I.** IL-24: a classic cytokine and/or a potential cure for cancer? *J Cell Mol Med* 2008; **12**: 2505–10.
38. **Panneerselvam J, Munshi A, Ramesh R.** Molecular targets and signaling pathways regulated by interleukin (IL)-24 in mediating its antitumor activities. *J Mol Signal* 2013; **8** (1): 15.
39. **Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S.** Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci* 2014; **15** (2): 3145–53.
40. **Sauane M, Gopalkrishnan RV, Lebedeva I, et al.** Mda-7/IL-24 induces apoptosis of diverse cancer cell lines through JAK/STAT-independent pathways. *J Cell Physiol* 2003; **196** (2): 334–45.
41. **Patani N, Douglas-Jones A, Mansel R, et al.** Tumour suppressor function of MDA-7/IL-24 in human breast cancer. *Cancer Cell Int* 2010; **10**: 29.
42. **Yacoub A, Park MA, Dent P, et al.** Caspase-, cathepsin-, and PERK-dependent regulation of MDA-7/IL-24-induced cell killing in primary human glioma cells. *Mol Cancer Ther* 2008; **7**: 297–313.
43. **Jia J, Li S, Gong W, et al.** mda-7/IL-24 induces apoptosis in human GBC-SD gallbladder carcinoma cells via mitochondrial apoptotic pathway. *Oncol Rep* 2011; **25**: 195–201.
44. **Li J, Shi L, Zhang X, et al.** Recombinant adenovirus IL-24-Bax promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2010; **17**: 771–79.
45. **Xue XB, Xiao CW, Zhang H, et al.** Oncolytic adenovirus SG600-IL24 selectively kills hepatocellular carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 4677–84.
46. **Dash R, Bhoopathi P, Das SK, et al.** Novel mechanism of MDA-7/IL-24 cancer-specific apoptosis through SARI induction. *Cancer Res* 2014; **74** (2): 563–74.
47. **Do W, Herrera C, Mighty J, et al.** Sigma 1 Receptor plays a prominent role in IL-24-induced cancer-specific apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; **439** (2): 215–20.
48. **Gewirtz DA.** The four faces of autophagy: implications for cancer therapy. *Cancer Res* 2014; **74** (3): 647–51.
49. **Klionsky DJ.** Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. Review. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8** (11): 931–7.
50. **Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, et al.** Regulation of autophagy by NF κ B transcription factor and reactive oxygen species. *Autophagy* 2007; **3** (4): 390–2.
51. **Shimizu S, Konishi A, Nishida Y, et al.** Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. 2010; **29** (14): 2070–82.
52. **Perez-Sala D, Boya P, Ramos I, et al.** The C-terminal sequence of RhoB directs protein degradation through an endo-lysosomal pathway. *PLoS One* 2009; **4** (12): e8117.
53. **Klionsky DJ, Eskelinen EL, Deretic V.** Autophagosomes, phagosomes, autolysosomes, phagolysosomes, autophagolysosomes... Wait, I'm confused. *Autophagy* 2014; **10** (4): 549–51.
54. **Liu C, Yan X, Wang HQ, et al.** Autophagy-independent enhancing effects of Beclin 1 on cytotoxicity of ovarian cancer cells mediated by proteasome inhibitors. *BMC Cancer* 2012; **12**: 622.
55. **Hamed HA, Das SK, Sokhi UK, et al.** Combining histone deacetylase inhibitors with MDA-7/IL-24 enhances killing of renal carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2013; **14** (11): 1039–49.

