

DOI: 10.13376/j.cblls/2018022

文章编号: 1004-0374(2018)02-0157-12



黎孟枫, 中山大学中山医学院“长江学者”特聘教授, 致力于非可控炎症的发生机制及其与恶性肿瘤、重症病毒感染等疾病的病理关系研究, 并在此基础上寻找肿瘤和病毒病的新治疗靶点和早期诊断标志物, 研究成果发表在 *Journal of Clinical Investigation*、*Molecular Cell Biology*、*Journal of Virology*、*Nature Cell Biology* 等国际期刊。

## 肿瘤细胞“炎化”与NF- $\kappa$ B信号通路的非编码RNA调控

刘滢桦<sup>1,2</sup>, 管洪宇<sup>3</sup>, 黎孟枫<sup>1,2\*</sup>

(1 中山大学中山医学院微生物系, 广州 510080; 2 热带病防治研究教育部重点实验室(中山大学), 广州 510080; 3 中山大学附属第一医院内分泌内科, 广州市 510080)

**摘要:** 作为转录因子, NF- $\kappa$ B 通过转录调节基因表达参与肿瘤的发生进展。诸多研究表明, 几乎在所有肿瘤中都存在肿瘤细胞内 NF- $\kappa$ B 信号通路的持续激活。然而, 本来在生理状态下受到严格调控的 NF- $\kappa$ B 信号通路在肿瘤细胞中如何持续地被激活, 其细胞分子生物学机制尚不清楚。现就简要评述非编码 RNA (miRNA 和 lncRNA) 对肿瘤细胞内 NF- $\kappa$ B 炎性通路的调节及其可能的临床转化意义。

**关键词:** NF- $\kappa$ B ; miRNA ; lncRNA ; 炎化 ; 肿瘤

**中图分类号:** Q71 ; R730.43      **文献标志码:** A

### NcRNA regulation of the NF- $\kappa$ B pathway and intratumor-cell activation of inflammatory signaling

LIU Shi-Hua<sup>1,2</sup>, GUAN Hong-Yu<sup>3</sup>, LI Meng-Feng<sup>1,2\*</sup>

(1 Department of Microbiology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China;  
2 Key Laboratory of Tropical Disease Control (Sun Yat-Sen University), Ministry of Education, Guangzhou 510080, China;  
3 Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Transcription factor NF- $\kappa$ B plays important roles in the development and progression of malignant tumor through regulating the expression of a wide variety of genes. Constitutive activation of NF- $\kappa$ B has been evidenced in many cancer types. While NF- $\kappa$ B signaling pathway is tightly regulated in physiological settings, quite frequently it is constitutively activated in cancer cells, leading the cancer cells to a status we designate as being “inflamed”. The molecular biology mechanisms underlying the deregulated activation of NF- $\kappa$ B signaling, however, remain unclear. In this review, the regulatory role and possible clinical conversion of non-coding RNA (miRNA and

收稿日期: 2017-10-10; 修回日期: 2017-10-30

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(81490752); 国家自然科学基金创新研究群体项目(81621004)

\*通信作者: E-mail: limf@mail.sysu.edu.cn

lncRNA) in NF- $\kappa$ B signaling pathway in inflammatory tumor cells will be discussed.

**Key words:** NF- $\kappa$ B; miRNA; lncRNA; inflamized; tumor

癌症是复杂性疾病,多种因素影响恶性肿瘤的发生及发展。已有许多研究证明,肿瘤的发生发展与炎症密切相关,炎症相关信号通路的激活在肿瘤微环境形成中扮演着重要的角色。值得注意的是,不依赖于外界刺激的情况下,肿瘤细胞本身也存在炎症信号通路的异常激活。NF- $\kappa$ B 信号通路的激活能促进炎症因子、趋化因子、黏附分子、生长因子等相关基因的转录,进而引起肿瘤的发生发展<sup>[1]</sup>。

NF- $\kappa$ B 转录因子包括 5 个 Rel 家族成员,即 NF- $\kappa$ B1/p105、NF- $\kappa$ B2/p100、RelA/p65、RelB 和 c-Rel<sup>[2]</sup>。这些家族成员能形成同源或异源二聚体调控相应下游基因的转录,这些下游基因继而参与到免疫反应、炎症因子产生、细胞生长、细胞黏附和分化等重要生物学过程<sup>[3]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号调节异常通常与细胞癌变和肿瘤恶化进展相关。肿瘤细胞的各种恶性表型,几乎都与 NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活存在功能上的联系。因此,深入了解 NF- $\kappa$ B 信号通路如何异常激活,对寻找有效的抗肿瘤策略具有重要意义<sup>[4]</sup>。

非编码 RNA (ncRNA) 主要包括短的 ncRNA (<200 nt) 和长的 ncRNA (>200 nt)。短 ncRNA 主要是 miRNA, miRNA 通过诱导 mRNA 降解或阻止 mRNA 翻译影响基因表达。相较于 miRNA, 长非编码 RNA (lncRNA) 的机制功能较为复杂。大部分 lncRNA 由多个外显子剪接而成,末端为多聚腺苷化,其转录由组蛋白第三亚基四号赖氨酸的三甲基化 (H3K4me3) 启动,由 RNA 聚合酶 II 执行,表达量比 mRNA 要低,在不同物种间的结构保守性也较低<sup>[5]</sup>。除此之外,还有其他 ncRNA,如环状 RNA (circRNA) 和 PIWI 结合 RNA (piRNA)。过去关于癌症的研究主要集中在基因组中编码蛋白质的基因,而对于非编码区域对癌症的调控作用,还有很多问题尚待研究和阐明。近年来的研究表明,非编码区中转录的 RNA 以多种方式调控基因的表达,参与肿瘤的发生发展。就 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控而言,亦已发现 ncRNA 参与其中。

