

核因子- κ B 与恶性肿瘤

李 竞¹ 刘 欣^{1,2} 李庆伟^{1*}¹ 辽宁师范大学海洋生物功能基因及蛋白质组学研究所, 大连 116029;² 辽宁师范大学城市与环境学院, 大连 116029)

摘要 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种重要的转录因子,它广泛存在于各类细胞,参与多种生理、病理过程的基因调控。NF- κ B 系统由 NF- κ B 家族及其抑制物核因子- κ B 抑制子(nuclear factor- κ B inhibitor, I κ B)家族共同组成。NF- κ B 的抗凋亡机制可诱发肾肿瘤、前列腺癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌和乳腺癌的发生。通过抑制 I κ B 的降解来抑制 NF- κ B 的激活可以导致肿瘤细胞的大量凋亡。因此通过基因治疗来抑制 NF- κ B 的活性,再辅以常规的化疗有望成为一种有效的肿瘤治疗方法。本文就国内外最新研究成果,对 NF- κ B 在恶性肿瘤中的作用进行了综合评述,并对其未来研究方向进行了展望。

关键词 核因子- κ B; 抑制物 I κ B; 肿瘤; 基因治疗

1986年, Sen 等^[1]首次应用凝胶电泳迁移率实验从成熟的 B 淋巴细胞核抽提物中发现一种细胞因子,其可与免疫球蛋白轻链基因增强子 κ B 序列 (GGGACTTTC) 特异性结合并促使 κ 链基因转录与轻链形成,因此将其命名为核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)。NF- κ B 普遍存在于大多数真核细胞中,过度激活与人类的众多疾病密切相关并且在免疫反应、炎症反应、细胞增殖、转化与凋亡、肿瘤发生发展、侵袭转移以及其他应激反应中扮演着十分重要的角色。此外, NF- κ B 还是一种具有多向性调节作用的核转录因子,调控多种基因的转录与表达,它能够增强多种抗凋亡和促进细胞存活与增殖的蛋白质的表达。近年研究表明 NF- κ B 的活化在肿瘤细胞的抗凋亡机制中起关键性作用,抑制肿瘤细胞内 NF- κ B 的活性能促使肿瘤细胞发生凋亡,因此其有望成为肿瘤治疗的新靶点。

1 NF- κ B 的生物学特征

1.1 NF- κ B 的结构

NF- κ B 家族与网状内皮细胞增生因子(reticuloendotheliosis, Rel)家族有较强的同源性合称为 Rel/NF- κ B 家族(图 1),哺乳动物中存在 7 种结构上与 NF- κ B 相关的多聚体,包括 NF- κ B1: p50/p105、NF- κ B2: p52/p100、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel^[2,3],它们在氨基端共同拥有一个约 300 aa 的保守区,是与癌基因 Rel 编码的 Rel 蛋白高度同源的结构域,因此称其为 Rel 同源结构域(Rel homology domain, RHD)。RHD 呈独

特的蝴蝶型结构,类似于免疫球蛋白结构域,其中包括 RelA 蛋白间二聚体化位点,核因子- κ B 抑制子(nuclear factor- κ B inhibitor, I κ B)结合位点, DNA 识别序列和核定位序列,该结构的主要功能是介导 Rel 蛋白与 DNA 特异性结合,从而使 NF- κ B 从细胞质移入核内^[4],其中 RelA (p65)、RelB 和 c-Rel 还含有一段转录活化区,可直接作用于转录元件从而激活转录。大多数 NF- κ B 家族成员包括 Rel A 在内都参与了先天性和适应性免疫应答以及淋巴器官的发育^[5,6]。Rel 蛋白根据 C 端的结构和功能不同分为两组:第一组包括 p50、p105 (p50 前体)、p52、p100 (p52 前体),它们的主要功能是结合 DNA 但不具有转录活性;第二组包括 RelA (p65)、RelB 和 c-Rel,它们没有前体,在细胞内发挥转录激活的作用。上述两组 Rel 蛋白成员之间可形成同源二聚体或异源二聚体,第一组成员各自形成的同源二聚体是抑制转录的,而这两组成员间形成的异源二聚体是具有转录激活功能的,活化的 NF- κ B 是异源二聚体,通常由 p65 和 p50 或是 p52 和 RelB 组成。典型的 NF- κ B 结合的 DNA 序列为 5'-GGGRNYYYCC-3' (R 为任一嘌呤, Y 为任一嘧啶, N 为

收稿日期: 2009-08-07 接受日期: 2010-02-06

国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No.2007CB815802)、国家高技术研究发展计划(863 计划)(No.2007AA09Z428)、国家教育部留学回国人员基金资助项目和辽宁省高校创新团队支持计划项目(No.2006R32, No.2007T089, No.2008T103)

* 通讯作者。Tel: 0411-82156555, Fax: 0411-85827799, E-mail: liqw@263.net

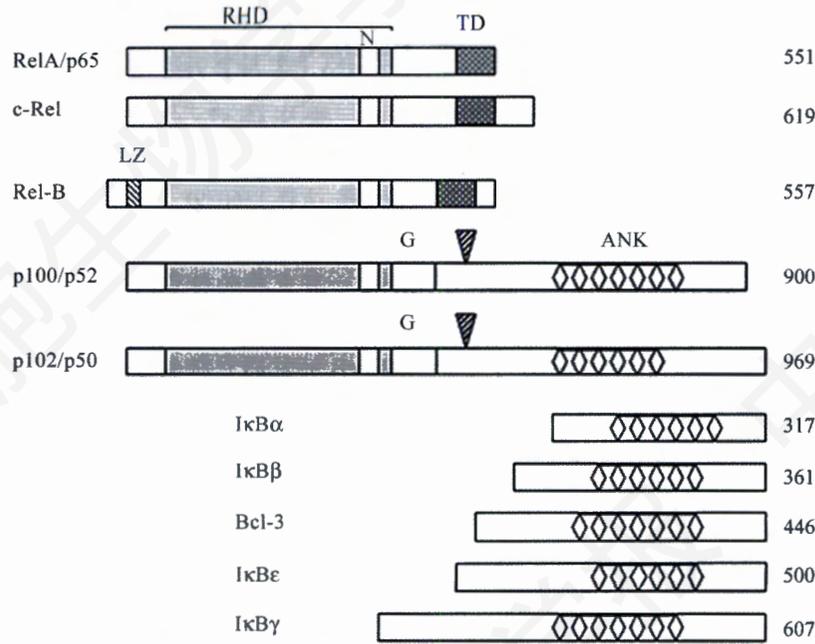


Fig.1 Rel/NF- κ B and its inhibitor I κ B protein family members in mammalian [7]

The amino of each protein is as shown in the right: the arrow represents the endonuclease digestion site of p52/p100 and p50/p100 protein, RHD represents Rel homology domains, N represents nuclear localization sequences, LZ represents leucine-zinc structure domains, G represents glycine enrichment domain, ANK represents anchor protein repeat sequences.