56. **Hamed HA, Yacoub A, Park MA, et al.** Histone deacetylase inhibitors interact with melanoma differentiation associated-7/interleukin-24 to kill primary human glioblastoma cells. *Mol Pharmacol* 2013; **84** (2): 171–81.
57. **Park MA, Yacoub A, Sarkar D, et al.** PERK-dependent regulation of MDA-7/IL-24-induced autophagy in primary human glioma cells. *Autophagy* 2008; **4** (4): 513–5.
58. **Germano IM, Emdad L, Qadeer ZA, et al.** Embryonic stem cell (ESC)-mediated transgene delivery induces growth suppression, apoptosis and radiosensitization, and overcomes temozolomide resistance in malignant gliomas. *Cancer Gene Ther* 2010; **17** (9): 664–74.
59. **Dash R, Azab B, Quinn BA, et al.** Apogossypol derivative BI-97C1 (Sabutoclax) targeting Mcl-1 sensitizes prostate cancer cells to mda-7/IL-24-mediated toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108** (21): 8785–90.
60. **Bhutia SK, Das SK, Azab B, et al.** Autophagy switches to apoptosis in prostate cancer cells infected with melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 (mda-7/IL-24). *Autophagy* 2011; **7**: 1076–7.
61. **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): 5105–13.
62. **Liu J, Sheng W, Xie Y, et al.** The *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of adenovirus-mediated interleukin-24 expression for laryngocarcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; **25** (1): 29–38.
63. **Zhao Y, Li Z, Sheng W, et al.** Adenovirus-mediated ING4/IL-24 double tumor suppressor gene co-transfer enhances antitumor activity in human breast cancer cells. *Oncol Rep* 2012; **28** (4): 1315–24.
64. **Selvaduray KR, Radhakrishnan AK, Kutty MK, Nesaretanam K.** Palm tocotrienols inhibit proliferation of murine mammary cancer cells and induce expression of interleukin-24 mRNA. *J Interferon Cytokine Res* 2010; **30** (12): 909–16.
65. **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**: 818–28.
66. **Frewer NC, Ye L, Sun PH, et al.** Potential implication of IL-24 in lymphangiogenesis of human breast cancer. *Int J Mol Med* 2013; **31** (5): 1097–104.
67. **Chada S, Ramesh R, Mhashilkar AM.** Cytokine- and chemokine-based gene therapy for cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2003; **5** (5): 463–74.
68. **Lin BW, Jiao ZL, Fan JF, et al.** Inhibitory effect of melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 on invasion *in vitro* of human melanoma cancer cells. *J Korean Med Sci* 2013; **28** (6): 833–9.
69. **Huo W, Li ZM, Zhu XM, et al.** MDA-7/IL-24 suppresses tumor adhesion and invasive potential in hepatocellular carcinoma cell lines. *Oncol Rep* 2013; **30** (2): 986–92.
70. **Zhang BF, Liu JJ, Pei DS, et al.** Potent antitumor effect elicited by RGD-mda-7, an mda-7/IL-24 mutant, via targeting the integrin receptor of tumor cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; **26** (5): 647–55.
71. **Ramesh R, Ito I, Saito Y, et al.** Local and systemic inhibition of lung tumor growth after nanoparticle-mediated mda-7/IL-24 gene delivery. *DNA Cell Biol* 2004; **23**: 850–57.
72. **Dai X, Mao Z, Huang J, et al.** The CXCL12/CXCR4 autocrine loop increases the metastatic potential of non-small cell lung cancer *in vitro*. *Oncol Lett* 2013; **5** (1): 277–82.
73. **Zhou BB, Zhang H, Damelin M, et al.** Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2009; **8** (10): 806–23.
74. **Bhutia SK, Das SK, Azab B, et al.** Targeting breast cancer-initiating/stem cells with melanoma differentiation-associated gene-7/interleukin-24. *Int J Cancer* 2013; **133** (11): 2726–36.
75. **Hingtgen S, Kasmieh R, Elbayly E, et al.** A first-generation multi-functional cytokine for simultaneous optical tracking and tumor therapy. *PLoS One* 2012; **7** (7): e40234.
76. **Ramesh R, Ioannides CG, Roth JA, Chada S.** Adenovirus-mediated interleukin (IL)-24 immunotherapy for cancer. *Methods Mol Biol* 2010; **651**: 241–70.
77. **Бережная НМ.** Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Київ: Наукова думка, 2013. 574 с.
78. **Emdad L, Lebedeva IV, Su ZZ, et al.** Melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 reverses multidrug resistance in human colorectal cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; **6** (11): 2985–94.
79. **Mao Z, Zhou J, Luan J, et al.** Tamoxifen reduces P-gp-mediated multidrug resistance via inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway in ER-negative human gastric cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2014; **68** (2): 179–83.
80. **Mao Z, Bian G, Sheng W, et al.** Adenovirus-mediated IL-24 expression enhances the chemosensitivity of multidrug-resistant gastric cancer cells to cisplatin. *Oncol Rep* 2013; **30** (5): 2288–96.
81. **Wang Q, Zhu Y, Yang P.** Is mda-7/IL-24 a potential target and biomarker for enhancing drug sensitivity in human glioma U87 cell line? *Anat Rec (Hoboken)* 2013; **296** (8): 1154–60.
82. **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. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; **295** (10): 1639–46.
83. **Lebedeva IV, Washington I, Sarkar D, et al.** Strategy for reversing resistance to a single anticancer agent in human prostate and pancreatic carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104** (9): 3484–9.
84. **Yacoub A, Liu R, Park MA, et al.** Cisplatin enhances protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase- and CD95-dependent melanoma differentiation-associated gene-7/interleukin-24-induced killing in ovarian carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 2010; **77** (2): 298–310.
85. **Chang S, Yang J, Chen W, et al.** Antitumor activity of an adenovirus harboring human IL-24 in colon cancer. *Mol Biol Rep* 2011; **38** (1): 395–401.
86. **Liu J, Zhang Y, Sun P, et al.** Enhanced therapeutic efficacy of adenovirus-mediated interleukin-24 gene therapy combined with ionizing radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Rep* 2013; **30** (3): 1165–74.
87. **Zhao Y, Li Z, Sheng W, et al.** Radiosensitivity by ING4-IL-24 bicistronic adenovirus-mediated gene cotransfer on human breast cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2013; **20** (1): 38–45.
88. **Huang JH, Ling CH, Yang JC, et al.** The *in vitro* and *in vivo* effects of adenovirus-mediated inhibitor of growth 4 and interleukin-24 co-expression on the radiosensitivity of human lung adenocarcinoma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; **34** (6): 413–8.
89. **Jiang G, Zhang K, Jiang AJ, et al.** A conditionally replicating adenovirus carrying interleukin-24 sensitizes melanoma cells to radiotherapy via apoptosis. *Mol Oncol* 2012; **6** (4): 383–91.
90. **Fisher PB, Gopalkrishnan R, 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**: 23–37.
91. **Ramesh R, Ioannides CG, Roth JA, Chada S.** Adenovirus-mediated interleukin (IL)-24 immunotherapy for cancer. *Methods Mol Biol* 2010; **651**: 241–70.
92. **Cunningham CC, Chada S, Merritt JA, et al.** Clinical and local biological effects of an intratumoral injection of mda-7 (IL24; INGN 241) in patients with advanced carcinoma: a phase I study. *Mol Ther* 2005; **11**: 149–59.
93. **Tong AW, Nemunaitis J, Su D, et al.** Intratumoral injection of INGN 241, a nonreplicating adenovector expressing the melanoma-differentiation associated gene-7 (mda-7/IL24): biologic outcome in advanced cancer patients. *Mol Ther* 2005; **11**: 160–72.
94. **Yang C, Tong Y, Ni W, et al.** Inhibition of autophagy induced by overexpression of mda-7/interleukin-24 strongly aug-