本文将重点介绍 miRNA 和 lncRNA 对肿瘤细胞内炎症信号通路 NF- $\kappa$ B 的调控,以及由此产生的促肿瘤发生发展作用。

## 1 肿瘤细胞内“炎化”现象

炎症是机体对于刺激的一种防御反应,一般由

病原体、物理或化学损伤诱发,其作用是消除感染或损伤来源并恢复机体的稳态<sup>[6]</sup>。在机体炎症反应中,有不同类型的炎性细胞和大量细胞因子参与<sup>[7]</sup>。当发生组织损伤或病原体入侵时,免疫系统被激活并诱导产生大量炎症细胞,分泌多种细胞因子,以清除感染和修复损伤的组织<sup>[8]</sup>。然而,当上述炎症反应不能及时消除而持续存在时,即转变为非可控的慢性炎症反应。此时局部或系统性炎症环境中不断有炎症细胞、趋化因子、黏附分子等各种炎性元素存在。大量研究表明,炎症与肿瘤的发生及进展密切相关,并且这种相关性在物理和化学意义上与炎性细胞及细胞因子所形成的有利于肿瘤发生和发展的微环境高度关联<sup>[9]</sup>。慢性炎症病灶继发肿瘤发生的实验模型和临床记录并不罕见,慢性炎症所形成的微环境对肿瘤有多种促进作用亦早已公认,包括促进细胞的增殖、浸润、侵袭和转移,促进新血管生成和新陈代谢,改变肿瘤细胞对激素和化学治疗药物的反应等<sup>[6]</sup>。这些肿瘤细胞外的因素为肿瘤细胞营造了一个炎性环境<sup>[10]</sup>。与此同时,肿瘤细胞内部的炎性基因表达和炎性信号通路活性的病理性失调也日益受到重视<sup>[8,11]</sup>。有研究表明,肿瘤细胞内炎性信号的异常激活在肿瘤形成初期就已存在,且不完全依赖于致癌或抑癌基因的突变,它们表现异常的原因大多数还没有得到很好的解释<sup>[6-7]</sup>。

肿瘤细胞内炎症信号通路的异常激活,可促进细胞炎性因子表达或激活肿瘤恶化相关基因,导致肿瘤细胞产生恶性表型;同时,炎性因子也能通过旁分泌加速其他细胞的恶性表型发展。如本课题组的研究表明,在神经胶质瘤细胞中 miR-30e\* 的高表达引起 NF- $\kappa$ B 信号通路异常激活,促进神经胶质瘤细胞发生侵袭转移,加速血管形成<sup>[12]</sup>。又如在乳腺癌细胞中,miR-892b 的低表达导致 NF- $\kappa$ B 信号通路异常激活,从而提高肿瘤细胞的增殖、转移和血管形成能力<sup>[13]</sup>。在肝癌细胞中,JAK/STAT3 信号通路异常激活。研究发现,lncRNA-SRLR 与 NF- $\kappa$ B 结合到 IL-6 启动子区域,促进 IL-6 表达,从而通过自分泌或旁分泌激活肿瘤细胞内 STAT3 信号通路,使得细胞对索拉菲尼产生耐药<sup>[14]</sup>。在骨肉瘤细胞中,lncRNA HULC 的高表达使得 JAK/STAT 信号通路异常激活,从而促进细胞发生增殖、侵袭、转移<sup>[15]</sup>。

肿瘤细胞内存在不依赖于体外刺激因素而自发出现一系列炎症基因或信号通路被异常激活的现象, 这些异常对肿瘤细胞的恶性表型发展起到促进作用; 同时, 分泌的炎症因子也为周围细胞或机体其他部位提供适宜癌病变的环境。这种现象被命名为“肿瘤细胞炎化”。

“肿瘤细胞炎化”使得肿瘤细胞在表型上跟经典意义上的机体炎症细胞有相近的特征。生理状况下, 当机体遭受急性损伤或病原微生物感染时, 通过天然免疫系统产生一系列的炎症反应, 随后由免疫细胞识别并呈递抗原, 进而活化淋巴细胞<sup>[16]</sup>。活化后的淋巴细胞迁移到附近淋巴组织, 在受体部位迅速分化增殖, 随后经过一系列环节, 导致产生免疫效应<sup>[17]</sup>。肿瘤细胞发生炎化时, 也与机体生理性炎症反应具有类似的表现<sup>[18]</sup>。首先, 肿瘤细胞内相关炎性信号通路异常激活, 导致炎性因子分泌增多, 并通过受体进一步激活肿瘤细胞内相关炎性信号通路。在受到炎症因子刺激后, 肿瘤细胞表达增殖或抗凋亡相关基因<sup>[19]</sup>促进其迅速增殖<sup>[20]</sup>, 这与机体炎症细胞和免疫性淋巴细胞的增殖类似。第二, 肿瘤组织中存在肿瘤干细胞, 研究发现肿瘤干细胞存在炎症信号通路的异常激活, 能够抵抗化疗、放疗和靶向药物的杀伤并利用强大的增殖分化能力在其他肿瘤细胞死亡后快速形成新的肿瘤灶<sup>[21-22]</sup>。肿瘤干细胞的这种特征与淋巴细胞受到活化时的增殖分化亦有相似之处。第三, 炎化的肿瘤细胞更容易发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transitions, EMT)<sup>[23]</sup>, 在形态和生物学表现上更偏向于间质细胞, 这与传统意义上的炎症细胞的间质特征相类似。EMT赋予了肿瘤细胞转移和入侵的能力, 对肿瘤细胞侵入到周围血管并迁移到达远处器官具有重大意义<sup>[24]</sup>。机体炎症细胞活化后能迁移到附近淋巴组织或到达远处受体器官<sup>[25]</sup>, 这种侵袭迁移能力在炎化的肿瘤细胞中也具备。炎化后肿瘤细胞经过转移到达远处器官定植, 其快速增殖能力让肿瘤细胞更容易在远处定植器官形成细胞集落<sup>[26]</sup>。更重要的是, 炎化的肿瘤细胞和传统意义上的炎症细胞类似, 都能分泌大量炎症因子和细胞因子。这些炎症因子为肿瘤的发生发展营造一个了适合的环境<sup>[6]</sup>。值得注意的是, 早期的炎症因子在一定程度上能够抑制肿瘤的发生发展。不难想象, 肿瘤细胞在早期炎化过程中其实扮演着“自我暴露”的角色: 异常分泌的细胞因子募集机体免疫细胞识别靶向清除早期癌变细胞<sup>[6]</sup>, 但由于某些肿瘤细胞炎症信号通路持续异

常激活, 过度分泌大量炎症因子, 使得机体免疫细胞不易识别这些异常的“成员”<sup>[7]</sup>。炎化的肿瘤细胞抗凋亡能力强, 容易对药物产生耐受性<sup>[27]</sup>。综上所述, 肿瘤细胞炎化在表型上与传统炎症细胞参与免疫应答出现的一系列表型相似, 具有快速增殖、抗凋亡、干性发生、细胞间质化、侵袭迁移和分泌炎症因子等特征。

