

文章编号: 1004-0374(2009)01-0097-05

## BCL-3 的研究进展

王少敏\*, 叶 孟, 倪曙民

(宁波大学医学院附属医院肿瘤内科, 宁波 315020)

**摘 要:** *bcl-3*基因最初发现于B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)的一个亚型, 并被认为是其分子特征。研究显示 BCL-3 蛋白含七个锚蛋白样重复序列, 属于 I $\kappa$ B 家族蛋白, 在 NF- $\kappa$ B 途径中有着重要的调控作用。此后的研究显示, BCL-3 在血液肿瘤及实体肿瘤中均可见过度或失控表达, 发挥着促进肿瘤形成的作用, 而其正常水平的表达对于正常免疫反应的形成和防止过度的炎症反应也是极其重要的。同时 BCL-3 也可对促进肿瘤形成的基因进行调控。本文现就 BCL-3 在这些方面的研究进展作一综述。

**关键词:** BCL-3; 肿瘤; 免疫; 炎症; 癌基因

**中图分类号:** R73; R34 **文献标识码:** A

## Advances in the research of BCL-3

WANG Shao-min\*, YE Meng, NI Shu-min

(The Affiliated Hospital Of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

**Abstract:** *bcl-3* proto-oncogene was originally discovered in a subtype of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) and was regarded as its character. Amino acid sequence alignment showed that BCL-3 contains seven repeats of anankyrin-like unit and belongs to the I $\kappa$ B family, which modulate the DNA binding activity and subcellular localization of the transcription factor NF- $\kappa$ B. Subsequently the further research showed that BCL-3 is over-expressed or deregulated expressed in other cancer, and can promote oncogenesis. But the proper expression of BCL-3 is important to form normal immune response and prevent imoderate inflammatory response. BCL-3 also can regulate other oncogene. Now we summarize the recent advances in these fields.

**Key words:** BCL-3; cancer; immunity; inflammatory; oncogene

*bcl-3*基因定位于19q13, 全长有11.27kb, 包含9个外显子。*bcl-3*基因表达的蛋白最初在B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)的一个亚型中被发现, 该亚型B-CLL发生t(14; 19)(q32.3; q13.2)而使得*bcl-3*基因激活。*bcl-3*基因编码的蛋白包括由446个氨基酸残基构成, BCL-3蛋白的N端区域富含脯氨酸, C端区域富含脯氨酸及丝氨酸。BCL-3蛋白具有7个锚蛋白样重复序列, 属于I $\kappa$ B蛋白家族, 具有调节核转录因子NF- $\kappa$ B的亚细胞转位及其DNA结合活性的功能。不同于其他I $\kappa$ B家族, BCL-3是核蛋白, 通过与p50及p52形成异源复合物而担任转录激活剂或转录抑制剂。BCL-3既可与共激活因子相互作用, 也可与转录抑制剂相互作用, 激活或抑制靶基因的转录。因此, BCL-3作为I $\kappa$ B家族蛋白

既有转录激活也有转录抑制的作用而调控着不同靶基因的转录, 正是BCL-3的这些功能而使得其在机体内发挥着重要的作用。尽管BCL-3最初在B-CLL中被发现并作为其分子特征, 但其后进一步的研究显示, BCL-3在其他血液肿瘤、实体瘤及免疫系统有着重要的作用, 并可对其他基因进行调控。本文就BCL-3在这些方面的研究进展作一综述。

### 1 血液肿瘤中的研究

1.1 BCL-3在ALCL中的研究 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)细胞形态特殊, 类似R-S细胞, 有时可

收稿日期: 2008-07-14; 修回日期: 2008-11-05

基金项目: 宁波市社会发展科研项目(2007C10085)

