

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.011

· 综述 ·

白细胞介素-24抗肿瘤效应及应用策略

Interleukin-24 anti-tumor effects and application strategies

王丹 综述; 马正海 审阅(新疆大学生命与科学技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830017)

[摘要] 白细胞介素-24(IL-24)是一种具有显著抗肿瘤活性的细胞因子,可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和减少肿瘤血管生成,其通过 p38 MAPK、PI3K 和 JAK/STAT 等多种信号通路调节细胞周期、细胞代谢等关键过程,并有效抑制肿瘤发生、发展。IL-24 独特的抗肿瘤机制和临床应用潜力使其受到广泛关注。然而,IL-24 的肿瘤靶向性、毒副作用、递送效率和剂量控制等问题限制了其在临床中的广泛应用。为提高 IL-24 的治疗效率和靶向性,研究人员通过基因工程改造和溶瘤病毒载体递送等方式优化和增强其治疗效果。此外,IL-24 与放化疗等抗肿瘤手段联合可显著提高治疗效果并减少不良反应,提供了更为安全有效的癌症治疗方案。

[关键词] 白细胞介素-24; 抗肿瘤; 溶瘤病毒; 融合蛋白; 化学修饰; 联合治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)08-0827-06

白细胞介素-24 基因(interleukin-24, IL-24)又称黑色素瘤分化相关基因-7(melanoma differentiation associated gene-7, MDA-7),于 1993 年由 Fisher 教授利用消减杂交法从人类黑色素瘤细胞中得到,因此得名 MDA-7^[1]。IL-24 的 cDNA 含 1718 个碱基对,编码 206 个氨基酸,主要在外周血单核细胞、T 和 B 淋巴细胞等细胞中表达^[2]。IL-24 受体由两种异二聚体受体复合体 IL-20R1/IL-20R2 和 IL-22R1/IL-20R2 组成,IL-24 与其受体识别互作激活 JAK-STAT 信号通路,使信号转导和转录活化因子 1(signal transducers and activators of transcription-1, STAT-1)和 STAT-3 活化,活化的 STAT-3 由细胞质转入细胞核,激活启动子并调控下游基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[3]。IL-24 在抗肿瘤、宿主防御和免疫调节中起着至关重要的作用^[4],可抑制多种肿瘤^[5-8],具有靶向抑制肿瘤细胞生长、侵袭和转移,抑制肿瘤血管生成,诱导肿瘤细胞凋亡,诱导肿瘤特异性免疫反应等功能,并已进入临床实验^[9]。本文对 IL-24 基因的抗肿瘤作用机制及研究进展作一综述,以期为肿瘤治疗提供新思路。

1 IL-24 的抗肿瘤机制

1.1 IL-24 诱导肿瘤细胞凋亡

研究^[10]表明,多种肿瘤组织中 IL-24 表达水平与肿瘤恶性程度呈负相关,可特异性抑制黑色素瘤、结肠癌、肝癌等多种肿瘤细胞增殖,使其停滞于 G₂/M 期,而不会抑制正常细胞的增殖^[11]。IL-24 抑制肿瘤细胞增殖主要是通过调节内质网应激和线粒体凋亡途径实现,其可降低抗凋亡基因(如 Bcl-xL 和 Bcl-2)和上调促凋亡基因(如 BAX、Bad 等)的表达^[12-13]。

IL-24 在细胞内积累导致未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[14],通过诱导内质网应激导致细胞凋亡^[3]。IL-24 与其受体 IL-20/IL-22 互作激活活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的下游级联反应,在抑制肿瘤细胞中亦发挥了重要作用^[15]。研究^[16]发现,IL-24 通过上调 LC3II、ATG5、Beclin1 和 Vsp34 使线粒体膜电位降低、ROS 积聚从而触发凋亡,使核内 HtrA2/Omi 和凋亡蛋白表达增加,最终诱导肿瘤细胞凋亡。IL-24 还可通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖性蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)通路促进多种肿瘤细胞凋亡,其中 PKA 通常促使 p38 MAPK 磷酸化并上调 Fas/FasL 信号通路和死亡受体 4(death receptor 4, DR4)表达以诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。IL-24 还会裂解细胞自噬标志蛋白 LC3,并且通过下调 miR-221 从而调控其靶标分子 Beclin-1 引起肿瘤细胞毒性自噬和肿瘤细胞凋亡^[18]。