任一核苷酸), 该序列称为 κ B 位点或 κ B 元件。

1.2 I κ B 的结构和主要功能

核转录因子- κ B 抑制子(nuclear factor- κ B inhibitor, I κ B)家族可抑制 NF- κ B 与 DNA 结合。I κ B 家族包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 及 B 细胞淋巴瘤-3 (B-cell lymphoma-3, Bcl-3), 其中 Bcl-3 存在于细胞核内, 而其他成员存在于胞浆中。它们的 C 端均包含 6 或 7 个特征性的锚蛋白重复序列(anchor protein repeat sequences, ANK), 此序列是 I κ B 和 NF- κ B 相互作用的结构基础^[8], 而 Bcl-3 是唯一位于核内并促进 NF- κ B 二聚体转录活性的 I κ B 家族成员。I κ B α 是 I κ B 家族中发现最早和目前研究最清楚的成员, 其相对分子量为 37 kDa, 其结构由三部分组成: N 端结构域, 可以经信号刺激发生磷酸化, 是调控 NF- κ B 活性的结构基础; 中间是 6 个锚蛋白重复序列, 为 NF- κ B 的结合部位; C 端是一个 Pro-Gln-Ser-Thr(PEST)四肽结构域, 参与蛋白质的降解。I κ B α 本身也是 NF- κ B 反馈基因, 在其基因启动子上游的调节区内具有 κ B 位点, 因此 NF- κ B 的活化可上调 I κ B α , 激活核内 I κ B α 基因的表达, 随后 I κ B α 进入胞浆结合 NF- κ B 使其不具活性, 通过这种负反馈调节的方式抑制 NF- κ B 的激活过程, 防止其过度活化。

1.3 I κ B 激酶

核转录因子抑制子激酶(nuclear factor- κ B inhibitor kinase, I κ K)复合体由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成。I κ K α 分子量为 85 kDa, 由 745 个氨基酸组成; I κ K β 分子量为 87 kDa, 由 756 个氨基酸组成; I κ K γ 分子量为 48 kDa, 由 419 个氨基酸组成。I κ K α 和 I κ K β 具有类似的结构和较高的同源性, 二者均含蛋白激酶区, 亮氨酸拉链样结构和螺旋环状结构。I κ K α 、I κ K β 以异源二聚体的形式存在。I κ K 活性取决于通过亮氨酸拉链传递的 α 、 β 亚单位二聚体化。I κ K α 和 I κ K β 的激酶活性也需要一个完整的螺旋环状结构域单元, 并发现这可作为其激酶结构域的内源激活物。I κ K γ 是一个调控亚基, 研究表明 I κ K γ 不含催化结构域, 由 3 个 α 螺旋区构成, 该区包含 C 端的一个亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)和锌指结构(zinc finger, ZF)。I κ K 对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和内毒素等刺激的反应能力取决于 I κ K γ 亚单位的完整性。

2 NF- κ B 的信号通路及其调节机制

2.1 NF- κ B 作用的靶基因

胞内 NF- κ B 的活性对于抑制细胞编程性死亡和

维持细胞存活起着十分重要的作用。NF- κ B 的上述功能是通过诱导编码抗凋亡蛋白的目的靶基因, 例如 B 细胞淋巴瘤-XL (B-cell lymphoma-XL, *Bcl-XL*) 基因、细胞型 Fas 相关死亡区域蛋白样白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(FADD-like interleukin-1 β converting enzyme inhibitory protein, *c-FLIP*) 基因以及 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 家族中的 B 细胞淋巴瘤-2 相关蛋白 A1 (B-cell lymphoma-2 related protein A1, *A1/Bfl-1*) 基因的表达来实现的^[9]。NF- κ B 同样也可调控某些抗氧化基因的表达, 这些基因包括编码铁蛋白重链基因和超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 等^[10,11]。此外, 另一个 NF- κ B 作用的靶基因是缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , Hif-1 α) 的氧调亚单位, 它与细胞存活以及先天性免疫反应密切相关^[12]。

NF- κ B 转录调节的连接位点位于许多免疫调节因子和促炎因子的启动区, 对于诱导多种疾病的免疫、炎症反应起重要作用。NF- κ B 的作用不但能被炎症细胞因子激活, 而且反过来可诱导炎症细胞因子的表达, 这就使 NF- κ B 的激活得以在各组织间扩展^[13]。NF- κ B 可阻止细胞坏死和 IL-1 α 的释放, 从而起到抗炎作用^[14]。活化的 NF- κ B 可以与其他转录因子例如活化蛋白-1 (activated protein-1, AP-1) 等协同作用来调节与免疫和炎症相关基因的表达^[15,16]。NF- κ B 可促进细胞因子、趋化因子和一些受体如 IL-2、IL-6、TNF- α 和 T 细胞受体(T cell receptor, TCR) 等的表达^[15-17]。NF- κ B 可转录性上调抑制脂氧合酶 5 (lipoygenase 5, LOX5)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 以及一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的表达, 而这几种酶在炎症的发生过程中具有重要作用^[18-20]。此外, NF- κ B 还可以结合到细胞外基质金属蛋白-9 (extracellular matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 和骨桥蛋白(osteopontin, OPN) 等基因的启动子和增强子上来调控癌细胞的浸润、迁移和血管新生^[21-23]。

2.2 NF- κ B 的信号转导机制

NF- κ B 的活化主要通过经典途径和旁路途径来实现的, 两者的不同之处在于激活经典途径的胞外刺激物有很多种, 而激活旁路途径的胞外刺激物仅有少数几种应答成员, 包括 TNF 家族的 B 细胞激活因子 (B cell activating factor to the tnf family, BAFF)、分

化抗体群 40 配体(cluster of differentiation 40 ligand, CD40L)、淋巴毒素 $\alpha \beta$ (lymphotoxin $\alpha \beta$, IT $\alpha \beta$) 异二聚体以及核因子 κ B 受体活化因子配基(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)^[24]。