\*通讯作者: wangshaomin2000@163.com

与霍奇金淋巴瘤(HL)相混淆。Nishikori等<sup>[1]</sup>的研究显示BCL-3的表达水平高低可将HL和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的ALCL区分开来。他们发现,与HL相比,ALCL中*bcl-3* mRNA水平显著升高;ALK阳性ALCL的*bcl-3* mRNA水平要较ALK阴性ALCL高。Rassidakis等<sup>[2]</sup>也在ALCL一个亚群的细胞核中发现了BCL-3蛋白,且与ALK表达显著相关。并对两例BCL-3表达阳性患者进行了常规细胞遗传学检查,t(14;19)(q32;q13)未见于任一病例。Ohno等<sup>[3]</sup>对ALCL与HL进行了比较,发现ALCL中BCL-3表达水平较HL高,即使与其他血液肿瘤相比,t(2;5)ALCL中*bcl-3* mRNA的水平也相对高,甚至高于t(14;19)的B-CLL。上述研究表明,BCL-3在ALCL中过表达且在ALK阳性的ALCL中更为显著,其并不是t(14;19)(q32;q13)表型的分子特征。这提示BCL-3可能是ALCL的一个较重要的分子特征。

**1.2 BCL-3在cHL(经典型霍奇金淋巴瘤)及PTCL(外周T细胞淋巴瘤)中的研究** Mathas等<sup>[4]</sup>的研究表明,BCL-3的表达升高在cHL及PTCL(尤其ALCL)中均有体现,其在大多数cHLs及PTCLs亚群中强烈表达,BCL-3是核(p50)<sub>2</sub>的诱导剂,在ALCL及HRS细胞株中与(p50)<sub>2</sub>相关并大量表达;cHL及PTCL(包括ALCL)中BCL-3强表达,并发现染色体带19q13区*BCL-3*的获得是BCL-3上调的潜在原因;3株HRS细胞及25%原发性ALCL中,*bcl-3*基因拷贝数增加。值得一提的是,大多数原发性cHL病例及大多数原发性ALCL不依赖于ALK表达而表现出BCL-3的核表达,因此,在cHL及ALCL这两个CD30<sup>+</sup>的淋巴瘤共同体中,BCL-3的失控表达是其共同的特征,但是其与CD30<sup>+</sup>的表达有无关联性尚待研究。因此该研究与Nishikori的研究相反,BCL-3并不能从cHL中区分出ALCL。Martin-Subero等<sup>[5]</sup>研究发现,染色体获得或转位而影响*bcl-3*的位置在cHL及PTCL中再现。

## 2 实体肿瘤中的研究

多种促进细胞生存及生长的因子可诱导BCL-3基因的表达,这表明*bcl-3*密切介入细胞的生存及增殖。研究表明,*bcl-3*的诱导与鼠皮肤癌形成、人类乳腺癌及肝细胞增殖之间表现出关联<sup>[6-8]</sup>。BCL-3的高表达也可见于鼻咽癌<sup>[9]</sup>。这表明其参与B淋巴细胞以外的癌形成及细胞生长。为此,研究者们对BCL-3在实体瘤中的作用进行了探索。

### 2.1 乳腺癌发生发展及激素非依赖性方面的研究

NF- $\kappa$ B的激活在细胞凋亡和细胞周期的调控方面起着重要的作用,NF- $\kappa$ B活化后可以调节抗凋亡和促凋亡蛋白的表达,也可促进或阻滞细胞周期的进展。NF- $\kappa$ B促进凋亡或抑制凋亡的功能以及促进和阻滞细胞周期进展的作用可能取决于不同的肿瘤细胞种类以及不同的NF- $\kappa$ B激活或抑制信号转导途径。Cogswell等<sup>[7]</sup>发现人类乳腺癌中NF- $\kappa$ B亚单位的选择性激活。与非肿瘤源性的临近组织相比,乳腺肿瘤表现出核p65/RelA的缺乏或低水平表达,但表现出c-Rel、p50及p52的激活,且BCL-3也被激活。与邻近正常组织相比,乳腺肿瘤中NF- $\kappa$ B所调控的基因的转录也升高,表明NF- $\kappa$ B存在功能性活性,但核NF- $\kappa$ B复合物水平与雌激素受体状态未见明显相关性。Westerheid等<sup>[10]</sup>进一步发现BCL-3与p52相关而增强乳腺癌细胞中cyclinD1的表达,发现BCL-3失调可能通过上调cyclinD1后刺激G1期转换而促癌形成,H16N2:BCL-3细胞表现出处于G2/M期的细胞百分比较高。这显示了NF- $\kappa$ B/p52及BCL-3在人类乳腺癌形成发展中的潜在作用。