1.2 IL-24 抑制肿瘤组织中血管生成

肿瘤细胞增殖、扩散取决于营养和氧气供应,需要大量新生的血管和淋巴管,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的关键调节因子之一^[19],其可调节血管内皮增殖、通透性和存活率。IL-8 是一种促血管生成递质,据报道^[20],IL-24 可以通过抑制 Src 激酶活性来抑制肿瘤细胞中 VEGF 和 IL-8 表达,诱导血管内皮细胞的分

[基金项目] 国家自然科学基金(No.31140018)

[作者简介] 王丹(1998—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗研究。E-mail: 107552100942@stu.xju.edu.cn

[通信作者] 马正海, E-mail: mzhxju@xju.edu

化和迁移,抑制瘤内新生血管形成,降低血管密度。研究^[21]表明,IL-24与抗VEGF抑制剂贝伐珠单抗联合使用,通过IL-24受体介导STAT-3信号通路活化,消除细胞外环境中的VEGF,同时显著抑制体内肿瘤。IL-24可以降低肿瘤微血管密度和血红蛋白含量,其还可通过增强内皮细胞对辐射的敏感性而抑制肿瘤血管形成^[22]。研究^[23]显示,IL-24在肺癌细胞中的过量表达可下调 β 转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)表达水平,亦可显著抑制CD34、CD31、VEGF和IV胶原等血管生成相关蛋白的表达,从而实现抑制血管生成和抗肿瘤作用。CHANG等^[24]以携带IL-24的重组腺病毒(Ad-IL-24)感染结肠癌细胞,结果表明Ad-IL-24抑制了VEGF表达,降低了微血管密度,显著抑制肿瘤组织中血管的生成,使结肠癌细胞生长停滞并诱导其凋亡。

1.3 IL-24抑制肿瘤细胞迁移

IL-24通过多种信号通路调控细胞迁移关键因子黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达水平,进而抑制肿瘤细胞迁移和侵袭^[25]。RAMESH等^[26]构建了表达IL-24的溶瘤腺病毒Ad-IL-24,并以其感染非小细胞性肺癌细胞A549和人肺腺癌细胞H1299,研究显示,IL-24通过下调磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)和MMP-2、MMP-9,使肿瘤细胞迁移能力下降。在裸鼠A549模型中,Ad-mda7治疗组转移瘤数量明显少于对照组,在体内显著抑制肺癌细胞迁移力。IL-24亦可通过调节趋化因子受体-4(chemokine receptor 4, CXCR-4)和基质衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)表达水平来抑制癌细胞迁移^[27]。PANNEERSELVAM等^[28]用IL-24表达质粒转染H1299细胞,结果表明IL-24通过缩短CXCR-4 mRNA的半衰期、降低CXCR-4表达水平,阻断了SDF-1/CXCR4信号通路,从而抑制了肺肿瘤细胞迁移和侵袭,肿瘤治疗效果显著。

1.4 IL-24通过“旁观者”效应抑制肿瘤

研究^[29]表明,IL-24不仅能够发挥靶向性抗肿瘤作用,亦能通过“旁观者”效应抑杀邻近的肿瘤细胞。该效应主要通过IL-24与其受体结合后激活JAK/STAT信号通路实现。CHADA等^[30]报道了IL-24在黑色素瘤细胞中的“旁观者”效应,发现过量表达的糖基化IL-24与其受体互作导致STAT-3磷酸化和核转位,使Bax上调并诱导黑色素瘤细胞凋亡。IL-24也可激活周围正常细胞的STAT-3途径,但不诱导正常细胞死亡,说明IL-24在黑色素瘤中能通过“旁观者”效应发挥靶向性抗肿瘤作用。PRADHAN等^[31]通过

基因工程改造获得分泌性和稳定性均增强的超级IL-24(M7S),以表达M7S的重组腺病毒Ad.5-M7S经单侧瘤内注射分别治疗双侧黑色素瘤和前列腺癌的裸鼠异种移植瘤,结果显示,Ad.5-M7S不仅显著抑制了注射侧肿瘤,同时对未注射侧肿瘤亦有明显的抑制。该研究说明稳定性增强的分泌型IL-24具有更强的“旁观者”效应和抗肿瘤作用。

