



NF- κ B 通路 与肿瘤发生及药物治疗的研究进展

孙维胜¹ 综述 董 蓓² 侯广军¹ 审校

自 20 世纪 80 年代 Sen 等^[1]发现 NF- κ B 以来,大量研究证明 NF- κ B 参与机体多种生理和病理过程,包括炎症和细胞存活,增殖和分化以及肿瘤的发生和发展过程。NF- κ B 能促进炎症的发生发展,也可以抗凋亡(促增生)。NF- κ B 的这两个重要生理功能必须有精确的调节机制,维持两者间的平衡状态,这种平衡一旦被打破,机体将发生不可预知的病理过程,主要包括炎症的蔓延、肿瘤的发生发展^[2]。现就 NF- κ B 通路 与肿瘤发生与药物治疗的研究进展综述如下。

一、NF- κ B 与肿瘤的发生

(一)NF- κ B 在肿瘤生成中的证据和作用

Pham CG^[3]等对 NF- κ B 家族的 v-rel 基因的鉴定为 NF- κ B 导致细胞恶性转化的功能提供了最初的理论依据,V-rel 是鸟类一种逆转录病毒的转化、具有高度致癌性和侵袭性的基因,实验证实此基因变异可使鸡产生肿瘤。Hanahan 和 Weinberg^[4]认为肿瘤细胞在细胞生理学方面有典型性改变包括生长自给自足、逃避凋亡、对生长抑制信号敏感性降低、无限增殖性、血管生成、组织侵袭性和转移性,大量研究证明介导这些效应的基因转录受 NF- κ B 特异性调控^[5]。

NF- κ B 是成熟淋巴细胞作出免疫应答所必不可少的,另外,在免疫系的重塑中 NF- κ B 也有着重要作用,使机体产生对刺激的适应性反应,因此 NF- κ B 在淋巴细胞成熟过程中尤为重要。生理状态下,NF- κ B 这两方面作用始终保持平衡状态。一旦这种平衡被破坏,机体将失去免疫监视功能,促进肿瘤的产生^[6]。Strasser 等^[7]研究发现,NF- κ B 能介导机体对 B 细胞和 T 细胞早期增殖发生适应性反应,使初期 B 细胞和 T 细胞逃避凋亡。但在病理状态下,NF- κ B 调控编码细胞死亡相关受体 DR4、DR5

和 Fas 等基因,从而使细胞死亡的效应能被启动并放大^[8]。NF- κ B 活化后产生的是抗凋亡还是促凋亡效应究竟被哪些信号传导事件调控,机制尚不明确。

(二)NF- κ B 与肿瘤的转移侵袭

NF- κ B 调控肿瘤的组织侵人和转移。在最初的研究中发现,NF- κ B 的此项作用是通过调节包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator u-PA)、IL-8 等黏附分子和趋化因子受体(如 CXCR4)的产生而起作用的。我们课题组前期研究中也证实了 MMPs、CXCR4 能促进神经母细胞瘤的侵袭转移^[9-11]。

近年来,国外学者对肿瘤侵袭转移的研究重点转移到肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)上来,并证实 TAMs 在肿瘤细胞的生长、生存、侵袭和转移以及血管生成和淋巴管生成过程中都有重要作用。TAMs 介导的多种作用被 NF- κ B 调控,主要有两种途径:NF- κ B 促进肿瘤相关巨噬细胞的极化状态;NF- κ B 调控肿瘤相关巨噬细胞的可塑性。大量 TAMs 相关研究都证实 NF- κ B 对肿瘤转移侵袭的影响。大量研究证实 TAMs 促进肿瘤侵袭转移:Mantovani^[12]等发现 CCL-12 招募的巨噬细胞能明显促进瘤细胞的转移侵袭;Lin EY^[13]等发现减少 TAMs 浸润到小鼠乳腺肿瘤能明显抑制肿瘤血管生成和转移。

二、靶向作用于 NF- κ B 通路的肿瘤治疗

近年来国内外学者达成共识,试图通过抑制 NF- κ B 的活性,以达到有效控制恶性肿瘤的发生发展的目的。然而,活化的 NF- κ B 功能的多样性为这种广泛抑制带来弊端,包括广泛抑制 NF- κ B 的活化,可能降低机体免疫能力,导致自然杀伤细胞(NK)迁移能力降低或密度降低,降低 NK 细胞对肿瘤细胞的清除能力,以及降低肿瘤周围浸润淋巴细胞的密度,降低机体对肿瘤细胞的免疫反应。随着精准医学的推广,大量关于 NF- κ B 特异性抑制剂的研究证实,很多药物特异性作用于 NF- κ B 的不同环节可促进肿瘤细胞大量凋亡^[14]。