肿瘤细胞内炎化现象包含多条炎性信号通路的激活, 如 JAK/STAT、NF- $\kappa$ B 和 TLRs 等, 这些信号通路的异常激活促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 增强血管形成和抑制凋亡等能力<sup>[28]</sup>。当然, 肿瘤初始细胞内早期的炎化现象是否也存在抑制细胞发生癌变的相关机制则还有待廓清, 目前大部分证据表明肿瘤细胞内的炎化现象是导致肿瘤恶化的重要原因之一。

## 2 NF- $\kappa$ B通路是支撑肿瘤细胞“炎化”现象的重要通路

### 2.1 肿瘤细胞内炎化与NF- $\kappa$ B信号通路

肿瘤细胞内炎化伴随着多条炎性信号通路的激活, 其中最受瞩目的当属 NF- $\kappa$ B 信号通路。NF- $\kappa$ B 在多种肿瘤中异常激活, 对肿瘤的发生发展起重要作用。

转录因子 NF- $\kappa$ B 于 1986 年被发现可作为核因子结合在活化 B 细胞的免疫球蛋白  $\kappa$  轻链的增强子元件上<sup>[29]</sup>。在哺乳动物中, NF- $\kappa$ B 有 5 个 Rel 家族成员, 这些成员具有保守的 Rel 同源区域, 是二聚化、DNA 结合和核转运的关键区域<sup>[30]</sup>。在无外界刺激时, NF- $\kappa$ B (p65/p50) 位于胞浆中; 当受到病原微生物或炎症因子刺激时, NF- $\kappa$ B 行使转录因子功能, 转录激活与炎症因子、免疫、细胞增殖、黏连和分化相关的基因<sup>[3]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路在肿瘤细胞生长、生存、侵袭、血管形成和转化方面扮演着重要角色。NF- $\kappa$ B 信号通路的激活在多种肿瘤中被证实。特别值得注意的是, NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活几乎与癌症的每一个特性有关<sup>[28]</sup>。

NF- $\kappa$ B 作为重要的炎性信号通路调节炎症一系列反应, 在炎症引起的肿瘤发生发展中起着不可忽视的作用。NF- $\kappa$ B 信号通路参与癌症进展多个步骤, 除了肿瘤相关炎症细胞内存在 NF- $\kappa$ B 信号通路异常激活外, 肿瘤细胞以及癌前细胞本身 NF- $\kappa$ B 信号通路的持续激活也不容忽视。在 NF- $\kappa$ B 信号通路异常激活下, 肿瘤细胞产生炎症因子、血管形成因子、生长因子、蛋白酶和其他炎症调节剂<sup>[31]</sup>。这些细胞



分泌的炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 等) 通过自分泌或旁分泌等途径作用于肿瘤细胞, 促进细胞发生一系列恶性转化, 诱导细胞表达促进增殖、生存或血管生成的基因<sup>[1,32]</sup>。分泌的蛋白酶降解细胞外基质促进肿瘤细胞发生迁移、侵袭和扩散, 从而导致肿瘤进一步发生远处器官转移<sup>[33]</sup>。另外, NF- $\kappa$ B 在肿瘤细胞中过度激活能够诱导活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 过量的 ROS 诱发周围细胞 DNA 损伤, 进而引起癌变<sup>[34]</sup>。

## 2.2 NF- $\kappa$ B 信号通路的分子机制和调节

NF- $\kappa$ B 可作为核因子结合在活化 B 细胞的免疫球蛋白  $\kappa$  轻链的增强子元件上, 之后又被确认具有 DNA 结合能力, 几乎在所有细胞中都表达, 并能调节多个基因的转录<sup>[29,35-36]</sup>。NF- $\kappa$ B 家族总共有 5 个成员被发现: p65 (RelA)、RelB、c-Rel、NF- $\kappa$ B1 和 NF- $\kappa$ B2。其中, NF- $\kappa$ B1 和 NF- $\kappa$ B2 分别由前体 p105 和 p100 水解形成 p50 和 p52<sup>[37]</sup>。这 5 个蛋白家族成员都有 Rel 同源结构域 RHD, 该结构域使得它们之间能够形成同源或异源二聚体并能结合同源 DNA 元件<sup>[38]</sup>。在大部分静息细胞中, 这些二聚体被它的抑制因子 I $\kappa$ Bs 结合抑制了功能。这些抑制子具有锚蛋白重复序列, 该序列与转录因子的 DNA 结合域相关, 因此能够抑制转录因子的转录活性。有趣的是, p50 和 p52 的前体——p105 和 p100 也具有锚蛋白重复序列, 该序列在 p50 和 p52 的成熟过程中被切割, 因此可以发挥自我抑制功能。相比于其他 NF- $\kappa$ B 家族成员, p105 和 p100 不具有转录激活结构域<sup>[39]</sup>, 这使得 p50 和 p52 形成的二聚体结合到基因启动子区 NF- $\kappa$ B 元件发挥转录抑制的功能<sup>[40]</sup>; 但是, 一旦 p50 或 p52 结合到其他具有转录活性结构域的成员, 如 p65 或 RelB 时, 便构成转录激活因子。另外一个有趣的现象是, I $\kappa$ B 家族成员之一 Bcl-3 具有转录激活结构域, 能够与 p50 和 p52 二聚体结合并发挥转录激活作用<sup>[41-43]</sup>。这个转录调节系统的复杂性在于不同的 NF- $\kappa$ B 二聚体对 DNA 序列具有不同的偏好<sup>[44]</sup>, 因此, 不同的 NF- $\kappa$ B 二聚体能够转录调节不同的基因。另外, NF- $\kappa$ B 亚基有磷酸化等翻译后修饰位点, 对其活性以及与其他信号通路的交流起重要作用<sup>[45]</sup>。NF- $\kappa$ B 二聚体与 I $\kappa$ B 结合不仅仅抑制了 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合, 还将复合物限制在胞浆中<sup>[46]</sup>。然而, NF- $\kappa$ B 依旧在胞浆和胞核中穿梭, 这可能是由于 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B 不断聚合和解聚造成的<sup>[47]</sup>。