Pratt等<sup>[11]</sup>探索了NF- $\kappa$ B活性及BCL-3表达在乳腺癌生长和激素非依赖性方面的作用。研究显示p50/BCL-3及p65/p50相关的NF- $\kappa$ B活性在肿瘤进展早期被激活并分别在肿瘤生长和激素非依赖方面担任不同的作用。他们认为E2撤除可能通过激活NF- $\kappa$ B及BCL-3而引发乳腺癌细胞的激素非依赖性选择,提供生长及生存信号而替代E2。MCF-7细胞中BCL-3蛋白的表达促进肿瘤形成及生长,但不足以造成E2非依赖性,而使用I $\kappa$ B $\alpha$ 的显性形式抑制p65相关的NF- $\kappa$ B活性可逆转LCC1细胞的E2非依赖性表型。这表明p65和BCL-3都可能有助于乳腺癌生长及激素非依赖性转变,而p65可能对激素非依赖性的形成起着决定性的作用。

### 2.2 其他实体肿瘤的研究

Thornburg等<sup>[9]</sup>的研究显示,鼻咽癌中NF- $\kappa$ B p50同二聚体被特异性激活,并可能通过与BCL-3相互作用后上调靶基因的转录而有助于肿瘤的形成。Park等<sup>[12]</sup>研究表明,HBx上调BCL-3后导致核内NF- $\kappa$ B2(p52)/BCL-3复合物升高,随后NF- $\kappa$ B2(p52)/BCL-3上调cyclinD1。这种HBx所致的cyclinD1上调可能在HBx介导的肝细胞肝癌形成及发展中有着重要的作用。O'Neil等<sup>[13]</sup>在肝细胞肝癌(HCC)手术标本中的研究显示,90%肿瘤细胞核BCL-3过表达,而邻近非增生性肝组织仅26%

过表达( $p < 0.001$ ), 且p50和p52的表达频率也较高, 这进一步证实了BCL-3/p50及BCL-3/p52在HCC病理过程中有重要作用。

### 3 免疫系统中的研究

*bcl-3*最初被认为是促癌基因, 然而, 其最显著的作用表现在炎症和固有性及适应性免疫应答中, 其正常水平的表达对免疫反应有着重要的贡献, 而表达失控可能导致免疫缺陷、过度的免疫炎症反应, 甚至免疫反应性疾病。