2 IL-24抗肿瘤作用的研究进展

2.1 携带IL-24的溶瘤病毒的抗肿瘤作用

溶瘤病毒能靶向性感染肿瘤细胞并在细胞内复制,继而抑杀肿瘤细胞,包括腺病毒、单纯疱疹病毒、痘病毒在内的多种病毒已用于肿瘤治疗研究,其中已有两种溶瘤单纯疱疹病毒获批进入临床应用。鉴于溶瘤病毒载体可容纳多个外源基因,将具有免疫调节和抗肿瘤作用的治疗基因武装溶瘤病毒可增强其抗肿瘤效果,目前,包括IL-24在内的多种细胞因子基因武装的溶瘤病毒已有大量报道。

腺病毒(adenovirus, ADV)作为溶瘤病毒载体具有基因转导效率高、致病性低、感染组织广等优势^[32]。有研究者构建了携带IL-24的5型和3型嵌合性腺病毒Ad.5/3-CTV,该病毒可选择性地在肿瘤细胞中复制,其单侧瘤内注射治疗裸鼠双侧黑色素瘤模型时,可使注射侧肿瘤完全消退,且对未注射侧肿瘤亦有显著的抑制^[33]。LIU等^[34]构建了携带IL-24的重组溶瘤腺病毒AdCN306-IL-24,其可高效感染急性早幼粒白血病细胞(acute promyelocytic leukemia, APL)并呈现较强的细胞毒性,细胞凋亡比例明显升高,治疗效果显著。该研究提示携带IL-24的溶瘤腺病毒不仅可通过瘤内注射治疗实体瘤,而且对白血病等非实体瘤也有潜在治疗作用。MAO等^[35]以携带IL-24的溶瘤腺病毒ZD55-IL-24与放疗联合治疗裸鼠前列腺癌模型,结果表明联合治疗显著上调了Caspase-3和Caspase-9的表达,诱导产生较强的抗肿瘤免疫反应,显著提高了抑瘤作用。

牛痘病毒(Vaccinia virus, VACV)具有复制能力强、载容量大、静脉注射稳定等优势,作为溶瘤病毒可插入多个治疗基因以提高溶瘤效应^[36]。DENG等^[37]构建了携带IL-24的溶瘤牛痘病毒(VG9-IL-24)并评估其抗肿瘤作用,研究表明其以剂量和时间依赖性诱导结肠癌细胞凋亡并停滞于G₂/M期,以单侧瘤内注射方式治疗小鼠双侧结肠癌模型时,治疗侧肿瘤完全消退,并显著抑制了未治疗侧肿瘤,延长了小鼠生存期,研究还发现VG9-IL-24能够诱导产生特异性的肿瘤免疫反应,能显著抑制同种肿瘤的再次攻击。另一报道表明VG9-IL-24通过PI3K/ β -catenin

信号通路促进了乳腺癌细胞凋亡,并抑制了肿瘤增殖,对裸鼠乳腺癌模型的抑瘤作用显著,延长了小鼠生存期和存活率^[38]。DENG等^[39]构建了共表达IL-24和GM-CSF的溶瘤牛痘病毒VG9-GMCSF-IL24,其在多种小鼠肿瘤模型中均显著抑制了肿瘤生长,延长了小鼠生存期。

新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)属于副黏病毒科,可选择性地感染肿瘤细胞,且新城疫病毒血细胞凝集素神经氨酸酶(haemagglutinin-neuraminidase, HN)蛋白能增强T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤反应^[40]。XU等^[41]构建了携带IL-24的重组新城疫病毒(LX/IL-24),其治疗小鼠黑色素瘤时诱导产生CD3、CD4和CD8⁺T细胞的数量显著增加,激发出较强的抗肿瘤免疫反应,肿瘤抑制效果和小鼠存活率较对照组显著提高。