NF- κ B 激活是信号传递级联的过程, 即在静止细胞内, I κ B 与 NF- κ B 结合, 掩盖 NF- κ B 的核定位序列(nuclear localization sequence, NLS), 从而抑制其核易位, 使之留在胞浆中处于非活化状态。当激活诱导物如 TNF- α 、IL-1、细胞因子、细菌产物、病毒蛋白、凋亡诱导剂等与相应的膜受体连接后, 结合蛋白如 TNF 受体相关因子、髓样细胞分化蛋白 88 (myeloid differential primary response protein 88, MyD88) 等被募集, 作用于下游的激酶, 再通过 NF- κ B 诱导型激酶(NF- κ B induced type kinase, NIK)、有丝分裂原激酶 1 (mitogen kinase 1, MEKK1) 等激活 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK) 信号复合体, 进而被激活的 I κ K 使 I κ B N 端调节区域中两个共有的丝氨酸残基发生磷酸化, 磷酸化的 I κ B 并未与 NF- κ B 解离, 而是迅速与泛肽结合。随后引发它的 N 端第 21 和 22 位赖氨酸聚泛素化, 使 I κ B 构象改变并被 26S 蛋白酶体所识别而降解, NF- κ B 游离并活化从胞浆移入核内, 与特定目的基因的 κ B 位点结合诱导靶基因的转录^[25]。当 NF- κ B 被激活, 胞浆中 I κ B 含量降低时, I κ K β 自动磷酸化其 C 末端, 当至少有 9 个丝氨酸被磷酸化时, I κ K 进入低活性状态。I κ K 的这种自动磷酸化机制对于降低酶活性具有重要意义。倘若没有这种自动负调节机制, 一个单一的诱导信号就可能导致 I κ K 持久激活, 并进而导致 NF- κ B 处于持续激活的状态^[26]。新合成的 I κ B 进入细胞核与 NF- κ B-DNA 序列复合体中的 NF- κ B 结合, 降低两者的亲和力, 使 NF- κ B 从顺式作用元件上解离下来, 新形成的三聚体又重新返回到胞质中等待再次激活^[27] (图 2)^[28]。

2.3 NF- κ B 的活性调节

目前研究表明, NF- κ B 存在四种活性调节方式: (1) 胞外正反馈调节途径。NF- κ B 活化后, 可增强 TNF- α 和 IL-1 基因的转录, 增加 TNF- α 和 IL-1 的产生和释放, 进而再次激活 NF- κ B^[29,30]。(2) 胞内负反馈调节途径。在细胞内 I κ B α 本身就是一个 NF- κ B 的反馈基因, 其基因启动子上游具有 NF- κ B 的位点, 所以正常生理状态下 NF- κ B 的活化可上调 I κ B α 活性, 而 I κ B α 又含有 NF- κ B 抑制元件, 通过这种负反馈可抑制其自身过度活化^[31]。(3) NF- κ B 的靶基因表达产物可诱导 I κ B 重新合成, 已知 I κ B 上具有核输出

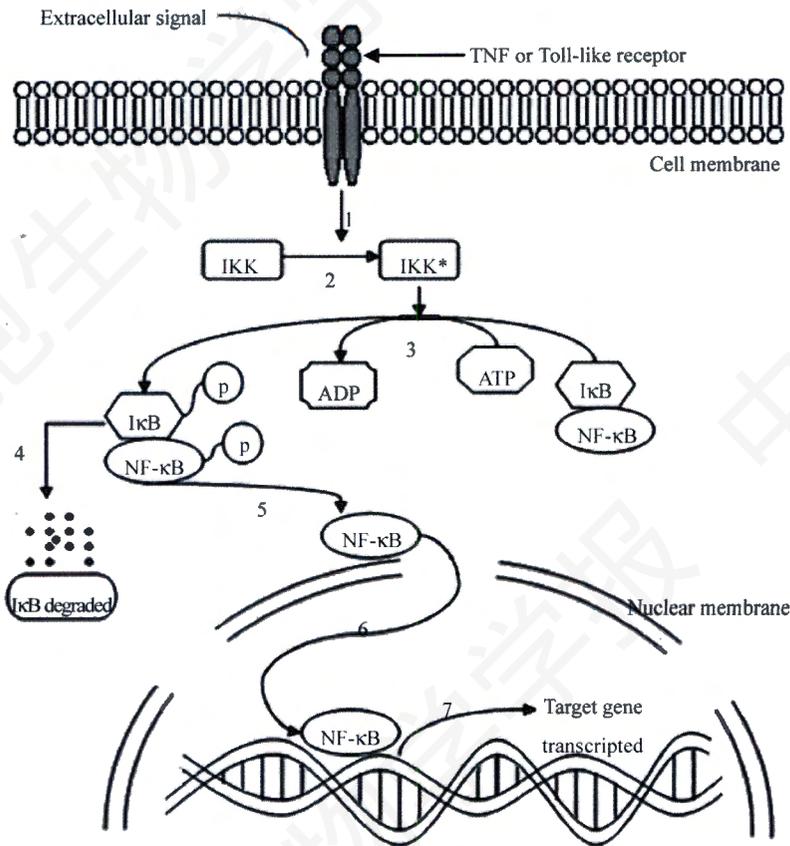


Fig.2 The activation ways of NF- κ B^[28]

1: TNF or Toll like receptors mediated extracellular signal transduction; 2: the activation of IKK; 3: phosphorylation of I κ B; 4: ubiquitination of I κ B and degradation by protein bodies; 5: dissociation of NF- κ B from I κ B; 6: nuclear translocation of NF- κ B; 7: NF- κ B mediated transcription of target genes.

序列,其结果是新合成的 I κ B 进入核内,将 NF- κ B 从 DNA 上解离下来,并重新移入胞浆^[32]。(4) 直接修饰 NF- κ B,如磷酸化或泛素化^[33],通过对 NF- κ B 的直接修饰可影响其与 DNA 的结合能力,也可影响 NF- κ B 与 I κ B 的结合能力。

3 NF- κ B 的抗凋亡机制

Beg 于 1995 年最先观察到 NF- κ B 与肝细胞凋亡之间的关系,后又在 1996 年进一步利用 TNF- α 作用于敲除 *RelA* 的小鼠成纤维细胞,发现凋亡率显著高于野生型细胞,而将 *RelA* 重新转染入 *RelA* 缺陷的细胞则可保护细胞免于 TNF- α 诱导的细胞凋亡^[34]。从此,研究人员开始注意 NF- κ B 的抗凋亡作用。TNF- α 、电离辐射、化学物质等都能够诱发肿瘤细胞发生凋亡,同时也激活了 NF- κ B 的活性。Van Antwerp 等^[35]于 1996 年发现 NF- κ B 能够抑制由 TNF- α 诱导的细胞凋亡,随后经过人们不断的研究与探索,到目前

