

· 综述 ·

核因子 κB 与恶性肿瘤

史艳晖, 卢圣栋

核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 是由 Rel/NF-κB 家族的多肽成员所形成的一组二聚体形式的转录因子的统称, 首次被确认于 1986 年^[1]。Rel/NF-κB 家族成员包括 NF-κB1 (p50 及其前体 p105)、NF-κB2 (p52 及其前体 p100)、Rel (c-Rel)、RelA (p65, 或 NF-κB3)、RelB 蛋白, v-Rel 以及果蝇蛋白 dorsal 和 Dif。在人类, 最先被确认且最为重要的 NF-κB 是 p50/RelA (p50/p65), 通常所说的 NF-κB 即指此。NF-κB/ Rel 家族成员的共同特征是拥有一个高度保守的 Rel 同源区 (Rel homology region, RHR, 或称 Rel 同源结构域, Rel homology domain, RHD)。

NF-κB 在组织细胞中广泛存在, 但在不同的组织细胞中, NF-κB 的活性状态存在生理性差异。NF-κB 通常以与其抑制蛋白 IκB (inhibitor of NF-κB) 相结合的无活性状态贮存于细胞质中(由于 IκB 对 NF-κB 的位于 RHR 上的核定位序列的遮蔽作用)。当细胞在必须迅速做出反应时, NF-κB 将被激活, 该激活过程主要依赖于由 IκB 激酶 (IκB kinase, IKK) 复合体所诱导的 IκB 蛋白的泛素化蛋白水解作用, NF-κB 此时因其核定位序列的重新显露而被介导进入细胞核, 通过与位于目标基因的启动子和增强子区的特异位点的结合, 实现其转录调控功能。

在为数众多的转录因子中, NF-κB 因其在生命活动与疾病发生中的重要作用, 特别是其与恶性肿瘤发生、发展的关系, 以及可能据以设计新型药物与疾病治疗新策略, 而备受瞩目。现扼要介绍其近年来的研究进展。

1 NF- B 与恶性肿瘤的关系

作为组织细胞中广泛的转录因子, NF-κB 的转录调控功能涉及广泛的机体生命活动。在 IKK 的激活与 IκB 失活的调控作用下, NF-κB 的生理性激活及功能发挥, 均具有迅速、高效、瞬时的特征, 从而避免出现因 NF-κB 的持续高活性所导致的有害的、甚至是致命的后果。研究发现, NF-κB 活性调节障碍在人类疾病中较为多见, 不仅可因其介导细胞因子的过高表达引起免疫、炎症反应而在多种的疾病的发病机制中起到基础性的重要作用, 而且还与肿瘤细胞的发生、增殖、入侵、转移及血管生成密切相关。

Rel/NF-κB 家族的 v-Rel, 即逆转录病毒癌基因 v-rel 的产物, 不仅能够引起明显的癌变转化效应, 还可以借助其对细胞凋亡所产生的阻断作用, 实现鸟类细胞的永生, 基于此曾提出 NF-κB 在对抗凋亡、保护细胞和维持细胞生存中发挥重要作用的观点^[2]。研究还发现, 癌变前细胞在肿瘤基质中的 NF-κB 的激活作用下, 可发生癌变; 而且发现, NF-κB 的核定位与乳腺癌有关。经进一步研究, NF-κB

已被确认为从属于原癌基因家族, 在肿瘤的癌变过程中扮演重要角色^[3-4]。

1.1 NF- B 在恶性肿瘤中的表达与活性状态

在白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞中, 普遍存在着 NF-κB 的组成性高表达并处于持续激活状态, 此为肿瘤细胞产生抗凋亡效应的前提和基础, 且已证实与肿瘤的发生密切相关^[5-9]。导致 NF-κB 的组成性高表达和持续激活状态, 主要与以下几种情形有关: 基因重排、突变和缺失对 NF-κB 基因所造成的影响, 如在白血病中发现的 Rel、NF-κB1 和 NF-κB2 基因重排现象^[10]; 致癌物或肿瘤启动子的作用, 如紫外线辐射的作用^[11]; 癌基因的间接作用, 如癌基因 ras 所介导的、对参与细胞转化过程的下游中介物的激活作用^[12]; IκB 活性缺陷, 研究表明多种癌症的发生与 IκBα 和 IκBβ 的水平呈明确的负相关关系^[13-14]; IKK 的持续激活, 如缺氧等刺激的激活作用。