2.2 重组IL-24蛋白的抗肿瘤作用

如前所述,IL-24蛋白可通过多种机制发挥抗肿瘤作用,但IL-24可激活自分泌或旁分泌持续产生IL-24,故未经改造的IL-24蛋白全身给药不良反应较大^[42],通过基因工程改造可提高IL-24的肿瘤靶向性、稳定性等特性,在增强抗肿瘤作用的同时减少了不良反应。SAUANE等^[42]报道了重组IL-24蛋白(His-IL-24)可诱导内源性IL-24表达,并诱发“旁观者”抗肿瘤效应。PRADHAN等^[43-44]研究发现重组His-IL-24通过下调miR-221和DICER酶发挥了抑瘤作用。含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartate, RGD)基序的多肽已广泛用作整合素配体,由于整合素在新生血管内皮细胞及多种恶性肿瘤细胞表面高表达, RGD肽可用于肿瘤靶向治疗。ZHANG等^[45]在大肠杆菌中表达纯化获得IL-24与含RGD基序的蛇毒解聚素(contortrostatin, CN)的融合蛋白IL-24-CN,研究表明IL-24-CN对肿瘤细胞黏附能力增强,对肿瘤细胞的生长抑制和促凋亡能力提高,并显著抑制了黑色素瘤细胞的侵袭力,说明RGD通过增强IL-24-CN对癌细胞的亲和力显著增强了IL-24的抑瘤作用。内化RGD肽(internalizing RGD peptide, iRGD)不仅能靶向肿瘤,而且对肿瘤细胞有较强的穿透力,YANG等^[46]报道了IL-24和iRGD的融合蛋白IL-24-iRGD的抗肿瘤活性,结果表明IL-24-iRGD浸入肿瘤细胞的能力增强,对人类前列腺癌细胞系PC-3发挥了显著的诱导凋亡和抑制生长作用,而对正常细胞系无影响,说明该融合蛋白具有肿瘤靶向性;IL-24-iRGD治疗前列腺癌荷瘤裸鼠的结果显示,其较对照组显著提高了抑瘤作用。BR2是另一个肿瘤靶向性的穿透肽,POURHADI等^[47]在大肠杆菌中表达纯化了IL24与BR2的融合蛋白IL24-

br2,其对人乳腺癌细胞MCF-7的细胞毒性作用显著高于IL-24。类泛素蛋白修饰分子SUMO1(small ubiquitin-like modifier, SUMO)是一类与蛋白质修饰紧密相关的小分子蛋白,许多肿瘤抑制蛋白和转录因子通过Sumo化发挥其抑制作用,TAHIR等^[48]在大肠杆菌中诱导表达了可溶性的SUMO化IL-24(pe-sumo-IL-24),其抑制宫颈癌和结直肠癌的作用显著增强。GHAVIMI等^[49]将靶向乳腺癌等肿瘤细胞的抗癌肽P28分别与IL-24或IL-24截短片段M4重组得到两种融合蛋白p28-IL-24和p28-M4,结果表明p28-IL-24具有较好的稳定性和溶解度,并具有较强的抗肿瘤作用。

2.3 IL-24与其他治疗方法联合抗肿瘤作用

癌症患者在药物治疗中常产生耐药性。因此,与使用单一药物相比,多种靶向药物的联合使用能提供更好的抗癌治疗效果。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)广泛用于治疗黑色素瘤,然而肿瘤产生耐药性限制了TMZ的疗效^[50]。YANG等^[51]以表达IL-24的溶瘤病毒CRAd F5/35-ZD55-IL-24与TMZ联合治疗黑色素瘤,结果表明TMZ不影响IL-24的表达,两者联用具有协同抗瘤和促凋亡作用,可显著抑制小鼠体内黑色素瘤的生长。木犀草素(luteolin)是一种黄酮类化合物^[52],可通过激活Bax/Bak介导的线粒体易位和JNK信号通路引起肿瘤细胞凋亡^[53]。WANG等^[54]评估了表达IL-24的溶瘤牛痘病毒(VV-IL-24)与木犀草素的组合对肝癌细胞产生的协同抑制作用,发现两者联合显著提高了人肝癌细胞中裂解蛋白酶PARP和caspase-3的表达水平,有效促进了肝癌细胞凋亡。多西他赛具有抗癌作用,可用于治疗多种转移性和恶性肿瘤^[55]。MAO等^[56]评估了表达IL-24的溶瘤腺病毒ZD55-IL-24与多西他赛协同对前列腺癌的抑制作用,发现两者联合在体内外均显著下调了蛋白酶PARP-1和CD31的表达水平,上调了caspase-3和caspase-8的表达水平,显著提高了肿瘤细胞凋亡率,抑制前列腺癌组织中新生血管生成。以上结果表明,IL-24与多种抗癌药物联用可有效增强抗肿瘤活性。