一般来说, NF- $\kappa$ B 被 I $\kappa$ B 释放或 p100 和 p105

锚蛋白重复序列被剪切都能引起 NF- $\kappa$ B 的激活, I $\kappa$ B 或前体部分被蛋白酶体降解, 目标蛋白被 SCF $\beta$ TrCP E3 连接酶催化, 使得 48 位赖氨酸连上泛素链, 而底物需要发生两个位点的磷酸化才能被泛素化酶识别。I $\kappa$ B 的磷酸化被一个酶复合物催化, 该复合物包括 I $\kappa$ B 激酶 (IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$ ) 和不具有催化结构域的附属蛋白 IKK $\gamma$ <sup>[48-50]</sup>。I $\kappa$ B 激酶或 IKK 复合物结合到另外的元件并且与上游信号分子或激酶结合。IKK 复合物的活化有许多机制, 其中包括 IKK 的活化环被上游激酶磷酸化或 IKK 二聚体相互磷酸化<sup>[51-52]</sup>。能够调节 IKKs 磷酸化的激酶包括 NF- $\kappa$ B 诱导激酶 NIK<sup>[53-54]</sup>, 还有 MEKK1、MEKK2、MEKK3 和 TGF- $\beta$  激活激酶 1 (TAK1)<sup>[55-57]</sup>, 其中 NIK 主要磷酸化 IKK $\alpha$  的 176 位丝氨酸。TAK1 是一个大蛋白激酶复合物成员之一, 该复合物包含 TAK1、TAB1 和 TAB2, 能够磷酸化 IKK $\beta$  和 NIK<sup>[57-58]</sup>。MEKK3 是 MAPK3K 家族成员, 参与 TLR4 调节信号<sup>[59]</sup>。此外, TAK1 和 MEKK3 在白介素和 Toll 样受体对 NF- $\kappa$ B 的激活中扮演着不同的角色<sup>[60]</sup>。63 位赖氨酸被环型 E3 连接酶如 TRAF2 或 TRAF6 连接上多聚泛素化链已被证明是一个激活平台<sup>[61-62]</sup>, 也是上游效应分子的线性多聚泛素化<sup>[63]</sup>。这些不同的激活机制保证在不同压力情况下能够诱导催化 IKKs 的活性, 进而释放并激活压力效应因子 NF- $\kappa$ B。另外, 它们也为其他通路的交流提供了基础; 同时, 复杂的反馈使得通路可以被调整。由于多聚泛素化可以激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 因此也存在几个负反馈抑制泛素化的调节, 如 A20<sup>[64]</sup> 或 CYLD<sup>[65]</sup>。

在经典的激活通路中, 信号可以被 Toll 样受体 (TLRs)、白介素 1 受体 (IL-1R)、肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 和抗原受体调节。典型的激活信号分子是肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、细菌的脂多糖类 (LPS) 和白介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>[66]</sup>。这些分子通过激活相应的受体引起 I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 复合物的活化, 使得 IKK2 磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$ 。

另外, 还有选择性的 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[67]</sup>, 它的激活来源于不同级别的受体, 包括 B 细胞激活因子 (BAFFR)、淋巴毒素  $\beta$  受体 (LT $\beta$ R)、CD40、核因子受体  $\kappa$ B 受体激活子 (RANK)、TNFR2 和 Fn14<sup>[68]</sup>。这些分子能够激活 NF- $\kappa$ B 和激酶 NIK, 进而磷酸化并激活 IKK $\alpha$ 。IKK $\alpha$  的活化可磷酸化 p100, 促进 p100 发生泛素化被降解形成 p52<sup>[69]</sup>。选择性 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活不依赖于 IKK $\beta$  和 IKK $\gamma$ <sup>[70]</sup>。除了经典和选择性的通路, 还有能激活 NF- $\kappa$ B 的非经典通

路。在基因毒性应激下, 激酶 ATM 使得 IKK $\gamma$  发生泛素化进而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[71]</sup>。

### 3 NF- $\kappa$ B信号通路促进肿瘤细胞内“炎化”后的效应

#### 3.1 NF- $\kappa$ B信号通路促进细胞增殖并抑制细胞凋亡

肿瘤一大重要特征就是不受限制的细胞增殖和异常的生存能力<sup>[19]</sup>。细胞周期蛋白的异常表达或过度激活能够促进肿瘤细胞增殖。NF- $\kappa$ B 在细胞增殖上所起的作用主要体现在调节细胞周期蛋白和原癌基因的表达<sup>[72]</sup>。研究发现, 在人肿瘤细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中 NF- $\kappa$ B 通过转录激活 Cyclin D1 促进细胞周期由 G<sub>1</sub> 向 S 期过度<sup>[73-74]</sup>; 同时, NF- $\kappa$ B 能调节抗凋亡基因的表达, 如 FLIP、c-IAP1/2、XIAP 和 Bcl-2 家族成员, 减少细胞凋亡<sup>[75-76]</sup>。这些证据都表明, NF- $\kappa$ B 可以通过促进细胞增殖或抑制细胞凋亡进而引起肿瘤的发生发展。

#### 3.2 NF- $\kappa$ B刺激肿瘤细胞侵袭和转移

NF- $\kappa$ B 信号通路从多个方面刺激肿瘤细胞发生侵袭和转移。在早期转移发生过程中, 上皮间质转化 (EMT) 与 NF- $\kappa$ B 密切相关。EMT 的两个重要调控因子 Twist1 和 Snail 被 NF- $\kappa$ B 反式激活<sup>[77-78]</sup>。另外, NF- $\kappa$ B 对肿瘤细胞扩散和定植到远处器官具有促进作用<sup>[79]</sup>。值得注意的是, NF- $\kappa$ B 的天然抑制剂小白菊内酯 (parthenolide) 能够有效抑制具有高转移性的小鼠骨肉瘤细胞 LM8 的肺定植能力<sup>[80]</sup>。此外, NF- $\kappa$ B 调节多种黏连蛋白, 包括整合素及其受体<sup>[81]</sup>。基质金属蛋白酶 (MMPs) 是锌依赖性内肽酶, 通过水解基质在肿瘤进展多个步骤中扮演着重要角色, 其家族成员之一 MMP9 的转录表达受 NF- $\kappa$ B 调节<sup>[82]</sup>。有趣的是, 提高转移前位置 NF- $\kappa$ B 的表达能够为肿瘤的定植提供一个更适宜的环境<sup>[83]</sup>。

#### 3.3 NF- $\kappa$ B调节肿瘤血管形成

血管形成是肿瘤的特点之一, 血管内皮生长因子 (VEGF) 是调控肿瘤血管形成的一组关键因子<sup>[84]</sup>。在缺氧环境下, VEGF 的表达受缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 调节<sup>[85]</sup>, 而 NF- $\kappa$ B 的激活也能促进 VEGF 的表达, 因此, NF- $\kappa$ B 促进血管形成<sup>[86]</sup>, 抑制 NF- $\kappa$ B 可以抑制 VEGF 表达和血管形成<sup>[87]</sup>。此外, 其他重要的促血管形成因子, 如 TNF、bFGF、MCP-1、MMPs 和 IL-8, 也可以被 NF- $\kappa$ B 上调。例如, 癌基因 Bmi-1 在胶质瘤血管形成中起重要作用, 具体分子机制研究发现 NF- $\kappa$ B/VEGF 能正向调控 Bmi-1 从而促进胶质瘤的发展<sup>[88]</sup>。体内甲状腺癌模型发现