1.2 NF- B 参与多种肿瘤相关基因的表达调控

NF-κB 可以诱导与细胞周期调节有关的因子的转录。NF-κB 的组成性高表达和激活对这类因子的促进性诱导表达作用, 有利于该细胞长时间处于持续分裂增殖阶段, 并对细胞周期进程予以调控。例如, RelA 可参与细胞周期调节复合体 cyclin E-Cdk2 的蛋白质相互作用, 并协同 C-Rel 使体外培养细胞的生长停滞于细胞周期 G1/S 期。

NF-κB 对于基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和血管生成有关的细胞因子、生长因子、肿瘤抑制子、黏附蛋白和蛋白酶的基因, 以及癌基因的转录也有促进性调节作用。研究发现, 在 c-myc 的启动子与增强子区存在 2 个 NF-κB 结合位点, 且已证实 NF-κB 对于在免疫球蛋白重链增强子调控下的 c-myc 表达是必需的^[15]。反过来说, 骨化细胞生长因子/纤维原细胞生长因子 7 (KGF/FGF-7) 等因子对 NF-κB 具有一定的诱导激活作用, 并与细胞的迁移、侵袭相关^[16]。NF-κB 的活性状态与细胞增殖调控协调一致。

NF-κB 还是许多趋化因子的转录所必需的促进性调节子。由细胞因子或其他刺激所诱导产生的肿瘤细胞 NF-κB 的组成性表达和激活, 将引起和促进与肿瘤发生相关的趋化因子的组成性转录和高表达, 并因肿瘤种类不同而有所差异^[17]。趋化因子受体的表达也受到 NF-κB 的调节^[18]。已

作者单位: 100005 北京, 中国协和医科大学基础医学院 中国医学科学院基础医学研究所

通讯作者: 卢圣栋, Email: lusd@pumc.edu.cn

收稿日期: 2007-03-05

有研究证实，结肠癌、鳞状细胞癌和黑素瘤的转移与此相关^[19]。

NF-κB 在细胞凋亡的调控中发挥着举足轻重的作用^[20]。NF-κB 对细胞凋亡的影响主要表现为抗凋亡作用。NF-κB 的抗凋亡功能，既包括线粒体途径，也包括受体途径。NF-κB 对众多有抗凋亡作用的蛋白的转录表达具有诱导上调的作用，通过对凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的不平衡的表达调节，保护细胞免受凋亡威胁。NF-κB 的抗凋亡功能还可以通过与肿瘤抑制蛋白（如 p53）之间的直接相互作用得以实现。此外，NF-κB 能够对肿瘤细胞自我吞噬作用发挥抑制效应，这是 NF-κB 发挥抗凋亡作用的新机制^[21]。已有证据表明，对 NF-κB 的激活可以促使肿瘤细胞逃离凋亡。NF-κB 的抗凋亡功能可以在很大程度上降低肿瘤细胞对凋亡作用的敏感性，更有利于肿瘤细胞的生存；同时有助于肿瘤细胞在治疗过程中对放疗、化疗本应引起的凋亡作用进行对抗，产生耐药性，使抗肿瘤的治疗效果大打折扣^[22-23]。

2 NF- B 与肿瘤治疗

NF-κB 与恶性肿瘤的关系的揭示，为恶性肿瘤的治疗提供了新思路。已证实，抑制 NF-κB 活性可以促进肿瘤细胞凋亡，抑制侵袭等的发生^[24-25]。NF-κB 可以作为抗肿瘤设计的新靶点。