随着CAR-T细胞治疗肿瘤研究的不断深入,近年也有研究者尝试IL-24联合CAR-T细胞抑杀肿瘤^[57]。HU等^[58]构建了携带IL-24的CAR-T细胞(CAR19-IL-24-T),研究发现高剂量的CAR19-IL-24-T可显著抑制小鼠体内霍奇金淋巴瘤的生长,而并不影响正常细胞。

3 结 语

IL-24在体内外均具有广泛的抗肿瘤活性,但在

实际应用中仍面临若干挑战, 继续深入研究阐明 IL-24 抗肿瘤机制、提高其肿瘤靶向性、减少免疫原性、有效评估治疗效果、减少耐药性、优化给药方式、降低不良反应, 以及筛选 IL-24 与其他治疗手段联合抗肿瘤作用等, 将促进 IL-24 在肿瘤治疗中的应用。近年来, 人们利用溶瘤病毒靶向感染肿瘤细胞的特性, 以其携带 IL-24 实现肿瘤靶向性治疗; 通过基因工程和化学修饰等手段改造并筛选获得靶向性、稳定性、穿透力更强的 IL-24 蛋白, 极大地增强了抗肿瘤活性; 通过临床试验深入了解其作用机制, 采用先进的药物递送系统优化给药方式; 或以 IL-24 联合其他治疗手段提高抗肿瘤作用。上述研究极大地推进了 IL-24 作为肿瘤治疗药物的开发, 有望推动其成为未来癌症治疗的有效手段。

利益冲突声明: 所有作者均不存在利益冲突。

[参考文献]