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.04.025

基金项目:国家自然科学基金项目;NF- κ B 信号通路在神经母细胞瘤侵袭、转移中的作用机制,项目号:81272986

作者单位:1,郑州市儿童医院小儿外科(河南省郑州市,450053),2,青岛大学医学院附属医院小儿外科(山东省青岛市,266003),E-mail: weisheng6688@163.com

(一) 广泛作用于 NF- κ B 的抗癌药物

第一批用于抑制 NF- κ B 的功能化合物-硼替佐米(万珂)是一种蛋白酶抑制剂,主要通过抑制 IkB 蛋白的降解从而抑制 NF- κ B 的活性,它能在血液和多种肿瘤细胞中达到治疗浓度,可用于多发性骨髓瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌的治疗。实验证实单用硼替佐米时,肿瘤体积明显减小,尤其是在动物实验中联合替莫唑胺时,30 d 后,体表可触及肿瘤达到完全缓解^[15]。但由于硼替佐米有严重副作用,如重度血液毒性、中性粒细胞减少和白细胞减少症,重度肺动脉栓塞,硼替佐米未能进入第二阶段的临床试验。

第二批广泛抑制 NF- κ B 活性的代表性药物是姜黄素(diferuloylmethane),主要通过调制的 NF- κ B 和 PI3K/Akt 信号通路介导的信号转导途径而触发肿瘤细胞凋亡的能力^[16]。大量研究表明:姜黄素通过调节 NF- κ B 有助于慢性炎症相关肿瘤消亡。Odol J^[17]等在研究黑色素瘤时发现,姜黄素干扰黑色素瘤细胞 72 ~ 96 h 后,瘤细胞出现不可逆性死亡。姜黄素通过抑制基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的活性,降低瘤细胞的转移侵袭能力。有报道姜黄素联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌时,出现一些副作用,如顽固性上腹部饱胀或疼痛和其他腹部症状。

Mak 等^[19]在研究乳腺癌时发现,紫檀芪能通过调节 EMT 相关的信号转导途径的 M2 TAMs,特别是 NF- κ B/mi R488,从而有效抑制乳腺癌细胞转移。因此,紫檀芪是一种理想的抗癌剂。

(二) NF- κ B 特异性抗癌药物

上述药物作用机理除了干预 NF- κ B 途径,还涉及到其他分子途径,因为各种药物都是一种广谱的蛋白质物质,生物学作用不是特异性针对 NF- κ B 途径,因此有严重的副作用,不能充分证实 NF- κ B 途径作为治疗目标在肿瘤治疗中真正的价值。因此,制造对 NF- κ B 途径高度特异性的抗癌药物,成为治疗肿瘤的潜在的靶点,并取得了一定的成果。

BMS-345541(4(2'-aminoethyl)amino-1,8-dimethylimidazo(1,2-a)quinoxaline)是特异性作用于 NF- κ B 途径的化合物。它是 IKK 催化亚基的结合变构酶的特异性抑制剂^[20]。该化合物的生物学作用在高表达 IKK 的黑色瘤细胞系细胞中进行了检测:实验中采用不同药物浓度,发现细胞系细胞存在浓度依赖性促瘤细胞凋亡和明显抑制瘤细胞增殖,出现明显核固缩和破裂的 DNA 片段。并在黑色素瘤荷瘤小鼠上,发现 BMS-345541 能有效抑制瘤

细胞增殖。

Yang J 等^[21]从果蝇触角(antennapedia)取得一种特异性结合 NEMO 结构域的短肽-NBD 肽,NBD 肽是一个六肽,能够特异性结合 NEMO 区域 NH2-末端的 α -螺旋区的 IKK α 或 IKK β 的羟基末端区域。NEMO 和 IKK α/β 之间的相互作用对 IKK 复合物的活化以及 NF- κ B 的活化至关重要。NBD 肽特异性抑制 NF- κ B 活性,学者们提出了应用 NBD 肽治疗 NF- κ B 介导的疾病的新假说,并取得了令人振奋的成果。Ianaro A 等^[22]在黑色素瘤的研究证实,应用 NBD 肽干预瘤细胞,瘤细胞凋亡明显增加,侵袭转移能力减弱。