ments the antileukemia activity *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2010; **17** (2): 109–19.

95. **Dash R, Dmitriev I, Su ZZ, et al.** Enhanced delivery of mda-7/IL-24 using a serotype chimeric adenovirus (Ad.5/3) improves therapeutic efficacy in low CAR prostate cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2010; **17**: 447–56.

96. **Dent P, Yacoub A, Fisher PB, et al.** The development of MDA-7/IL-24 as a cancer therapeutic. *Pharmacol Ther* 2010; **128** (2): 375–84.

97. **Fang L, Cheng Q, Bai J, et al.** An oncolytic adenovirus expressing interleukin-24 enhances antitumor activities in combination with paclitaxel in breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2013; **8** (5): 1416–24.

98. **Jiang G, Jiang AJ, Cheng Q, et al.** A dual-regulated oncolytic adenovirus expressing interleukin-24 sensitizes melanoma cells to temozolomide via the induction of apoptosis. *Tumour Biol* 2013; **34** (2): 1263–71.

99. **Li J, Shi L, Zhang X, et al.** Recombinant adenovirus IL-24-Bax promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2010; **17**: 771–79.

100. **Zhu Y, Lv H, Xie Y, et al.** Enhanced tumor suppression by an ING4/IL-24 bicistronic adenovirus-mediated gene cotransfer in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2011; **18**: 627–36.

101. **Yu X, Xia W, Zhang T, et al.** Enhanced cytotoxicity of IL-24 gene-modified dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells to hepatocellular carcinoma cells. *Int J Hematol* 2010; **92** (2): 276–82.

102. **Sarkar S, Azab BM, Das SK, et al.** Chemoprevention gene therapy (CGT): novel combinatorial approach for preventing and treating pancreatic cancer. *Curr Mol Med* 2013; **13** (7): 1140–59.

103. **Dent P, Yacoub A, Hamed HA, et al.** The development of MDA-7/IL-24 as a cancer therapeutic. *Pharmacol Ther* 2010; **128** (2): 375–84.

104. **Bhutia SK, Das SK, Azab B, et al.** Autophagy switches to apoptosis in prostate cancer cells infected with melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 (mda-7/IL-24). *Autophagy* 2011; **7**: 1076–7.

INTERLEUKIN-24 — SELECTIVE INDUCER OF DEATH MALIGNANT TRANSFORMED CELLS

N.M. Berezhnaya

Summary. *The review analyzes the modern data on the structure, production and biological effect of interleukin-24 (IL-24). Multifunctionality of the cytokine, in particular, its unique ability to inhibit tumor growth, damage malignant transformed cells without affecting normal, resulted in its active research. It is shown that the damaging effect of IL-24 is carried out through a wide range of mechanisms, including various forms of apoptosis and autophagy, the inhibition of angiogenesis inhibition of migration and metastasis of cancer cells, effect on cancer stem cell, immunological mechanisms. Equally important that the influence of IL-24 allows to overcome the tumor resistance to chemotherapy and radiotherapy.*

Key Words: interleukin-24 (IL-24), antitumor action, immunomodulation, apoptosis, autophagy, angiogenesis, migration, metastasis, chemoresistance.

Адрес для переписки:

Бережная Н.М.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной
патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: berezh@onconet.kiev.ua

Получено: 10.04.2014