为有效抑制 NF-κB 的活性和功能，目前已开发了多种 NF-κB 抑制剂，有些已进入临床研究阶段。这些抑制剂可分别作用于 NF-κB 信号转导途径的不同环节，实现对 NF-κB 的抑制作用^[26-27]。

在可以靶向作用于 NF-κB 激活过程的不同环节的 NF-κB 抑制剂中，IKK 活性抑制剂已被证实有效并可供选择使用。选择性小分子 IKK 活性抑制剂包括 β-咔啉衍生物 PS-1145、喹唑啉类似物等^[28-29]；选择性大分子 IKK 活性抑制剂包括反义寡核苷酸、RNAi，以及可与 IKK-α 和 IKK-β 竞争或可作用于 IKK-γ 的多肽等^[9, 30-33]。它们通过作用于 NF-κB 激活途径的最初环节而实现对 NF-κB 活性的抑制。此外，蛋白酶体抑制剂如 PS-341、MG-132，作为一类新近研制的 NF-κB 抑制剂，通过对 IκBα 降解过程的阻滞作用，实现对 NF-κB 活性和功能的抑制^[25,34]。

最新研究发现，来自药用植物雷公藤（*Tripterygium wilfordii*）的南蛇藤醇（Celastrol，曾用于慢性炎症和自身免疫性疾病的治疗）可通过抑制对 NF-κB 的诱导激活作用而提高 TNFα 对肿瘤细胞的诱导凋亡、抑制侵袭的功能^[35-36]。三氧化二砷对 Ewing 肉瘤细胞的 NF-κB 的基础水平活性以及由细胞因子所诱导的活性均有抑制作用，从而可以提高其他联合用药的疗效^[37]。

大多数抗肿瘤药物以及放射治疗方法在产生抗肿瘤治疗效果的同时，也可激活 NF-κB，增强肿瘤细胞的抗凋亡功能，从而使肿瘤细胞产生多药耐药性。这已成为抗肿瘤治疗效果不佳的主要原因。因此在施行标准的放、化疗治疗方案的同时，还需联合应用 NF-κB 抑制剂，以降低肿瘤细胞

的耐药性，提高肿瘤细胞对化疗药物和放射治疗的敏感性，获得更加显著的抗肿瘤治疗效果^[38]。

已有证据表明，抑制 NF-κB 活性可诱导多发性骨髓瘤细胞终止增殖和发生凋亡，NF-κB 抑制剂在耐药性多发性骨髓瘤以及一些实体瘤患者的临床应用中均已取得较好的效果，如蛋白酶体抑制剂 bortezomib (PS-341, Velcade) 在恶性肿瘤的治疗中的应用^[39-40]。药物的疗效与其诱导促进肿瘤细胞凋亡发生、抑制凋亡逃逸有关。

但是，并非所有的研究结果都支持 Rel/NF-κB 有抗凋亡作用的论断。而且某些参与介导向生长中的肿瘤输送和补充淋巴细胞的趋化因子的表达，受到 NF-κB 的正向调控，采取抑制 NF-κB 以抗肿瘤的策略也同时抑制了 NF-κB 的这一有益的作用。另外，NF-κB 的作用会因肿瘤类型的不同而有所差异。因此，针对不同类型的肿瘤深入具体分析 NF-κB 的作用是必要的。只有这样，才能实施个体化治疗的策略，以达到最佳的疗效。