- [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): 2477-2486.
- [2] CHEN J T, ZHANG Y W, ZHANG H, *et al.* IL-24 is the key effector of Th9 cell-mediated tumor immunotherapy[J/OL]. *iScience*, 2023, 26(9): 107531[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37680459/>. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107531.
- [3] SMITH S, LOPEZ S, KIM A, *et al.* Interleukin 24: signal transduction pathways[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(13): 3365. DOI: 10.3390/cancers15133365.
- [4] ZHONG Y J, ZHANG X, CHONG W P. Interleukin-24 immunobiology and its roles in inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 627[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054813/>. DOI: 10.3390/ijms23020627.
- [5] DENG L L, YANG X, DING Y D, *et al.* Oncolytic therapy with vaccinia virus carrying IL-24 for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Virology*, 2022, 19(1): 44[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922813/>. DOI: 10.1186/s12985-022-01779-1.
- [6] MUHAMMAD REHMAN H, REHMAN H M, NAVEED M, *et al.* In silico investigation of a chimeric IL24-LK6 fusion protein as a potent candidate against breast cancer[J/OL]. *Bioinform Biol Insights*, 2023, 17: 11779322231182560[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10291407/>. DOI: 10.1177/11779322231182560.
- [7] OIKAWA K, KURODA M, EHATA S. Suppression of antitumor cytokine IL-24 by PRG4 and PAI-1 may promote myxoid liposarcoma cell survival[J/OL]. *Biomed Rep*, 2023, 19(3): 60 [2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10442737/>. DOI: 10.3892/br.2023.1642.
- [8] MIRI S M, POURHOSSEIN B, HOSSEINI S Y, *et al.* Enhanced synergistic antitumor effect of a DNA vaccine with anticancer cytokine, MDA-7/IL-24, and immune checkpoint blockade[J/OL]. *Virology*, 2022, 19(1): 106[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233788/>. DOI: 10.1186/s12985-022-01842-x.
- [9] MODI J, ROY A, PRADHAN A K, *et al.* Insights into the mechanisms of action of MDA-7/IL-24: a ubiquitous cancer-suppressing protein[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 72[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744595/>. DOI: 10.3390/ijms23010072.
- [10] LU Y Y, YU Y N, LIU F G, *et al.* LINC00511-dependent inhibition of IL-24 contributes to the oncogenic role of HNF4 α in colorectal cancer[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(3): G338-G350. DOI: 10.1152/ajpgi.00243.2020.
- [11] JING Y J, LIN L C, CHEN L L, *et al.* WT1 inhibits human renal carcinoma cell proliferation and induces G2/M arrest by upregulating IL-24 expression[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1093945[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9338855/>. DOI: 10.1155/2022/1093945.
- [12] LIAO S B, YANG Y H, CHEN S Q, *et al.* IL-24 inhibits endometrial cancer cell proliferation by promoting apoptosis through the mitochondrial intrinsic signaling pathway[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 124: 109831[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972354/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109831.
- [13] MO Q G, LIU L, BAO G H, *et al.* Effects of melanoma differentiation associated gene-7 (MDA-7/IL-24) on apoptosis of liver cancer cells via regulating the expression of B-cell lymphoma-2[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 29-34. DOI: 10.3892/ol.2019.10298.
- [14] POORGHOBADI S, HOSSEINI S Y, SADAT S M, *et al.* The combinatorial effect of ad-IL-24 and ad-HSV-tk/GCV on tumor size, autophagy, and UPR mechanisms in multiple myeloma mouse model[J/OL]. *Biochem Genet*, 2024[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38436816/>. DOI: 10.1007/s10528-024-10671-2.
- [15] LI J, QIN X, SHI J, *et al.* A systematic CRISPR screen reveals an IL-20/IL20RA-mediated immune crosstalk to prevent the ovarian cancer metastasis[J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e66222[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114949/>. DOI: 10.7554/eLife.66222.
- [16] ZHANG J P, SUN L, LI W Q, *et al.* Overexpression of macrophage stimulating 1 enhances the anti-tumor effects of IL-24 in esophageal cancer via inhibiting ERK-Mfn2 signaling-dependent mitophagy[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 114: 108844 [2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981108/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108844.
- [17] PERSAUD L, MIGHTY J, ZHONG X L, *et al.* IL-24 promotes apoptosis through cAMP-dependent PKA pathways in human breast cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3561[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424508/>. DOI: 10.3390/ijms19113561.
- [18] PEÑA-MARTINEZ C, RICKMAN A D, HECKMANN B L. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabn1702[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288309/>. DOI: 10.1126/sciadv.abn1702.
- [19] TAVAKOLIAN S, TABAEIAN S P, NAMAZI A, *et al.* Role of the VEGF in virus-associated cancers[J/OL]. *Rev Med Virol*, 2024, 34 (1): e2493[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078693/>. DOI: 10.1002/rmv.2493.
- [20] XIE Y F, LV H T, SHENG W H, *et al.* Synergistic tumor suppression by adenovirus-mediated inhibitor of growth 4 and interleukin-24 gene cotransfer in hepatocarcinoma cells[J]. *Cancer*