NF- $\kappa$ B 依赖的血管形成可能是受 IL-8 分泌调节<sup>[89]</sup>。MMP 家族成员受 NF- $\kappa$ B 调节, 也与血管形成相关<sup>[90]</sup>。这些研究都表明, NF- $\kappa$ B 参与肿瘤血管形成。

#### 3.4 NF- $\kappa$ B调节肿瘤代谢

已有研究表明, NF- $\kappa$ B 参与恶性肿瘤细胞代谢调节。NF- $\kappa$ B 能够通过控制糖酵解和线粒体氧化呼吸两者的平衡, 重新调整肿瘤细胞能量代谢网络<sup>[91]</sup>。另外, 糖酵解能在 p53 缺失时活化 IKK-NF- $\kappa$ B 正反馈环, 而 NF- $\kappa$ B 的活化能够对致癌基因 Ras 诱导的细胞转化起促进作用<sup>[92]</sup>。当 p53 缺失时, NF- $\kappa$ B 家族成员 RelA 能够转运到线粒体中抑制线粒体基因的表达, 消耗氧气和细胞内的 ATP。研究表明, RelA 能够调节线粒体的功能并影响肿瘤细胞的能量产物<sup>[93]</sup>。

#### 3.5 肿瘤细胞内炎化对其他细胞的影响

肿瘤细胞内炎化除了促进本身细胞增殖、侵袭、迁移、抗凋亡、形成血管等特性外, 分泌的炎症因子也可能通过旁分泌或内分泌传递给其他细胞, 如肿瘤间质细胞 (包括巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞和树突状细胞) 以及其他肿瘤细胞。肿瘤细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路激活促进 IL-6 等炎症因子高表达, IL-6 从细胞释放出来后可通过旁分泌作用于周围细胞, 通过 IL-6/STAT3 信号轴激活周围细胞 STAT3 信号通路, 促进一系列肿瘤恶性表型<sup>[14]</sup>。而肿瘤细胞内炎化作用能否影响到远处转移灶, 为肿瘤细胞营造一方适宜定植的“土壤”呢? 研究表明, NF- $\kappa$ B 信号通路下游基因有众多细胞因子、趋化因子和它们的调节基因。在 NF- $\kappa$ B 信号通路持续激活的肿瘤细胞中, 这些细胞因子和趋化因子不断合成并分泌, 这些因子一旦进入循环系统, 可到达远处器官, 并通过不断刺激相应的细胞为肿瘤细胞转移提供一个适宜的“小生境”。肿瘤细胞内炎化后产生的肿瘤生物学效应还有待进一步探究。

### 4 ncRNA在肿瘤中对NF- $\kappa$ B信号通路的调节

自然生理情况下, NF- $\kappa$ B 的激活受到其抑制因子 I $\kappa$ B 严格调控, I $\kappa$ B 通过与 NF- $\kappa$ B 结合阻断 NF- $\kappa$ B 入核。当有信号因子刺激时, I $\kappa$ B 被泛素化后降解, 进而释放出 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 入核起转录因子作用, 促进 I $\kappa$ B 的转录, 而 I $\kappa$ B 可将 NF- $\kappa$ B 隔离在胞浆中使 NF- $\kappa$ B 失活, 从而形成一个负反馈环抑制 NF- $\kappa$ B 持续激活<sup>[46]</sup>。正常情况下, 组织损伤或病原微生物感染虽然导致 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 但由于 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 负反馈调节环的作用, 通路激活



后就会受到抑制,由此防止 NF- $\kappa$ B 信号通路的持续激活。然而在肿瘤细胞中,诸多证据表明 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 的负反馈稳态调控机制被打破,该信号通路持续激活的现象相当常见<sup>[8]</sup>。因此,了解 NF- $\kappa$ B 通路在肿瘤中持续激活的具体机制,对进一步认识肿瘤并寻找有效治疗方法具有重要意义。

#### 4.1 microRNA (miRNA)参与NF- $\kappa$ B信号通路

miRNA 是一类内源性的非编码小 RNA,通过碱基完全或不完全互补的方式参与基因表达调控,由此参与很多生物学过程。通常,miRNA 结合到目标 mRNA 的 3'-非编码区 (3'-UTR),促进 mRNA 降解,或抑制 mRNA 翻译为蛋白质<sup>[94]</sup>。目前已发现超过 1 000 个人类 miRNA,而每个 miRNA 可能调节多个编码蛋白质基因的 mRNA。有研究表明,人类基因组超过 45 000 个位点被 miRNA 靶向,即有 60% 的基因被 miRNA 调控表达<sup>[95]</sup>。miRNA 在肿瘤发生发展中所起的作用不容忽视,而肿瘤的发生与进展又通常伴随着 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。因此,越来越多研究发现,miRNA 通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路级联反应进而参与肿瘤的进展恶化。

##### 4.1.1 miR-30e\*抑制NF- $\kappa$ B负调控因子I $\kappa$ B

如上所述,在生理状况下,NF- $\kappa$ B 受 I $\kappa$ B 负反馈调节;但在肿瘤细胞中,NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 负反馈调节环被打破,NF- $\kappa$ B 信号通路持续激活。本课题组的研究发现了由 miRNA 介导的一系列相关机制。Jiang 等<sup>[12]</sup>发现,miR-30e\* 能够直接结合到 I $\kappa$ B $\alpha$  的 3'UTR 上,抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  的翻译,引起 NF- $\kappa$ B 持续性激活并促进血管形成相关下游基因的表达,从而促进胶质瘤细胞的侵袭和血管形成能力。更重要的是,在临床上发现神经胶质瘤的侵袭能力与 miR-30e\* 的表达量呈正相关;同时,miR-30e\* 高表达与患者较差的生存预后密切相关。miR-30e\* 打破了 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 负反馈调节环,使得神经胶质瘤细胞 NF- $\kappa$ B 持续激活,促进胶质瘤侵袭和血管形成。