**3.1 T细胞免疫** 已活化T细胞的存活和凋亡对免疫应答反应的进行和及时终止都很关键, 而BCL-3可能有助于维持活化T细胞存活和凋亡之间的平衡。一个未关联的观察表明BCL-3介入抑制活化T细胞的死亡<sup>[14]</sup>, 研究显示免疫佐剂诱导的BCL-3可促进T细胞存活, BCL-3的异位表达可阻断IL-4敲除后所致的T细胞株凋亡, 并可提高活化T细胞的生存率。Bauer等<sup>[15]</sup>研究显示, BCL-3过表达促进存活, 而BCL-3<sup>-/-</sup>T细胞活化后迅速异常地死亡。幼稚CD8 T细胞受到抗原及B7-1(第一信号及第二信号)依赖的共刺激不足以形成最佳的克隆扩增及效应细胞, 只有IL-12提供第三信号时才能形成<sup>[16]</sup>。Valenzuela等<sup>[17]</sup>通过对BCL-3缺陷CD8T细胞的检测表明, IL-12所致的存活增加依赖于BCL-3, 第三信号IL-12通过上调BCL-3而延长抗原活化CD8 T细胞的存活。另外在免疫的效应阶段, Corn等<sup>[18]</sup>对T细胞中T-Box的表达, 以及GATA-3和Th功能分化上的调节研究显示, RelB是T-bet最佳表达和Th1分化所必需的, 而BCL-3是正常GATA-3表达水平及Th2反应所需要的。Chilton等<sup>[19]</sup>的研究表明, BCL-3是CD8 T细胞次级生产IFN $\gamma$ 所需的, 但不是佐剂诱导的存活效应所必需的, CD8 T细胞再次暴露于抗原后最大量IFN $\gamma$ 的产生需要BCL-3的参与。Poljak等<sup>[20]</sup>研究显示, *bcl-3*基因敲除鼠尽管IgM反应不受影响, 但其对胸腺依赖性抗原的同种型转换受到显著损害, 且*bcl-3*基因敲除鼠中Th1及CTL反应高度缺陷。Grundström等<sup>[21]</sup>研究显示, 耐受T细胞中BCL-3在mRNA及蛋白水平均增高, 其特异性地结合 $\kappa$ B部位是耐受T细胞中BCL-3对p50-p50二聚体的一种调节功能, 并可能起到促进耐受T细胞形成的作用。Zhang等<sup>[22]</sup>发现了BCL-3在中枢免疫耐受中的作用, BCL-3是中枢免疫耐受的调节剂, NF- $\kappa$ B<sub>2</sub>和BCL-3的同时缺失可致T细胞中枢免疫耐受受到严重破坏而引发急性致死性的多器官炎

症。以上表明BCL-3不仅有助于已活化T细胞的存活, 而且在T细胞免疫反应的效应阶段也有着重要的作用, 无论是免疫激活还是免疫耐受都有BCL-3的参与。因此, BCL-3是T细胞免疫反应的一个重要调节因子, 但是其在免疫反应网络中所起作用的具体环节和途径仍待研究。

**3.2 B细胞免疫** *bcl-3*的过度表达有助于B细胞肿瘤的形成, 那么*bcl-3*丢失后对B细胞及其免疫反应又有哪些影响呢? 通过对*bcl-3*<sup>-/-</sup>鼠的研究表明<sup>[23]</sup>, 突变鼠感染流感病毒后生发中心形成及T细胞依赖性抗体反应受损, 这表明BCL-3对抗原特异性活化T细胞及B细胞起关键作用; BCL-3缺陷鼠脾结构、生发中心形成及周围淋巴器官微结构的受损, 甚至B细胞的部分丢失, 都会造成免疫缺陷, 也说明了BCL-3有助于B细胞存活及抗原特异性抗体的产生。*bcl-3*缺陷鼠淋巴器官微结构的显著受损、抗原特异性抗体形成受阻及体液免疫能力减弱, 都展示了BCL-3影响着B细胞免疫的效应过程<sup>[23, 24]</sup>。而*bcl-3*转基因动物会发展成脾肿大及淋巴结、骨髓和腹腔中成熟B细胞累积, 血浆IgM及IgG3水平下降而IgG1及IgA水平升高<sup>[25]</sup>。因此BCL-3有助于B细胞的存活, 并影响着B细胞的活化及其效应阶段, 其具体作用途径尚待进一步明确。