为止, NF- κ B 主要通过三条途径来抑制细胞凋亡。(1) NF- κ B 通过调控细胞因子参与抑制细胞凋亡。目前,较为肯定能抑制细胞凋亡的是白细胞介素,以白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)为例,在 *IL-6* 的启动子上有 NF- κ B 的结合位点, TNF- α 、电离辐射等通过激活 NF- κ B 来上调 *IL-6* 表达^[36]。(2) NF- κ B 通过诱导或上调抗凋亡基因来抑制凋亡。Wu 等^[37]发现 NF- κ B 能够通过激活 *bcl-2* 家族中的 *A1/Bfl-1* 来抑制由 TNF- α 引起的细胞凋亡。NF- κ B 诱导的 *A1* 抗凋亡的作用主要是因为它能阻止细胞色素 *c* 从线粒体中释放。众所周知,细胞色素 *c* 是 *caspase-3* 激活的促发因素,是凋亡调控中的关键性环节。(3) NF- κ B 通过诱导肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)和凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)来抑制凋亡^[38]。TNFR 与其相应的配体 TNF 结合后,在诱发细胞凋亡的同时,激活细胞内的 NF- κ B。NF- κ B 抗凋亡机制是作用于

caspase-8 和线粒体的上游。进一步研究表明, NF- κ B 在基因和蛋白质表达两个水平上控制了 *TRAF1*、*TRAF2*、*c-IAP1*、*c-IAP2* 的表达, 从而抑制 caspase-8 的活性, 而 caspase-8 是介导死亡受体相关信号所必须的凋亡蛋白酶, 它的活化是 TNF 诱发细胞凋亡途径中的关键一环。TNF 是上世纪 70 年代发现的引起肿瘤细胞坏死的细胞因子, 曾使人们认为可以杀死各类肿瘤细胞, 但实际上许多肿瘤细胞对 TNF 并不敏感。现认为 TNF 有两种截然不同的信号转导过程, TNF 和肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 作用于 TNFR1 相关死亡域蛋白 (TNFR1 associated death domain protein, TRADD), 后者同时参与两条通路的激活, 一条是由 Fas 相关死亡域蛋白 (Fas associated death domain protein, FADD) 介导的凋亡, 另一条是由 TRAF2 介导的抗凋亡途径。

除上述三条途径以外, NF- κ B 还能通过其他的途径来抑制凋亡发生。如抗凋亡的早期应答基因 *X1L* (immediate early response gene *X1L*, *IEX-1L*) 在 Fas 和 TNF 诱导细胞凋亡的过程中发挥着抗凋亡作用, Wu 等^[37]的近期研究表明: *IEX-1L* 的表达受 NF- κ B 调控。在 NF- κ B 敲除的细胞中, *IEX-1L* 转录明显受抑制, 细胞对 Fas 和 TNF 诱导的细胞凋亡敏感。因此 NF- κ B 通过上调 *IEX-1L* 的表达而在 Fas 和 TNF 诱导细胞凋亡的过程中发挥抗凋亡作用。

4 NF- κ B 与肿瘤

Oya 等^[39]发现 NF- κ B 激活与血浆中 C 反应蛋白升高相关, 而血浆中 C 反应蛋白升高与侵袭性、转移等肿瘤进展的炎症瘤外综合征有关, 因此 NF- κ B 可能是导致肿瘤进展的因子, 是肿瘤侵袭、转移的标志。在不同种类的人类肿瘤细胞中都存在 NF- κ B 的持续激活, 包括淋巴来源的 T-cells 淋巴瘤 Hut78 细胞株, 以及多种黑色素瘤细胞株^[40-42]; 非淋巴来源的细胞包括肾肿瘤、前列腺癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌和乳腺癌等。

4.1 NF- κ B 诱发肿瘤的机制

目前研究表明诱发肿瘤的机制有以下五点: (1) NF- κ B 直接或间接地诱导肿瘤细胞抗凋亡, 促进肿瘤细胞增殖。(2) NF- κ B 诱导肿瘤细胞抗凋亡, 从而对放、化疗产生耐药性。(3) NF- κ B 上调与肿瘤生长、浸润有关的多种基因的表达。如细胞因子 IL-6、IL-8, 肿瘤相关粘附因子, 细胞外基质蛋白水解酶等。(4) NF- κ B 直接作用于细胞周期或 DNA 复制导致癌症。(5) 肿

瘤生长的微环境存在诱导 NF- κ B 激活的外界因素。

4.2 NF- κ B 与肾肿瘤

肿瘤坏死因子 α 相关的凋亡诱导配体 (TNF- α -related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 能特异性引起癌细胞凋亡, 而不引起正常细胞凋亡。Oyal 等^[43]研究证明激活肾癌细胞中 NF- κ B 亚单位, 能阻止 TRAIL 诱导的凋亡, 说明 NF- κ B 是导致肾癌细胞中 TRAIL 抗凋亡机制的关键分子。但 Pawlowski 等^[44]研究显示, 通过 NF- κ B 信号转导途径不能调节细胞 TRAIL 诱导细胞死亡的敏感性。它可能参与 TRAIL 信号转导的其他功能。另外, 在 VHL 病 (Von Hippel Lindau's disease) 发病机制中, VHL 基因失活是肾癌发生的重要原因, 失活的 VHL 蛋白抑制 TNF- α 介导细胞凋亡, 它使 NF- κ B 在肾癌细胞内显著增加, 同样也使 NF- κ B 抗凋亡基因产物 c-FLIP, 存活素 (survivin)、c-IAP1 和 c-IAP2 蛋白显著升高, 使肾癌细胞中 caspases-8 和 caspases-3 活性降低, 从而抑制了肾癌细胞凋亡^[45]。

4.3 NF- κ B 与前列腺癌

前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 是前列腺癌发生、发展及治疗的标志物。研究证实 PSA 核心增强子中有 4 个 NF- κ B 作用位点, 而且在前列腺癌中非依赖型雄激素较依赖型雄激素具有更多的 NF- κ B 作用位点^[46], 经证明通过激活 NF- κ B 可上调 PSA 的表达, NF- κ B 在前列腺癌雄激素非依赖性的转化进展方面起重要作用。NF- κ B 位于 *Bcl-2* 的 P2 启动子上, 在雄激素非依赖性前列腺癌细胞中当激素缺失时用 TNF- α 刺激后, 其启动活性增加 40 倍^[47]。这表明 NF- κ B 转录调节 *Bcl-2* 基因, 在人前列腺癌细胞中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 和 NF- κ B 信号途径与 *Bcl-2* 有直接联系。Egashira 等^[48]研究显示, NF- κ B 的抑制信号能有效的抑制高转移性前列腺癌细胞 PC-3 的 VEGF、IL-8 和 MMP-9 三种主要前血管生成分子的表达, 同时减少肿瘤血管的生成, 抑制肿瘤的侵袭、转移。Lindholm 等^[49]研究也证实 NF- κ B 活性的增加可以直接影响高侵袭性前列腺癌 (prostate cancer-3, PC-3) 细胞的侵袭能力。