##### 4.1.2 miR-138通过抑制TRAF2和RIP1泛素化抑制NF- $\kappa$ B活性

食管鳞状细胞癌 (ESCC) 是胃肠道最具侵袭性的恶性肿瘤之一<sup>[96]</sup>,ESCC 的进展与 NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活密切相关。为了探究是否存在 miRNA 通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路参与 ESCC 进展,Gong 等<sup>[97]</sup>首先发现 miR-138 在 ESCC 中表达下调,并且在 ESCC 患者中,miR-138 表达较低与患者生存预后较差相关。研究发现,抑制 miR-138 能够增强 NF- $\kappa$ B 信号的中介 TRAF2 和 RIP1 的 K63 多聚泛

素化,延长 NF- $\kappa$ B 激活时间。该研究阐明了 ESCC 中 NF- $\kappa$ B 异常激活的机制,为 ESCC 的治疗提供了一个新的靶点。

##### 4.1.3 miR-486抑制CYLD、ITCH和TNIPs

NF- $\kappa$ B 信号通路通过泛素蛋白酶体降解 I $\kappa$ Bs 调控信号通路的激活。除了 I $\kappa$ Bs,NF- $\kappa$ B 信号网络中的其他蛋白质也受泛素化调控<sup>[98]</sup>。有趣的是在肿瘤中存在着泛素化连接的异常,如 CYLD、A20 和 Cezanne 是去泛素化酶,能够调节 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[99]</sup>。研究发现,在神经胶质瘤细胞中,miR-486 直接抑制 CYLD、Cezanne 和几个 A20 调节因子:ITCH、TNIP-1、TNIP-2 和 TNIP-3,增加泛素化连接,使得 NF- $\kappa$ B 异常激活,增强神经胶质瘤的侵袭能力<sup>[100]</sup>。

##### 4.1.4 miR-182连接NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 信号

泛素化连接是 NF- $\kappa$ B 信号通路中一种重要的修饰,几乎发生在每一个步骤中,对 NF- $\kappa$ B 信号通路起正调控作用<sup>[101]</sup>。TGF- $\beta$ /Smad 信号通路参与肿瘤的发生发展,NF- $\kappa$ B 能作为致癌因子调节 TGF- $\beta$  在肿瘤细胞中的作用。为了进一步探究 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的关系,Song 等<sup>[102]</sup>研究发现,miR-182 在神经胶质瘤细胞中高表达,能直接抑制 CYLD 的表达从而促进 NF- $\kappa$ B 信号通路。CYLD 被抑制之后增强了 NF- $\kappa$ B 信号通路元件的泛素连接,从而促进了神经胶质瘤的侵袭能力。更重要的是,TGF- $\beta$  诱导 miR-182 表达维持了 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性。临床数据分析发现,miR-182 的表达量与 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 信号通路激活程度呈正相关。在分子水平上,miR-182 能够在子宫内膜癌细胞中与 NF- $\kappa$ B 信号通路中的负调控元件 TCEAL7 结合<sup>[103]</sup>。miR-182 也在子宫内膜癌中高表达,抑制 miR-182 可抑制肿瘤细胞的增殖。这些研究表明,miR-182 对 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活起重要作用<sup>[104]</sup>。

##### 4.1.5 miR-892b通过结合TRAF2、TAKa和TAB3抑制NF- $\kappa$ B信号通路

在乳腺癌患者癌组织中,miR-892b 表达量显著降低。过表达 miR-892b 可抑制肿瘤细胞的增殖、转移和血管形成能力,相反,沉默 miR-892b 能够增强肿瘤细胞的恶性表型。进一步的机制研究发现,miR-892b 直接靶向 TRAF2、TAK1 和 TAB3,从而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活性<sup>[13]</sup>。

综上所述,越来越多的证据表明,miRNA 在多种癌症类型中对 NF- $\kappa$ B 信号通路的调节起着不容忽视的作用。除了上文所提到的 miRNA,还有很多 miRNA 也被报道参与癌症中 NF- $\kappa$ B 信号通路的

调控。值得注意的是, 这些 miRNA 都被发现靶向 NF- $\kappa$ B 信号网络中相关调节基因, 表明了 miRNA 对 NF- $\kappa$ B 信号通路转录后调控的重要性。但是, miRNA 和 NF- $\kappa$ B 之间的复杂调控网络还需要进一步研究, 阐明其调控机制将有助于未来寻找 miRNA 靶向抗癌新药物和治疗新方法。

#### 4.2 lncRNA参与NF- $\kappa$ B信号通路

lncRNA 是细胞内一类长度小于 200 nt 且不具有蛋白质编码能力的 RNA。有许多 lncRNA 已被发现在生理和病理过程中发挥重要作用, 包括肿瘤的形成和转移<sup>[105]</sup>。miRNA 序列具有相似的长度(20~25 nt)和物种间保守性, 并且主要通过两个机制去改变基因表达: mRNA 降解和翻译抑制; 而 lncRNA 长度不一, 物种间保守性差。值得注意的是, 不同 lncRNA 具有不同的分子机制, 发挥不同的生物学功能<sup>[106]</sup>。下文将列举出几个已报道的 lncRNA 改变基因表达或基因功能等的具体作用机制, 如 lncRNA 能够作为分子支架, 形成一个复合物行使特定功能<sup>[107]</sup>; 它们也可以引导核糖核蛋白复合物到特定位点顺式或反式调控基因的表达<sup>[108]</sup>; 此外, lncRNA 可作为诱饵结合转录因子、剪接蛋白或 miRNA, 改变效应基因的表达<sup>[109-110]</sup>; 再者, lncRNA 可通过与染色体修饰复合物结合参与表观遗传学调控<sup>[111]</sup>。这些 lncRNA 作用模式已被广泛研究, 加深了解 lncRNA 在肿瘤发生发展中相关分子机制和生物功能的研究将有助于进一步寻找新的有效抗癌策略。

测序技术的进步将有助于鉴定 lncRNA 的生物活性以及在人类疾病发生发展中的关键作用, 更有助于探讨 lncRNA 如何参与调节肿瘤中 NF- $\kappa$ B 信号通路。目前已有研究表明, lncRNA 确实是 NF- $\kappa$ B 信号网络中的重要一员, 下文将通过举例具体介绍 lncRNA 与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的相互作用。