**3.3 炎症及固有性免疫** BCL-3对炎症反应的影响主要表现在与IL-10的相互调节而抑制炎症反应。IL-10在体内防止慢性炎症中有着重要的作用, 而LPS可诱导巨噬细胞中TNF $\alpha$ 及其他炎症因子的表达。Kuwata等<sup>[26]</sup>识别到巨噬细胞中IL-10诱导BCL-3的表达, BCL-3负性调控LPS所致的TNF $\alpha$ 产生。而Wessells等<sup>[27]</sup>研究表明, BCL-3和NF- $\kappa$ B p50削弱LPS诱导的巨噬细胞炎症反应, p50及BCL-3在巨噬细胞中是通过减弱炎症因子的转录及激活IL-10表达而发挥着抗炎性作用。IL-23 p19在IL-10<sup>-/-</sup>鼠结肠炎的发病中起着中心作用, Mühlbauer等<sup>[28]</sup>研究显示, IL-10<sup>-/-</sup>鼠中LPS诱导IL-23 p19基因表达升高, 这种表达升高是由于BCL-3表达受损。因此, BCL-3有阻碍炎症性疾病形成的作用。而在固有性免疫中, Riemann等<sup>[29]</sup>研究显示BCL-3<sup>-/-</sup>鼠对李斯特菌高度易感, 这与体内IL-12 p70及IFN $\gamma$ 产生减少有关, 这主要是由于IL-10合成增多, 其研究显示此时BCL-3是巨噬细胞中IL-10表达的抑制剂, 这与Wessells的研究显示BCL-3上调IL-10表达相反。这表明在炎症反应和对细菌的固有性免疫反应过程

中, BCL-3 对巨噬细胞中 IL-10 的调节存在差异, 这种差异是否由不同途径所致尚待明确。这表明 bcl-3 不仅能减弱过度的炎症反应, 而且还可增强机体的抗感染能力。

#### 4 基因调控中的研究

p53 作为抑癌基因可调控多种抗凋亡及促凋亡蛋白的表达, 也可被多种抗凋亡及促凋亡蛋白调控。Rocha 等<sup>[30]</sup>研究了 p53 对 BCL-3 功能的调控及对细胞周期进程的影响。在 H1299 及 U-20S 细胞中诱导 p53 后, p53 下调 BCL-3 而诱导转录转换, 即 p52/BCL-3 激动复合物被 p52/HDAC1 抑制复合物所代替, 导致 cyclinD1 的转录受抑。而 Kashatus 等<sup>[31]</sup>研究显示 DNA 损伤可诱导 BCL-3 的表达, BCL-3 的持续表达可抑制 DNA 损伤所致的 p53 激活及 p53 诱导的凋亡, 所通过的机制至少部分上依赖于 Hdm2 的上调。这说明实体瘤中 p53 与 BCL-3 之间可相互调控, 分别在抑癌及促癌中发挥相反的作用。Viatour 等<sup>[32]</sup>研究显示, BCL-3 同 p52 形成复合物可促进编码抗凋亡蛋白 *bcl-2* 基因的转录。EGFR 在许多人类癌症中常高表达, EGFR 的酪氨酸激酶活性影响多条信号途径, 进而导致细胞的失控生长和肿瘤形成, 最近研究显示, EB 病毒的 LMP1 蛋白能促进 BCL-3 的过表达及其核转位, 进而诱导 EGFR 的表达<sup>[33-35]</sup>。因此, 这可能是 LMP1 蛋白促癌形成的一个重要途径。