4.4 NF- κ B 与胃癌

Sasaki 等^[50]同时用免疫组织化等方法检测了 64 例胃癌病人, 把 RelA/p65 的核染色作为激活 NF- κ B 的标志, 结果 RelA/p65 的核移位 在癌组织中较邻近的正常黏膜组织有明显的增高。同时发现 NF- κ B 家族中的 RelA 与尿激酶型纤溶酶原 (urokinase type

plasminogen, u-PA)激活表达明显相关。NF- κ B的激活与淋巴结转移、胃癌浸润深度、腹膜转移、肿瘤大小等相关临床病理特征相关。他们使用多克隆抗体不仅结合了NF- κ B的核内激活形式也结合了NF- κ B胞浆中的非激活形式。由于NF- κ B在人类胃癌组织中被激活,提示其激活与肿瘤的浸润有关。这是由于NF- κ B对其他与浸润有关的因子如u-PA的转录调控有联系。Lee等^[51]研究发现u-PA启动子中具有NF- κ B结合位点,活化的NF- κ B促进其转录。NF- κ B参与调控胃癌发生和转移的过程,同时具有抗凋亡作用,因此认为它是一种肿瘤保护因子。此外,Hahm等^[52]发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染后,也可以活化NF- κ B,诱导COX-2和IL-8的表达。提示Hp感染激活NF- κ B也可能是胃癌发生的机制之一。

4.5 NF- κ B 与大肠癌

于皆平等^[53]通过免疫组化方法检查发现NF- κ B p65和VEGF在52例大肠癌中的阳性表达率达65.4%,NF- κ B p65在大肠腺瘤中阳性表达率为47.6%,而正常大肠黏膜组织中NF- κ B p65均为阴性,大肠癌及大肠腺瘤与正常大肠黏膜间NF- κ B p65表达率差异有显著意义。推测NF- κ B p65是与大肠癌相关的一种癌蛋白,在大肠癌发生中发挥重要调节作用。同时VEGF在大肠癌组织中的阳性率为61.5%,NF- κ B p65蛋白表达阳性组微血管密度(MVD)值明显高于阴性组,提示VEGF的表达与NF- κ B p65异常表达密切相关,证实了NF- κ B对VEGF可能有正向调节作用,进而影响大肠癌组织的血管生成。此外,Evertsson等^[54]研究发现肠系癌中,NF- κ B p65在黏液癌中的表达比普通的癌组织高得多,而且在肿瘤的浸润边缘有更高的表达。而黏液癌细胞和肿瘤的浸润边缘细胞具有强浸润性。说明NF- κ B p65在肠系癌中与肿瘤的浸润转移相关。

4.6 NF- κ B 与胰腺癌

Wang等^[55]通过免疫组化、Western印迹、Northern印迹、EMSA等方法在人类胰腺癌中发现了RelA的激活,但是在正常组织中不存在RelA的激活。同时在11个人类胰腺癌细胞系中有9个也发生了RelA的激活。RelA在20个胰腺癌组织中的14例中检测到,但是不存在于正常的胰腺组织中,另外,在12个胰腺癌细胞系中有10个具有RelA活性,而在非致瘤性细胞系中无活性。这些结果表明,NF- κ B在胰腺癌中的异常表达占很大比例,它的上调对胰腺癌的存活和生长起关键作用。他们还利用免疫组织化

学的方法调查人类胰腺癌的石蜡切片,用RelA的单克隆抗体只检测激活的RelA。发现胰腺癌的发病中有 κ -fas的点突变, κ -fas介导的致癌作用涉及NF- κ B的持续激活。他们认为c-rel,以及NF- κ B其他成员是胰腺癌的潜在致癌因素。分析主要原因可能是由于I κ B α 突变不能结合RelA并且掩盖RelA核定位信号;RelA的突变阻止I κ B α 结合到RelA或是RelA上游信号转导级联反应被激活。

4.7 NF- κ B 与乳腺癌

据报道NF- κ B可诱导乳腺癌细胞中的乳腺癌2型易感蛋白(breast cancer type 2 susceptibility protein, BRCA2)启动子^[56],组成型NF- κ B的表达以及与靶DNA的结合都可以导致乳腺癌细胞中BRCA2抑制子的过表达^[57,58]。Benzra等^[59]发现BRCA1肿瘤抑制子作为NF- κ B一个共活化因子可极大的提高NF- κ B的转录活性。Dejardin等^[60]发现NF- κ B的前体亚单位p100在大多数乳腺癌样例中都是过表达的。Nakshatri等^[61]认为人类大多数乳腺癌细胞中RelA/p65都处于活化状态且与乳腺癌细胞向标志其恶性转化和迁移的激素非依赖型生长的转变有关。NF- κ B/RelA的活化发生在乳腺癌恶性转化的早期。此外,与邻近正常组织相比较而言,NF- κ B调控的基因在乳腺癌细胞中呈高表达状态。

5 靶向NF- κ B的治疗

癌症是世界面临的三大疾病之一,用常规的治疗方法很难取得理想的疗效,而基因治疗作为一种新型的治疗方法正越来越受重视。许多研究证明,NF- κ B在众多肿瘤中高表达或过度活化,将NF- κ B作为靶向分子抑制其过度活化,可以作为肿瘤治疗的手段之一。随着对NF- κ B激活机制的进一步了解,NF- κ B激活过程中的每一个环节都可能成为抑制NF- κ B活性的切入点。

5.1 抑制NF- κ B的降解或增加其合成

用I κ B α 的突变体与NF- κ B无效结合^[62]:在32、36位Ser或21、22位Lys发生突变的I κ B α 对蛋白酶小体作用的降解有抵抗作用,这种I κ B α 仍可与NF- κ B结合抑制NF- κ B的激活。将突变的I κ B α 导入细胞内可以在一定程度上抑制NF- κ B激活。某些丝氨酸蛋白酶抑制剂如N- α -对甲苯磺酰-L-赖氨酸氯甲烷酮(N-alpha-p-tosyl-L-lysine chloromethyl ketone, TLCK)、N-对甲苯磺酰-L-苯丙氨酸氯甲烷酮(N-tosyl-L-phenylalanine chloromethyl ketone, TPCK)也可以间