三、展望

Soumen 等^[23]应用数学模型的方式详细阐述了 NF- κ B 信号系统在生理和病理过程中的具体机制。随着数学模型的扩展程度日益提高,越来越多关于 NF- κ B 信号系统问题可能得到解决,且提高我们对 NF- κ B 信号系统的复杂性的预测能力。Soumen^[23]等为我们研究 NF- κ B 信号系统提供了新的方法,研究其具体机制提供了有利的工具,使我们可以找到 NF- κ B 信号系统中的关键靶点,从而应用特异性抑制剂靶向干扰 NF- κ B 信号系统,抑制机体所不需的生物学效应,尽可能不损害甚至放大对机体有利的效应,如,机体的免疫反应、损伤后组织恢复等。调节炎症及炎症后组织恢复之间的平衡的具体机制,也是下一步 NF- κ B 信号系统研究的重点。国内关于 NF- κ B 信号系统靶向药物的研究领域尚属空白,没有文献报道,本课题组依托青岛大学、国家自然科学基金资助,正在进行 NF- κ B 信号系统在神经母细胞瘤侵袭转移过程中作用及机制的研究,已取得初步成果。相信国内会有越来越多的学者关注 NF- κ B 信号系统,创造出国人拥有自主知识产权的 NF- κ B 信号系统靶向药物,用于临床治疗肿瘤疾病。我们坚信,随着对 NF- κ B 信号系统的深入研究,越来越多的靶向药物会陆续问世,为肿瘤性疾病的治疗开辟一片新领域。

参考文献

- 1 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. Cell, 1986, (46): 705-716.
- 2 Youssef S, Steinman L. At once harmful and beneficial: the dual properties of NF-kappaB [J]. Nat Immunol, 2006, 7:

- 901-902.
- 3 Pham CG, Bubid C, Zazzeroni F, et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF- κ B inhibits TNF α -induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species [J]. *Cell*, 2004, 119:529-542.
- 4 Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2:725-734.
- 5 Greten FR, Karin M. The IKK/NF- κ B activation pathway; a target for prevention and treatment of cancer [J]. *Cancer Lett*, 2004, 206: 193-199.
- 6 Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:693-733.
- 7 Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system [J]. *Immunity*, 2009, 30:180-192.
- 8 Farhana L, Dawson M, Fontana J 九 Apoptosis induction by anovel retinoid-related molecule require NF- κ B activation [J]. *Cancer Res*, 2005, 65:4909-4917.
- 9 于丹,董蓓,杨传民,等. RECK 及 MMP-1 4 蛋白在神经母细胞瘤组织中的表达及与肿瘤转移关系的研究 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2009, 30(6):341-344.
- 10 刘玉圣,董蓓,鹿洪亨,等. 不同转移潜能人神经母细胞瘤细胞系趋化因子受体 CXCR4 的表达及对瘤细胞趋化作用的影响 [J] *中华小儿外科杂志*, 2011, 32(2): 129-133.
- 11 陈鑫,董蓓,鹿洪亨,等. RNA 干扰趋化因子受体 4 基因表达对神经母细胞瘤体外侵袭能力的影响 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2011, 32(4):285-289.
- 12 Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, et al. The origin and function of tumor-associated macrophages [J]. *Immunol Today*, 1992, 13:265-270.
- 13 Lin EY, Li JF, Gnatovskiy L, et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66:11238-11246.
- 14 Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- κ B [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107:241-246.
- 15 Amiri KI, Horton LW, LaFleur BJ, et al. Augmenting chemosensitivity of malignant melanoma tumors via proteasome inhibition: Implication for bortezomib (VELCADE, PS-341) as a therapeutic agent for malignant melanoma [J]. *Cancer Res*, 2004, 64:4912-4918.
- 16 Reuter S, Eifes S, Dicato M, et al. Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76:1340-1351.
- 17 Odot J, Albert P, Carlier A, et al. In vitro and in vivo anti-tumoral effect of curcumin against melanoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111:381-387.
- 18 Epelbaum R, Schaffer R, Vizel B, et al. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62:1137-1141.
- 19 Mak KK, Wu AT, Lee WH, et al. Pterostilbene, a bioactive component of blueberries, suppresses the generation of breast cancer stem cells within tumor microenvironment and metastasis via modulating NF- κ B/microRNA 448 circuit [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(7):1123-1134.
- 20 Burke JR, Pattoli MA, Gregor KR, et al. BMS-345541 is a highly selective inhibitor of I κ B kinase that binds at an allosteric site of the enzyme and blocks NF- κ B-dependent transcription in mice [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:1450-1456.
- 21 Yang J, Amiri KI, Burke JR, et al. BMS-345541 Targets Inhibitor of κ B Kinase and Induces Apoptosis in Melanoma: Involvement of Nuclear Factor κ B and Mitochondria Pathways [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:950-960.
- 22 Ianaro A, Tersigni M, Belardo G, et al. NEMO-binding domain peptide inhibits proliferation of human melanoma cells [J]. *Cancer Lett*. 2009, 274(2):331-336.
- 23 Soumen Basak, Marcelo Behar, Alexander Hoffmann. Lessons from mathematically modeling the NF- κ B pathway [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 221-238.

(收稿日期: 2014-08-24, 修回日期: 2015-05-26)

(本文编辑: 王爱莲)