由此可见, BCL-3 作为 I $\kappa$ B 家族蛋白, 在核内与 p50 及 p52 形成异源复合物调控靶基因的转录, 进而在肿瘤的形成及免疫调节中发挥着重要的作用。BCL-3 的过度表达可能促进肿瘤形成, 然而其正常水平的表达对免疫反应和炎症反应的形成和终止也是极其重要的。尽管初步明了 BCL-3 在肿瘤及免疫炎症反应中的作用, 但其具体的作用机理及作用途径尚需进一步的研究来阐明, 其与免疫性疾病之间的关系, 以及其紊乱后可能导致哪些免疫性疾病, 这些方面的探索都有可能为临床服务, 甚至有必要探明其在肿瘤形成信号途径及肿瘤免疫中的作用, 以便进一步明确其在肿瘤形成及防御中的作用。这些都是 BCL-3 可进一步研究的方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Nishikori M, Maesako Y, Ueda C, et al. High-level expression of *bcl3* differentiates t(2;5)(p23;q35)-positive anaplastic large cell lymphoma from Hodgkin disease. *Blood*, 2003, 101(7):2789-96
- [2] Rassidakis GZ, Oyarzo MP, Medeiros LJ. BCL-3 overexpression in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2003, 02(3):1146-7
- [3] Ohno H, Nishikori M, Maesako Y, et al. Reappraisal of *bcl3* as a molecular marker of anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2005, 82(5):397-405
- [4] Mathas S, Jöhrens K, Joos S, et al. Elevated NF- $\kappa$ B p50 complex formation and BCL-3 expression in classical Hodgkin, anaplastic large-cell, and other peripheral T-cell lymphomas. *Blood*, 2005, 106(13):4287-93
- [5] Martín-Subero JI, Wlodarska I, Bastard C, et al. Chromosomal rearrangements involving the *bcl3* locus are recurrent in classical Hodgkin and peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 2006, 108(1):401-2
- [6] Budunova IV, Perez P, Vaden VR, et al. Increased expression of p50-NF- $\kappa$ B and constitutive activation of NF- $\kappa$ B transcription factors during mouse skin carcinogenesis. *Oncogene*, 1999, 18(52):7423-31
- [7] Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, et al. Selective activation of NF- $\kappa$ B subunits in human breast cancer: potential roles for NF- $\kappa$ B2/p52 and for BCL-3. *Oncogene*, 2000, 19(9):1123-31
- [8] Feng X, Jiang Y, Meltzer P, et al. Transgenic targeting of a dominant negative corepressor to liver blocks basal repression by thyroid hormone receptor and increases cell proliferation. *J Biol Chem*, 2001, 276(18):15066-72
- [9] Thornburg NJ, Pathmanathan R, Raab-Traub N, et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B p50 homodimer/BCL-3 complexes in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63(23):8293-301
- [10] Westerheide SD, Mayo MW, Anest V, et al. The putative oncoprotein Bcl-3 induces cyclin D1 to stimulate G(1) transition. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(24):8428-36
- [11] Pratt MA, Bishop TE, White D, et al. Estrogen withdrawal-induced NF- $\kappa$ B activity and BCL-3 expression in breast cancer cells: roles in growth and hormone independence. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(19):6887-900
- [12] Park SG, Chung C, Kang H, et al. Up-regulation of cyclin D1 by HBx is mediated by NF- $\kappa$ B2/BCL3 complex through  $\kappa$ B site of cyclin D1 promoter. *J Biol Chem*, 2006, 281(42):31770-7
- [13] O'Neil BH, Buzková P, Farrah H, et al. Expression of nuclear factor- $\kappa$ B family proteins in hepatocellular carcinomas. *Oncology*, 2007, 2(5):97-104
- [14] Mitchell TC, Hildeman D, Kedl RM, et al. Immunological adjuvants promote activated T cell survival via induction of BCL-3. *Nat Immunol*, 2001, 2(5):397-402
- [15] Bauer A, Villunger A, Labi V, et al. The NF- $\kappa$ B regulator Bcl<sub>3</sub> and the BH3-only proteins Bim and Puma control the death of activated T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(29):10979-84
- [16] Curtsinger JM, Schmidt CS, Mondino A, et al. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *J Immunol*, 1999, 162(6):3256-62
- [17] Valenzuela JO, Hammerbeck CD, Mescher MF, et al. Cutting edge: BCL-3 up-regulation by signal 3 cytokine (IL-12) prolongs survival of antigen-activated CD8 T cells. *J Immunol*, 2005, 174(2):600-4