参考文献

- [1] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell*, 1986, 47(6):921-928.
- [2] White DW, Roy A, Gilmore TD. The v-Rel oncoprotein blocks apoptosis and proteolysis of I kappa B-alpha in transformed chicken spleen cells. *Oncogene*, 1995, 10(5):857-868.
- [3] Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, 2004, 118(3):285-296.
- [4] Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF-kappaB functions as a tumor promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004, 431(7007):461-466.
- [5] Mori N, Fujii M, Ikeda S, et al. Constitutive activation of NF-kappaB in primary adult T-cell leukemia cells. *Blood*, 1999, 93(7):2360-2368.
- [6] Helbig G, Christopherson KW II, Bhat-Nakshatri P, 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):21631-21638.
- [7] Bindhu OS, Ramadas K, Sebastian P, et al. High expression levels of nuclear factor kappa B and gelatinases in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2006, 28(10):916-925.
- [8] Chung CH, Parker JS, Ely K, et al. Gene expression profiles identify epithelial-to-mesenchymal transition and activation of nuclear factor- $\{\kappa\}B$ signaling as characteristics of a high-risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 200, 66(16):8210-8218.
- [9] Tian F, Zang WD, Hou WH, et al. Nuclear factor-κB signaling pathway constitutively activated in esophageal squamous cell carcinoma cell lines and inhibition of growth of cells by small interfering RNA. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2006, 38(5):318-326.
- [10] Houldsworth J, Olshan AB, Cattoretti G, et al. Relationship between REL amplification, REL function, and clinical and biologic features in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*, 2004, 103(5):1862-1868.
- [11] Li-Weber M, Treiber MK, Giaisi M, et al. Ultraviolet irradiation suppresses T cell activation via blocking TCR-mediated ERK and NF-κB signaling pathways. *J Immunol*, 2005, 175(4):2132-2143.