##### 4.2.1 NF- $\kappa$ B作用lncRNA (NKILA)

与肿瘤相关 NF- $\kappa$ B 激活和 lncRNA 高表达最直接的关联来源于对 NF- $\kappa$ B 信号中一个重要的负调控因子 I $\kappa$ B 抑制作用的研究。I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 结合使 NF- $\kappa$ B 停留在胞浆中, 直到有特定信号刺激诱导 IKK 磷酸化进而磷酸化 I $\kappa$ B, 使得 I $\kappa$ B 降解释放出 NF- $\kappa$ B。活化的 NF- $\kappa$ B 入核并行使转录因子功能, 促进相关基因的表达。由于刺激诱导引起 IKK 活化相比于 NF- $\kappa$ B 活化持续时间更长<sup>[112]</sup>, 而 IKK 的活性足以磷酸化结合 NF- $\kappa$ B 的 I $\kappa$ B, 推测存在其他的因子能保护结合 NF- $\kappa$ B 的 I $\kappa$ B 不被 IKK 磷酸化。

Liu 等<sup>[113]</sup>发现了一个与 NF- $\kappa$ B 结合的 lncRNA (NF- $\kappa$ B interacting lncRNA, NKILA), 其在乳腺癌细胞中被炎症因子上调。NKILA 通过直接掩盖 I $\kappa$ B 上被 IKK 磷酸化的位置抑制 I $\kappa$ B 的磷酸化, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。进一步的研究发现, NKILA 的 300~500 nt 处有两个发夹结构 A 和 B, 发夹 A 与 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合区域结合, 而发夹 B 与 p65 的 S51-R73 结合, 防止 I $\kappa$ B $\alpha$  脱离 NF- $\kappa$ B, 从而形成稳定的 NKILA/NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  复合物。在炎症因子刺激下的乳腺上皮细胞中, NKILA 能够抑制 NF- $\kappa$ B 的超活化。该研究提示了 NKILA 对 NF- $\kappa$ B 信号负反馈调节的重要性<sup>[113]</sup>。

##### 4.2.2 P50相关COX-2基因外RNA (PACER)

为了研究在容易成瘤的细胞中 COX-2 转录的新机制, Krawczyk 和 Emerson<sup>[114]</sup>发现一个核内反义 lncRNA PACER (P50-associated COX-2 extragenic RNA), 该 lncRNA 在 COX-2 上游表达。PACER 与 NF- $\kappa$ B-p50 结合, 隔绝 NF- $\kappa$ B-p50 结合到 COX-2 启动子上, 这有利于 p50/p50 抑制型同源二聚体和 p65/p50 异源二聚体发生交换, 招募 p300 组蛋白乙酰转移酶, 使得染色体松散易被转录, 同时组装 RNA 聚合酶 II 起始复合物。这些研究表明, 在肿瘤和炎症中 PACER 能够在转录水平上调 COX-2 的表达。

##### 4.2.3 BRAF活化非编码RNA (BANCR)

Zhang 等<sup>[115]</sup>发现, 在胃癌组织和细胞中, BRAF 活化 ncRNA (BRAF-activated noncoding RNA, BANCR) 显著上调。沉默 BANCR 能够抑制胃癌细胞的增殖并增加细胞的凋亡。从机制上看, BANCR 抑制了 NF- $\kappa$ B1 (p50/p105) 的表达, miR-9 参与其中。

到目前为止, 只有几个 lncRNA 被报道在癌症中参与 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控。然而, lncRNA 对基因的调控发生在各个方面, 因此, lncRNA 与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的相互作用也在逐渐被揭示, 越来越多的 lncRNA 被发现在肿瘤细胞中直接影响 NF- $\kappa$ B 信号相关重要元件<sup>[116]</sup>。此外, 了解 lncRNA 激活 NF- $\kappa$ B 信号对肿瘤相关微环境的影响, 探讨 lncRNA 在微环境基质细胞中扮演的角色将有助于加深对 lncRNA 和 NF- $\kappa$ B 信号通路之间相互作用的认识。总的来说, 深入了解 lncRNA 在 NF- $\kappa$ B 信号和肿瘤中所起的生物学意义和功能将有助于揭示癌症病因和寻找新的治疗策略。

#### 4.3 其他ncRNA参与NF- $\kappa$ B信号转导

众所周知, miRNA 和 lncRNA 已被证明在细

胞信号转导中起着不可替代的作用,除此之外,还有其他类型的 ncRNA,如环状 RNA (circRNA) 和 PIWI 结合 RNA (piRNA) 也参与肿瘤相关信号通路调控,如 miR-7 的海绵 circRNA (ciRS-7),该 circRNA 上有超过 70 个保守的 miR-7 结合位点,能够有效吸附 miR-7,有效抑制 miR-7 对靶向基因的抑制,促进相关基因的表达并激活相关信号通路<sup>[117-118]</sup>。另外一个 circRNA——性别决定区 Y (Sry) 可在睾丸组织中吸附 miR-138<sup>[117]</sup>。关于 piRNA 在癌症中的报道较少。Fu 等<sup>[119]</sup>研究发现,piRNA-021285 (piR-021285) 在乳腺癌中能够诱导乳腺癌发生相关基因发生甲基化。这些非 miRNA 和 lncRNA 的 ncRNA 在肿瘤和炎症中所发挥的作用还有待进一步挖掘。

### 5 潜在的治疗意义和当前研究局限性

细胞内炎性信号通路 NF- $\kappa$ B 的激活在多种肿瘤中普遍存在,它的激活并非起于外界病原生物的刺激,而是细胞本身信号调节异常导致持续激活。已有的研究发现,ncRNA 可能参与此调节过程。与蛋白质相比,细胞中 RNA 产物的产生较为迅速。当细胞受到某些因子刺激时,DNA 快速转录出 RNA 并进行剪切加工,无需进行蛋白质翻译修饰步骤直接发挥功能。不同剪切方式会出现不同的 RNA 产物,不同的 RNA 产物行使不同功能;同时,RNA 相较于蛋白质具有更多的修饰,这些修饰对于 RNA 的亚细胞定位、活性和结构等具有一定影响,这使得 RNA 在发挥功能时更具有多样性。RNA 由核糖核酸组成,特定的序列使得 RNA 能够对 DNA 或其他 RNA 进行序列干扰,而由氨基酸组成的蛋白质并没有这种功能。RNA 的这些特性决定了它们在调控信号通路中的重要地位。RNA 在肿瘤细胞内参与炎性信号通路 NF- $\kappa$ B 的调控还需要更深入的研究,对于寻找肿瘤治疗新思路具有重要意义。