接地抑制 Ser 磷酸化, 从而达到抑制 I κ B 降解和防止 NF- κ B 过度活化的目的。

5.2 减少 NF- κ B 的合成或抑制其与 κ B 序列的结合

(1) 反义核酸技术。Neurath 等^[63]和 Murano 等^[64]证明了 p65 的反义寡核苷酸抑制了由三硝基苯磺酸诱导产生的炎症, 而 Roshak 等^[65]也证明了用 p65 处理成纤维细胞可减少因 IL-1 β 诱导的环氧化酶 2、前列腺素 E2 蛋白的表达。(2) 诱骗 DNA (decoy DNA)、RNA 适体(RNA aptamer)、肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)^[66-68]。诱骗 DNA 是包含 NF- κ B 结合序列的一段双链寡核苷酸, 它可与启动子上的 κ B 序列竞争性的结合从而抑制基因转录。RNA 适体是 1999 年由 Lebruska 等^[69]筛选出来活性在 31 位的 mRNA, 它抑制 NF- κ B 活性的原理与诱骗 DNA 相似。另外 Mischiati 等^[68]为弥补诱骗 DNA 易被降解的缺点, 试图筛选出一种肽核酸来替代诱骗 DNA, 这也开拓了用基因治疗的方法来抑制 NF- κ B 过度激活的思路。

5.3 抑制 I κ K 的形成及活性

应用反义核酸技术, 可阻止 I κ K α 的形成, 减轻 I κ B 的降解程度, 从而达到抑制 NF- κ B 活性的目的; NF- κ B 必需调节蛋白(NF- κ B essential modifier, NEMO)对 I κ K 发挥功能起重要作用。May 等^[70]设计了 NEMO 的抗炎多肽, 该多肽包含 NEMO 结合域(NEMO binding domain, NBD), 它可以与 NEMO 结合, 阻止 NEMO 与 I κ K β 相连, 从而抑制 I κ K 的活性及后续效应, 最终抑制 NF- κ B 的激活。

5.4 NF- κ B 调节剂

目前许多的药物都可以在不同程度上抑制 NF- κ B 的活性, 并且在肿瘤治疗方面具有一定疗效。人工合成的 NF- κ B 的抑制剂有^[71]: 脱氢环氧甲基醌霉素 (dehydroxymethylepoxyquinomicin, DHMEQ)、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂、小白菊内酯(parthenolide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、蛋白酶抑制剂 PS-341 和 MG-132 以及 NF- κ B 抑制剂 BAY 11-7082。

6 小结

综上所述, NF- κ B 作为一种广泛存在和功能多样的转录调控因子, 可与其他转录因子协同作用, 在体内执行重要的生物学功能。人们长期以来对 NF- κ B 不断研究, 发现其与肿瘤的发生发展密切相关, 其发病机制多由细胞因子或受体基因转录的激活引起, 通过调节下游基因如 Bcl-2 家族、TRAF、IAP 和细胞

因子等的表达来调控细胞的凋亡过程。NF- κ B 抗凋亡、促增殖、促转移的特征使其成为肿瘤研究的热点。因此, 深入研究 NF- κ B 有助于揭示肿瘤的发生发展机制。将 NF- κ B 作为肿瘤治疗的新靶点, 对其活性进行选择性的调节, 有助于达到理想的肿瘤治疗目的。但由于 NF- κ B 本身也有其重要的生理功能如调节免疫细胞的生长分化、机体的防御反应等, 因此不可盲目抑制 NF- κ B 的活性或是阻断其与特定 DNA 序列结合。NF- κ B 活性抑制也是药物以及生物活性成分发挥抗肿瘤效应的重要机制, 已开发的 NF- κ B 活性调节剂很多, 但是如何开发出有效的 NF- κ B 调节剂, 特别是 NF- κ B 活性抑制剂和 I κ B 激酶抑制剂将成为今后研究工作的重点。

参考文献(References)

- 1 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46(5): 705-16.
- 2 Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell* 2002; 109(2): S81-96.
- 3 Hayden MS, West AP, Ghosh S. SnapShot: NF-kappaB signaling pathways. *Cell* 2006; 127(6): 1286-87.
- 4 Silvennann N, Maniatis T. NF- κ B signaling pathways in immunity and insect innate immunity. *Genes Dev* 2001; 15(18): 2321-42.
- 5 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25(6): 280-8.
- 6 Gerondakis S, Grumont R, Gugasyan R, Wong L, Isomura I, Ho W, et al. Unravelling the complexities of the NF-kappaB signalling pathway using mouse knockout and transgenic models. *Oncogene* 2006; 25(51): 6781-99.
- 7 May MJ, Ghosh S. Rel/NF- κ B and I κ B proteins: an overview. *Semin Cancer Biol* 1997; 8(2): 63-73.
- 8 Hofmann A, Lerchenko A, Scott ML, Baltimore D. The I κ B-NF- κ B signaling module: temporal control and selective gene activation. *Science* 2002; 298(5596): 1241-45.
- 9 Lin A, Karin M. NF-kappaB in cancer: a marked target. *Semin Cancer Biol* 2003; 13(2): 107-14.
- 10 Pham CG, Bubic C, Zazzeroni F, Papa S, Jones J, Alvarez K, et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF-kappaB inhibits TNFalpha-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species. *Cell* 2004; 119(4): 529-42.
- 11 Kamata H, Honda S, Maeda S, Chang L, Hirata H, Karin M. Reactive oxygen species promote TNFalpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell* 2005; 120(5): 649-61.
- 12 Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature* 2008; 453(7196): 807-11.
- 13 Aigner K, Descovich L, Mikula M, Sultan A, Dampier B, Bonn 