- Biother Radiopharm, 2011, 26(6): 681-695. DOI: 10.1089/cbr.2011.1047.
- [21] INOUE S, HARTMAN A, BRANCH C D, *et al.* Mda-7 in combination with bevacizumab treatment produces a synergistic and complete inhibitory effect on lung tumor xenograft[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(2): 287-294. DOI: 10.1038/sj.mt.6300035.
- [22] QU J, WANG W W, FENG Y F, *et al.* Cationic *Antheraea pernyi* silk fibroin-modified adenovirus-mediated ING4 and IL-24 dual gene coexpression vector suppresses the growth of hepatoma carcinoma cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9745-9761. DOI: 10.2147/IJN.S230693.
- [23] YU X, MIAO J C, XIA W, *et al.* Immunogenicity moderation effect of interleukin-24 on myelogenous leukemia cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(4): 353-363. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000606.
- [24] CHANG S J, CHEN W C, YANG J C, *et al.* Antitumor activity of an adenovirus harboring two therapeutic genes, anti-VEGF ribozyme and human IL-24, in colon cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(5): 693-700. DOI: 10.3892/mmr_00000158.
- [25] BABAZADEH S M, ZOLFAGHARI M R, ZARGAR M, *et al.* Interleukin-24-mediated antitumor effects against human glioblastoma via upregulation of P38 MAPK and endogenous TRAIL-induced apoptosis and LC3-II activation-dependent autophagy[J/OL]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 519[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10242982/>. DOI: 10.1186/s12885-023-11021-y.
- [26] 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. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.01.019.
- [27] ZIEGER-NAUMANN K, KUHL F, ENGELE J. G protein-mediated EGFR transactivation is a common mechanism through which the CXCL12 receptors, CXCR4 and CXCR7, control human cancer cell migration[J/OL]. *Oncol Rep*, 2024, 51(2): 24[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38099418/>. DOI: 10.3892/or.2023.8683.
- [28] PANNEERSELVAM J, JIN J K, SHANKER M, *et al.* IL-24 inhibits lung cancer cell migration and invasion by disrupting the SDF-1/CXCR4 signaling axis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122439 [2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361489/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0122439.
- [29] CHADA S, BOCANGEL D, RAMESH R, *et al.* Mda-7/IL24 kills pancreatic cancer cells by inhibition of the Wnt/PI3K signaling pathways: identification of IL-20 receptor-mediated bystander activity against pancreatic cancer[J]. *Mol Ther*, 2005, 11(5): 724-733. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.12.021.
- [30] CHADA S, MHASHILKAR A M, RAMESH R, *et al.* Bystander activity of Ad-mda7: human MDA-7 protein kills melanoma cells via an IL-20 receptor-dependent but STAT3-independent mechanism[J]. *Mol Ther*, 2004, 10(6): 1085-1095. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.08.020.
- [31] PRADHAN A K, BHOOPATHI P, MAJI S, *et al.* Enhanced cancer therapy using an engineered designer cytokine alone and in combination with an immune checkpoint inhibitor[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 812560[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8988683/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.812560.
- [32] MATSUNAGA W, GOTOH A. Adenovirus as a vector and oncolytic virus[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(6): 4826-4840. DOI: 10.3390/cimb45060307.
- [33] EMDAD L, DAS S K, WANG X Y, *et al.* Cancer terminator viruses (CTV): a better solution for viral-based therapy of cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5684-5695. DOI: 10.1002/jcp.26421.
- [34] LIU L, MA J B, QIN L Y, *et al.* Interleukin-24 enhancing antitumor activity of chimeric oncolytic adenovirus for treating acute promyelocytic leukemia cell[J/OL]. *Medicine*, 2019, 98(22): e15875 [2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708966/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000015875.
- [35] MAO L J, KAN Y, LI B H, *et al.* Combination therapy of prostate cancer by oncolytic adenovirus harboring interleukin 24 and ionizing radiation[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 421[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147388/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00421.
- [36] XU L H, SUN H H, LEMOINE N R, *et al.* Oncolytic vaccinia virus and cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1324744[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38283361/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1324744.
- [37] DENG L L, YANG X, FAN J, *et al.* IL-24-armed oncolytic vaccinia virus exerts potent antitumor effects via multiple pathways in colorectal cancer[J]. *Oncol Res*, 2021, 28(6): 579-590. DOI: 10.3727/096504020X15942028641011.
- [38] DENG L L, FAN J, DING Y D, *et al.* Target therapy with vaccinia virus harboring IL-24 for human breast cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(5): 1017-1026. DOI: 10.7150/jca.37590.
- [39] DENG L L, YANG X, FAN J, *et al.* An oncolytic vaccinia virus armed with GM-CSF and IL-24 double genes for cancer targeted therapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3535-3544. DOI: 10.2147/OTT.S249816.
- [40] PATHAK U, PAL R B, MALIK N. The viral knock: ameliorating cancer treatment with oncolytic Newcastle disease virus[J/OL]. *Life*, 2023, 13(8): 1626[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10455894/>. DOI: 10.3390/life13081626.
- [41] XU X J, YI C, YANG X Q, *et al.* Tumor cells modified with Newcastle disease virus expressing IL-24 as a cancer vaccine[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 213-221. DOI: 10.1016/j.omto.2019.06.001.
- [42] SAUANE M, SU Z Z, GUPTA P, *et al.* Autocrine regulation of mda-7/IL-24 mediates cancer-specific apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(28): 9763-9768. DOI: 10.1073/pnas.0804089105.
- [43] PRADHAN A K, TALUKDAR S, BHOOPATHI P, *et al.* mda-7/IL-24 mediates cancer cell-specific death via regulation of miR-221 and the beclin-1 axis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 949-959. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1731.
- [44] PRADHAN A K, BHOOPATHI P, TALUKDAR S, *et al.* MDA-7/IL-24 regulates the miRNA processing enzyme DICER through downregulation of MITF[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(12): 5687-5692. DOI: 10.1073/pnas.1819869116.
- [45] ZHANG J, ZHANG K Z, REN Y H, *et al.* The expression, purification, and functional evaluation of the novel tumor suppressor fusion protein IL-24-CN[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(20): 7889-7898. DOI: 10.1007/s00253-021-11558-7.
- [46] YANG J, YIN H, YANG J, *et al.* Tumor-penetrating peptide enhances antitumor effects of IL-24 against prostate cancer[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(3): 453-461. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.12.002.