- [18] Corn RA, Hunter C, Liou HC, et al. Opposing roles for RelB and BCL-3 in regulation of T-Box expressed in T cells, GATA-3, and Th effector differentiation. *J Immunol*, 2005, 175(4):2102-10
- [19] Chilton PM, Mitchell TC. CD8 T cells require BCL-3 for maximal  $\gamma$  interferon production upon secondary exposure to antigen. *Infect Immun*, 2006, 74(7):4180-9
- [20] Poljak L, Carlson L, Cunningham K, et al. Distinct activities of p52/NF- $\kappa$ B required for proper secondary lymphoid organ microarchitecture: functions enhanced by BCL-3. *J Immunol*, 1999, 163(12):6581-8
- [21] Grundström S, Anderson P, Scheipers P, et al. BCL-3 and NF- $\kappa$ B p50-p50 homodimers act as transcriptional repressors in tolerant CD4<sup>+</sup> T cells. *J Biol Chem*, 2004, 279(9):8460-8
- [22] Zhang XT, Wang HS, Claudio E, et al. A role for the I $\kappa$ B family member BCL-3 in the control of central immunologic tolerance. *Immunity*, 2007, 27(3):438-52
- [23] Franzoso G, Carlson L, Scharton-Kersten T, et al. Critical roles for the BCL-3 oncoprotein in T cell-mediated immunity, splenic microarchitecture, and germinal center reactions. *Immunity*, 1997, 6(4):479-90
- [24] Schwarz EM, Krimpenfort P, Berns A, et al. Immunological defects in mice with a targeted disruption in BCL-3. *Genes Dev*, 1997, 11(2):187-97
- [25] Ong ST, Hackbarth ML, Degenstein LC, et al. Lymphadenopathy, splenomegaly, and altered immunoglobulin production in BCL3 transgenic mice. *Oncogene*, 1998, 16(18):2333-43
- [26] Kuwata H, Watanabe Y, Miyoshi H, et al. IL-10-inducible Bcl-3 negatively regulates LPS-induced TNF- $\alpha$  production in macrophages. *Blood*, 2003, 102(12):4123-9
- [27] Wessells J, Baer M, Young HA, et al. BCL-3 and NF- $\kappa$ B p50 attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophages. *J Biol Chem*, 2004, 279(48):49995-50003
- [28] Mühlbauer M, Chilton PM, Mitchell TC, et al. Impaired BCL3 up-regulation leads to enhanced lipopolysaccharide-induced interleukin (IL)-23p19 gene expression in IL-10<sup>-/-</sup> mice. *J Biol Chem*, 2008, 283(21):14182-9
- [29] Riemann M, Endres R, Liptay S, et al. The I $\kappa$ B protein BCL-3 negatively regulates transcription of the IL-10 gene in macrophages. *J Immunol*, 2005, 175(6):3560-8
- [30] Rocha S, Martin AM, Meek DW, et al. p53 represses cyclin D1 transcription through down regulation of BCL-3 and inducing increased association of the p52 NF- $\kappa$ B subunit with histone deacetylase 1. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(13):4713-27
- [31] Kashatus D, Cogswell P, Baldwin AS. Expression of the Bcl-3 proto-oncogene suppresses p53 activation. *Genes Dev*, 2006, 20(2):225-35
- [32] Viatour P, Bentires-Alj M, Chariot A, et al. NF- $\kappa$ B2/p100 induces BCL-2 expression. *Leukemia*, 2003, 17(7):1349-56
- [33] Thornburg NJ, Raab-Traub N. Induction of epidermal growth factor receptor expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 C-terminal-activating region 1 is mediated by NF- $\kappa$ B p50 homodimer/BCL-3 complexes. *J Virol*, 2007, 81(23):12954-61
- [34] Kung CP, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor receptor through effects on BCL-3 and STAT3. *J Virol*, 2008, 82(11):5486-93
- [35] Nakamura H, Ishii C, Suehiro M, et al. The latent membrane protein 1 (LMP1) encoded by Epstein-Barr virus induces expression of the putative oncogene BCL-3 through activation of the nuclear factor- $\kappa$ B. *Virus Res*, 2008, 131(2):170-9