- S, *et al.* The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) represses Plakophilin 3 during human cancer progression. *FEBS Lett* 2007; 581(8): 1617-24.
- 14 Greten FR, Arkan MC, Bollrath J, Hsu LC, Goode J, Miething C, *et al.* NF-kappaB is a negative regulator of IL-1beta secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKKbeta. *Cell* 2007; 130(5): 918-31.
- 15 Granet C, Maslinski W, Miossec P. Increased AP-1 and NF-kappaB activation and recruitment with the combination of the proinflammatory cytokines IL-1beta, tumor necrosis factor alpha and IL-17 in rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(3): R190-8.
- 16 Zhu YM, Bradbury DA, Pang L, Knox AJ. Transcriptional regulation of interleukin (IL)-8 by bradykinin in human airway smooth muscle cells involves prostanoid-dependent activation of AP-1 and nuclear factor (NF)-IL-6 and prostanoid-independent activation of NF-kappaB. *J Biol Chem* 2003; 278(31): 29366-75.
- 17 Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336(15): 1066-71.
- 18 Hseu YC, Wu FY, Wu JJ, Chen JY, Chang WH, Lu FJ, *et al.* Anti-inflammatory potential of *Androea camphorata* through inhibition of iNOS, COX-2 and cytokines via the NF-kappaB pathway. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(13-14): 1914-25.
- 19 Kiemer AK, Hartung T, Huber C, Vollmar AM. *Phyllanthus amarus* has anti-inflammatory potential by inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the NF-kappaB pathway. *J Hepatol* 2003; 38(3): 289-97.
- 20 Jobin C, Morteau O, Han DS, Sartor RB. Specific NF-kappaB blockade selectively inhibits tumour necrosis factor-alpha-induced COX-2 but not constitutive COX-1 gene expression in HT-29 cells. *Immunology* 1998; 95(4): 537-43.
- 21 Helbig G, Christopherson KW, Bhat-Nakshatri P, Kumar S, Kishimoto H, Miller KD, *et al.* NF-kappaB promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* 2003; 278(24): 21631-38.
- 22 Huang S, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF-kappa activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene* 2001; 20(31): 4188-97.
- 23 Samant RS, Clark DW, Fillmore RA, Cicek M, Metge BJ, Chandramouli KH, *et al.* Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) inhibits osteopontin transcription by abrogating NF-kappaB activation. *Mol Cancer* 2007; 6: 6.
- 24 Sun B, Karin M. NF-kappaB signaling, liver disease and hepatoprotective agents. *Oncogene* 2008; 27(48): 6228-44.
- 25 Zandi E, Karin M. Bridging the gap: composition, regulation, and physiological function of the IkappaB kinase complex. *Mol Cell Biol* 1999; 19(7): 4547-51.
- 26 Stallings-Mann M, Radisky D. Matrix metalloproteinase-induced malignancy in mammary epithelial cells. *Cells Tissues Organs* 2007; 185(1-3): 104-10.
- 27 Kizaki T, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara JE, Oh-ishi S, Matsuoka T, *et al.* Beta2-adrenergic receptor regulate Toll-like receptor 4-induced late-phase NF-kappaB activation. *Mol Immunol* 2009; 46(6): 1195-203.
- 28 Wu JT, Kral JG. The NF-kappaB signaling system: a molecular target in breast cancer therapy. *J Surg Res* 2005; 123(1): 158-69.
- 29 Baouz S, Giron-Michel J, Azzarone B, Giuliani M, Cagnoni F, Olsson S, *et al.* Lung myofibroblasts as targets of salmeterol and fluticasone propionate: inhibition of alpha-SMA and NF-kappaB. *Int Immunol* 2005; 17(11): 1473-81.
- 30 Khan SB, Cook HT, Bhargal G, Smith J, Tam FW, Pusey CD. Antibody blockade of TNF-alpha reduces inflammation and scarring in experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1812-20.
- 31 Ting AY, Endy D. Signal transduction. Decoding NF-kappaB signaling. *Science* 2002; 298(5596): 1189-90.
- 32 Müller CW, Rey FA, Sodeoka M, Verdine GL, Harrison SC. Structure of the NF-kappa B p50 homodimer bound to DNA. *Nature* 1995; 373(6512): 311-7.
- 33 Wang D, Westerheide SD, Hanson JL, Baldwin AS Jr. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of RelA/p65 on Ser529 is controlled by casein kinase II. *J Biol Chem* 2000; 275(42): 32592-7.
- 34 Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death. *Science* 1996; 274(5288): 782-4.
- 35 Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM. Suppression of TNF-alpha-induced apoptosis by NF-kappa B. *Science* 1996; 274(5288): 787-9.
- 36 Hong S, Lim S, Li AG, Lee C, Lee YS, Lee EK, *et al.* Smad7 binds to the adaptors TAB2 and TAB3 to block recruitment of the kinase TAK1 to the adaptor TRAF2. *Nat Immunol* 2007; 8(5): 504-12.
- 37 Wu MX, Ao Z, Prasad KV, Wu R, Schlossman SF. IEX-1L, an apoptosis inhibitor involved in NF-kappaB-mediated cell survival. *Science* 1998; 281(5379): 998-1001.
- 38 Ea CK, Deng L, Xia ZP, Pineda G, Chen ZJ. Activation of IKK by TNFalpha requires site-specific ubiquitination of RIP1 and polyubiquitin binding by NEMO. *Mol Cell* 2006; 22(2): 245-57.
- 39 Oya M, Takayanagi A, Horiguchi A, Mizuno R, Ohtsubo M, Marumo K, *et al.* Increased nuclear factor-kappa B activation is related to the tumor development of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2003; 24(3): 377-84.
- 40 Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(1): 49-62.
- 41 Tian Y, Zhang Y, Zhong B, Wang YY, Diao FC, Wang RP, *et al.* RBCK1 negatively regulates tumor necrosis factor- and interleukin-1-triggered NF-kappaB activation by targeting TAB2/3 for degradation. *J Biol Chem* 2007; 282(23): 16776-82.
- 42 Gao JQ, Eto Y, Yoshioka Y, Sekiguchi F, Kurachi S, Morishige T, *et al.* Effective tumor targeted gene transfer using PEGylated adenovirus vector via systemic administration. *J Control Release* 2007; 122(1): 102-10.
- 43 Oya M, Ohtsubo M, Takayanagi A, Tachibana M, Shimizu N, Murai M. Constitutive activation of nuclear factor-kappaB prevents TRAIL-induced apoptosis in renal cancer cells.