- [12] Finco TS, Westwick JK, Norris JL, et al. Oncogenic Ha-Ras-induced signaling activates NF-kappaB transcriptional activity, which is required for cellular transformation. *J Biol Chem*, 1997, 272(39): 24113-24116.
- [13] Devalaraja MN, Wang DZ, Ballard DW, et al. Elevated constitutive IkappaB kinase activity and IkappaB-alpha phosphorylation in Hs294T melanoma cells lead to increased basal MGSA/GRO-alpha transcription. *Cancer Res*, 1999, 59(6):1372-1377.
- [14] Krappmann D, Emmerich F, Kordes U, et al. Molecular mechanisms of constitutive NF-kappaB/Rel activation in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Oncogene*, 1999, 18(4):943-953.
- [15] Kanda K, Hu HM, Zhang L, et al. NF-kappa B activity is required for the deregulation of c-myc expression by the immunoglobulin heavy chain enhancer. *J Biol Chem*, 2000, 275(41):32338-32346.
- [16] Niu J, Chang Z, Peng B, et al. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-{kappa}B transcription factors. *J Biol Chem*, 2007, 282(9):6001-6011.
- [17] Dong G, Loukinova E, Chen Z, et al. Molecular profiling of transformed and metastatic murine squamous carcinoma cells by differential display and cDNA microarray reveals altered expression of multiple genes related to growth, apoptosis, angiogenesis, and the NF-kappaB signal pathway. *Cancer Res*, 2001, 61(12):4797-4808.
- [18] Wiley HE, Gonzalez EB, Maki W, et al. Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(21):1638-1643.
- [19] Li A, Varney ML, Singh RK. Expression of interleukin 8 and its receptors in human colon carcinoma cells with different metastatic potentials. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10):3298-3304.
- [20] Bernal-Mizrachi L, Lovly CM, Ratner L. The role of NF-{kappa}B-1 and NF-{kappa}B-2-mediated resistance to apoptosis in lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(24):9220-9225.
- [21] Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, et al. NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy. *J Biol Chem*, 2006, 281(41):30373-30382.
- [22] Vega MI, Jazirehi AR, Huerta-Yepez S, et al. Rituximab-induced inhibition of YY1 and Bcl-xL expression in Ramos non-Hodgkin's lymphoma cell line via inhibition of NF-kappa B activity: role of YY1 and Bcl-xL in Fas resistance and chemoresistance, respectively. *J Immunol*, 2005, 175(4):2174-2183.
- [23] Montagut C, Tusquets I, Ferrer B, et al. Activation of nuclear factor-kappa B is linked to resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2):607-616.
- [24] Kunnumakkara AB, Nair AS, Ahn KS, et al. Gossypin, a pentahydroxy glucosyl flavone, inhibits the transforming growth factor beta-activated kinase-1 mediated NF-{kappa}B activation pathway, leading to potentiation of apoptosis, suppression of invasion, and abrogation of osteoclastogenesis[J/OL]. *Blood*, 2007[2007-03-20]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/blood-2007-01-067256v1>.
- [25] Sunwoo JB, Chen Z, Dong G, et al. Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor-kappa B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5):1419-1428.
- [26] Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature*, 2005, 435(7042):677-681.
- [27] Schimmer AD, Welsh K, Pinilla C, et al. Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor activity. *Cancer Cell*, 2004, 5(1):25-35.
- [28] Strauss SJ, Higginbottom K, Juliger S, et al. The proteasome inhibitor bortezomib acts independently of p53 and induces cell death via apoptosis and mitotic catastrophe in B-cell lymphoma cell lines. *Cancer Res*, 2007, 67(6):2783-2790.
- [29] Burke JR, Pattoli MA, Gregor KR, et al. BMS-345541 is a highly selective inhibitor of I kappa B kinase that binds at an allosteric site of the enzyme and blocks NF-kappa B-dependent transcription in mice. *J Biol Chem*, 2003, 278(3):1450-1456.
- [30] May MJ, D'Acquisto F, Madge LA, et al. Selective inhibition of NF-kappaB activation by a peptide that blocks the interaction of NEMO with the IkappaB kinase complex. *Science*, 2000, 289(5484): 1550-1554.
- [31] Takaesu G, Surabhi RM, Park KJ, et al. TAK1 is critical for IkappaB kinase-mediated activation of the NF-kappaB pathway. *J Mol Biol*, 2003, 326(1):105-115.
- [32] Agou F, Courtois G, Chiaravalli J, et al. Inhibition of NF-kappa B activation by peptides targeting NF-kappa B essential modulator (nemo) oligomerization. *J Biol Chem*, 2004, 279(52):54248-54257.
- [33] Chen H, Li M, Campbell RA, et al. Interference with nuclear factor kappa B and c-Jun NH2-terminal kinase signaling by TRAF6C small interfering RNA inhibits myeloma cell proliferation and enhances apoptosis. *Oncogene*, 2006, 25(49):6520-6527.
- [34] Pajonk F, Grumann T, McBride WH. The proteasome inhibitor MG-132 protects hypoxic SiHa cervical carcinoma cells after cyclic hypoxia/reoxygenation from ionizing radiation. *Neoplasia*, 2006, 8(12):1037-1041.
- [35] Sethi G, Ahn KS, Pandey MK, et al. Celastrol, a novel triterpene, potentiates TNF-induced apoptosis and suppresses invasion of tumor cells by inhibiting NF-{kappa}B-regulated gene products and TAK1-mediated NF-{kappa}B activation[J/OL]. *Blood*, 2007, 109(7): 2727-2735 [2007-03-20]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/blood-2006-10-050807v1>.
- [36] Lee JH, Koo TH, Yoon H, et al. Inhibition of NF-kappa B activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10):1311-1321.
- [37] Mathieu J, Besancon F. Clinically tolerable concentrations of arsenic trioxide induce p53-independent cell death and repress NF-kappa B activation in Ewing sarcoma cells. *Int J Cancer*, 2006, 119(7): 1723-1727.
- [38] Bharti AC, Donato N, Singh S, et al. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and IkappaBalphak kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood*, 2003, 101(3):1053-1062.
- [39] Ma C, Mandrekar SJ, Alberts SR, et al. A phase I and pharmacologic study of sequences of the proteasome inhibitor, bortezomib (PS-341, Velcade), in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(2):207-215.
- [40] Berenson JR, Matous J, Swift RA, et al. A phase I/II study of arsenic trioxide/bortezomib/ascorbic acid combination therapy for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6):1762-1768.