- [47] POURHADI M, JAMALZADE F, JAHANIAN-NAJAFABADI A, *et al.* Expression, purification, and cytotoxic evaluation of IL24-BR2 fusion protein[J]. *Res Pharm Sci*, 2019, 14(4): 320-328. DOI: 10.4103/1735-5362.263556.
- [48] TAHIR S, IQBAL M M, AKHTAR M W, *et al.* SUMO-fusion and autoinduction-based combinatorial approach for enhanced production of bioactive human interleukin-24 in *Escherichia coli* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(22): 9671-9682. DOI: 10.1007/s00253-020-10921-4.
- [49] GHAVIMI R, MOHAMMADI E, AKBARI V, *et al.* *In silico* design of two novel fusion proteins, p28-IL-24 and p28-M4, targeted to breast cancer cells[J]. *Res Pharm Sci*, 2020, 15(2): 200-208. DOI: 10.4103/1735-5362.283820.
- [50] KUNZ P L, GRAHAM N T, CATALANO P J, *et al.* Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1359-1369. DOI: 10.1200/JCO.22.01013.
- [51] YANG M, YANG C S, TAO Y K, *et al.* Combination therapy with F5/35 fiber chimeric conditionally replicative adenoviruses expressing IL-24 enhances the antitumor effect of temozolomide against melanoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 5928-5942. DOI: 10.1002/cam4.1843.
- [52] SHI M Y, CHEN Z X, GONG H, *et al.* Luteolin, a flavone ingredient: Anticancer mechanisms, combined medication strategy, pharmacokinetics, clinical trials, and pharmaceutical researches[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 880-911. DOI: 10.1002/ptr.8066.
- [53] ÇETINKAYA M, BARAN Y. Therapeutic potential of luteolin on cancer [J/OL]. *Vaccines*, 2023, 11(3): 554[2024-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992138/>. DOI: 10.3390/vaccines11030554.
- [54] WANG C M, LI Q, XIAO B D, *et al.* Luteolin enhances the antitumor efficacy of oncolytic vaccinia virus that harbors IL-24 gene in liver cancer cells[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(3): e23677[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957971/>. DOI: 10.1002/jcla.23677.
- [55] MA Z H, ZHANG W W, DONG B J, *et al.* Docetaxel remodels prostate cancer immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 4965-4979. DOI: 10.7150/thno.73152.
- [56] MAO L J, DING M, XU K, *et al.* Oncolytic adenovirus harboring interleukin-24 improves chemotherapy for advanced prostate cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4391-4397. DOI: 10.7150/jca.26437.
- [57] ZHANG K, HU W H, LI F, *et al.* IL-24 improves efficacy of CAR-T cell therapy by targeting stemness of tumor cells[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(8): 1337-1347. DOI: 10.1038/s41416-024-02601-1.
- [58] HU Q, ZHANG Y X, WANG P Y, *et al.* IL-24 armored CAR19-T cells show enhanced antitumor activity and persistence[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 14[2024-08-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7806903/>. DOI: 10.1038/s41392-020-00380-8.

[收稿日期] 2024-03-05

[修回日期] 2024-08-14

[本文编辑] 黄静怡