- Oncogene 2001; 20(29): 3888-96.
- 44 Pawlowski JE, Nesterov A, Scheinman RI, Johnson TR, Kraft AS. NF-kappa B does not modulate sensitivity of renal carcinoma cells to TNF alpha-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *Anticancer Res* 2000; 20(6B): 4243-55.
- 45 Hofherr SE, Shashkova EV, Weaver EA, Khare R, Barry MA. Modification of adenoviral vectors with polyethylene glycol modulates *in vivo* tissue tropism and gene expression. *Mol Ther* 2008; 16(7):1276-82.
- 46 Radisky DC, Bissell MJ. NF- κ B links oestrogen receptor signaling and EMT. *Nat Cell Biol* 2007; 9(4): 361-3.
- 47 Catz SD, Jonson JL. Transcriptional regulation of Bcl-2 by nuclear factor kappa B and its significance in prostate cancer. *Oncogene* 2001; 20(50): 7342-51.
- 48 Egashira K, Suzuki J, Ito H, Aoki M, Isobe M, Morishita R. Long-term follow up of initial clinical cases with NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotide transfection at the site of coronary stenting. *J Gene Med* 2008; 10(7): 805-9.
- 49 Lindholm PF, Bub J, Kaul S, Shidham VB, Kajdacsy-Balla A. The role of constitutive NF-kappa B activity in PC-3 human prostate cancer cell invasive behavior. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18(6): 471-9.
- 50 Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, *et al.* Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Can Res* 2001; 7(12): 4136-42.
- 51 Lee KH, Bae SH, Lee JL, Hyun MS, Kim SH, Song SK, *et al.* Relationship between urokinase-type plasminogen receptor, interleukin-8 gene expression and clinicopathological features in gastric cancer. *Oncology* 2004; 66(3): 210-7.
- 52 Hahm KB, Song YJ, Oh TY, Lee JS, Surh YJ, Kim YB, *et al.* Chemoprevention of Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis in a mouse model: is it possible? *J Biochem Mol Biol* 2003; 36(1): 82-94.
- 53 于皆平, 钟 霞, 冉宗学. 大肠癌中 NF- κ B p65、VEGF 表达的相关性研究. *肿瘤学杂志* 2001; 7(6): 346-8.
- 54 Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med* 2002; 10(5): 547-50.
- 55 Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Chiao PJ. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Can Res* 1999; 5(1): 119-27.
- 56 Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE* 2006; 357: 13.
- 57 Nakamori Y, Emoto M, Fukuda N, Taguchi A, Okuya S, Tajiri M, *et al.* Myosin motor Myo1c and its receptor NEMO/IKK-gamma promote TNF-alpha-induced serine307 phosphorylation of IRS-1. *J Cell Biol* 2006; 173(5): 665-71.
- 58 Bièche I, Noguès C, Lidereau R. Overexpression of BRCA2 gene in sporadic breast tumours. *Oncogene* 1999; 18(37): 5232-8.
- 59 Benezra M, Chevallier N, Morrison DJ, MacLachlan TK, El-Deiry WS, Licht JD. BRCA1 augments transcription by the NF-kappaB transcription factor by binding to the Rel domain of the p65/RelA subunit. *J Biol Chem* 2003; 278(29): 26333-41.
- 60 DeJardin E, Bonizzi G, Bellahcène A, Castronovo V, Merville MP, Bours V. Highly-expressed p100/p52(NFKB2) sequesters other NF-kappa B-related proteins in the cytoplasm of human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 11(9): 1835-41.
- 61 Nakshatri H, Bhat-Nakshatri P, Martin DA, Goulet Jr RJ, Sledge Jr GW. Constitutive activation of NF-kappaB during progression of breast cancer to hormone-independent growth. *Mol Cell Biol* 1997; 17(7): 3629-39.
- 62 Li HY, Liu H, Wang CH, Zhang JY, Man JH, Gao YF, *et al.* Deactivation of the kinase IKK by CUEDC2 through recruitment of the phosphatase PP1. *Nat Immunol* 2008; 9(5): 533-41.
- 63 Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Büschenfelde KHM, Strober M. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996; 2(9): 998-1004.
- 64 Murano M, Maemura K, Hirata I, Toshina K, Nishikawa T, Hamamoto N, *et al.* Therapeutic effect of intracolonicly administered nuclear factor κ B (p65) antisense oligonucleotide on mouse dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(1): 51-8.
- 65 Roshak AK, Jackson JR, McGough K, Chabot-Fletcher M, Mochan E, Marshall LA. Manipulation of distinct NFKappaB proteins alters interleukin-1beta-induced human rheumatoid synovial fibroblast prostaglandin E2 formation. *J Biol Chem* 1996; 271(49): 31496-501.
- 66 Yokoseki O, Suzuki J, Kitabayashi H, Watanabe N, Wada Y, Aoki M, *et al.* *cis* Element decoy against nuclear factor-kappaB attenuates development of experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circ Res* 2001; 89(10): 899-906.
- 67 Cassiday LA, Maher LJ. *In vivo* recognition of an RNA aptamer by its transcription factor target. *Biochemistry* 2001; 40(8): 2433-8.
- 68 Mischiati C, Borgatti M, Bianchi N, Rutigliano C, Tomassetti M, Feriotto G, *et al.* Interaction of the human NF-kappaB p52 transcription factor with DNA-PNA hybrids mimicking the NF-kappaB binding sites of the human immunodeficiency virus type 1 promoter. *J Biol Chem* 1999; 274(46): 33114-22.
- 69 Lebruska LL, Maher LJ 3rd. Selection and characterization of an RNA decoy for transcription factor NF-kappa B. *Biochemistry* 1999; 38(10): 3168-74.
- 70 May MJ, D'Acquisto F, Madge LA, Glöckner J, Pober JS, Ghosh S. Selective inhibition of NF-kappaB activation by a peptide that blocks the interaction of NEMO with the IkappaB kinase complex. *Science* 2000; 289(5484): 1550-4.
- 71 Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. NF-kappaB signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases. *Int Rev Immunol* 2008; 27(5): 293-319.

The Relationship between Nuclear Factor- κ B and Malignant Disease

Jing Li¹, Xin Liu^{1,2}, Qing-Wei Li¹ *

¹*Institute of Marine Genomics & Proteomics, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;*

²*College of Urban and Environmental Science, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)*

Abstract Nuclear factor- κ B (NF- κ B) is an important transcriptional factor. It exists in most kinds of cells involving gene regulation of many physiological and pathological processes. NF- κ B system consists of NF- κ B family and its inhibitor nuclear factor- κ B inhibitor (I κ B) family. The mechanism of anti-apoptosis can induce carcinogenesis such as renal tumor, prostate cancer, stomach cancer, colorectal cancer, colon cancer, breast cancer. By inhibiting degradation of I κ B can prevent NF- κ B from activation, it also induces tumor cells apoptosis. Consequently we can inhibit the activity of NF- κ B by gene therapy in accompany with conventional chemotherapy. This review comments on the role of NF- κ B in the malignant diseases based on the latest research results domestic and abroad and prospect the study direction in the future.

Key words nuclear factor- κ B; inhibitor I κ B; tumor; gene therapy

Received: August 7, 2009 Accepted: February 26, 2010

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (No.2007CB815802), the National High-Tech Research and Development Program of China (863 Program) (No.2007AA09Z428), the Returned Overseas Elites Funded-Support Program by Ministry of Education, Colleges Innovation Team Support Program of Liaoning Province (No.2006R32, No.2007T089, No.2008T103)

*Corresponding author. Tel: 86-411-82156555, Fax: 86-411-85827799, E-mail: liqw@263.net