越来越多的证据表明,在肿瘤细胞中靶向 NF- $\kappa$ B 信号能有效抑制肿瘤的发展或延缓肿瘤的进展。NF- $\kappa$ B 信号的激活往往能够引起细胞对化疗药物的耐受性,抑制细胞发生凋亡,如用 SN38 和阿霉素处理 HeLa 细胞能够诱导 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,用 I $\kappa$ B $\alpha$  突变的超级抑制剂处理细胞能重新让细胞对药物产生敏感性,促进细胞发生凋亡<sup>[120]</sup>。结合 NF- $\kappa$ B 信号对肿瘤形成以及药物耐受性的作用,可以看出靶向 NF- $\kappa$ B 能够有效抑制肿瘤的发生

发展以及缓解因 NF- $\kappa$ B 信号的激活而引起的对化疗药物的耐受性。

miRNA 存在于肿瘤细胞中,利用 miRNA 对 NF- $\kappa$ B 信号通路相关基因进行调控可能是一种潜在的治疗手段<sup>[121]</sup>。目前,最常用的活体靶向抑制 miRNA 的方法是使用抗 miR 寡核苷酸抑制 miRNA 的功能。为了有效地沉默在体内异常表达的 miRNA,需要通过化学修饰提高抗 miR 寡核苷酸的稳定性和亲和力。内源性成熟 miRNA 被抗 miR 寡核苷酸抑制后,被 miRNA 抑制的下游基因就被释放出来。因此,抗 miR 寡核苷酸能够有效抑制肿瘤细胞中促进 NF- $\kappa$ B 信号通路的 miRNA。Krützfeldt 等<sup>[122]</sup>已发现经过化学修饰的反义寡核苷酸——antagomir 在小鼠体内能够有效并特异沉默 miRNA。静脉注射 antagomir 能够在许多组织中有效抑制特定 miRNA,并且抑制效应持续时间久。与此同时,对于在肿瘤中低表达的 miRNA 需要恢复其功能,合成双链 miRNA 也是潜在的治疗方式。总体上,miRNA 相关产品在临床上的应用需要更深入的实验<sup>[123]</sup>。另外,lncRNA 作为潜在治疗靶点,寻找抑制它的有效方式至关重要。随着对 lncRNA 在 NF- $\kappa$ B 信号通路的更深入研究,相信会有针对 lncRNA 设计的药物或治疗方法。

### [参 考 文 献]

- [1] Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF- $\kappa$ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004, 431: 461-6
- [2] Baud V, Karin M. Is NF- $\kappa$ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 33-40
- [3] Conti L, Hiscott J, Papacchini M, et al. Induction of relA(p65) and I $\kappa$ B $\alpha$  subunit expression during differentiation of human peripheral blood monocytes to macrophages. *Cell Growth Differ*, 1997, 8: 435-4
- [4] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*, 2013, 12: 86
- [5] Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov*, 2011, 1: 391-407
- [6] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, 140: 883-99
- [7] Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 11-22
- [8] Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression. *Nature*, 2006, 441: 431-6
- [9] Lawrence T. Inflammation and cancer: a failure of resolution? *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28: 162-5
- [10] Chen X, Xu H, Yuan P, et al. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network



- in embryonic stem cells. *Cell*, 2008, 133: 1106-17
- [11] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, 61: 759-67
- [12] Jiang L, Lin C, Song L, et al. MicroRNA-30e\* promotes human glioma cell invasiveness in an orthotopic xenotransplantation model by disrupting the NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B negative feedback loop. *J Clin Invest*, 2012, 122: 33-47
- [13] Jiang L, Yu L, Zhang X, et al. miR-892b silencing activates NF- $\kappa$ B and promotes aggressiveness in breast cancer. *Cancer Res*, 2016, 76: 1101-11
- [14] Xu Z, Yang F, Wei D, et al. Long noncoding RNA-SRLR elicits intrinsic sorafenib resistance via evoking IL-6/STAT3 axis in renal cell carcinoma. *Oncogene*, 2017, 36: 1965-77
- [15] Kong D, Wang Y. Knockdown of lncRNA HULC inhibits proliferation, migration, invasion, and promotes apoptosis by sponging miR-122 in osteosarcoma. *J Cell Biochem*, 2017, 119: 1050-61
- [16] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 2007, 449: 819-26
- [17] O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer*, 2001, 85: 473-83
- [18] Nickoloff BJ, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. Inflammation and cancer: is the link as simple as we think? *J Invest Dermatol*, 2005, 124: x-xiv
- [19] Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*, 2006, 441: 424-30
- [20] Cheng N, Chytil A, Shyr Y, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion. *Mol Cancer Res*, 2008, 6: 1521-33
- [21] Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18: 48-53
- [22] Lobo NA, Shimono Y, Qian D, et al. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 675-99
- [23] Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1: a003129
- [24] Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 118-32
- [25] Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res*, 2010, 70: 5649-69
- [26] McGowan PM, Kirstein JM, Chambers AF. Micrometastatic disease and metastatic outgrowth: clinical issues and experimental approaches. *Future Oncol*, 2009, 5: 1083-8
- [27] Greten FR, Arkan MC, Bollrath J, et al. NF- $\kappa$ B is a negative regulator of IL-1 $\beta$  secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKK $\beta$ . *Cell*, 2007, 130: 918-31
- [28] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74
- [29] Sen R, Baltimore D. Inducibility of  $\kappa$  immunoglobulin enhancer-binding protein NF- $\kappa$ B by a posttranslational mechanism. *Cell*, 1986, 47: 921-8
- [30] Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, et al. Rel/NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B family: intimate tales of association and dissociation. *Genes Dev*, 1995, 9: 2723-35
- [31] Blouin S, Basle MF, Chappard D. Interactions between microenvironment and cancer cells in two animal models of bone metastasis. *Br J Cancer*, 2008, 98: 809-15
- [32] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454: 436-44
- [33] Wong GS, Rustgi AK. Matricellular proteins: priming the tumour microenvironment for cancer development and metastasis. *Br J Cancer*, 2013, 108: 755-61
- [34] Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature*, 2005, 436: 123-7
- [35] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, 1986, 46: 705-16
- [36] May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF- $\kappa$ B. *Immunol Today*, 1998, 19: 80-8
- [37] Caamano J, Hunter CA. NF- $\kappa$ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 414-29
- [38] May MJ, Ghosh S. Rel/NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: an overview. *Semin Cancer Biol*, 1997, 8: 63-73
- [39] Marienfeld R, May MJ, Berberich I, et al. RelB forms transcriptionally inactive complexes with RelA/p65. *J Biol Chem*, 2003, 278: 19852-60
- [40] Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev*, 2012, 26: 203-34
- [41] Bours V, Franzoso G, Azarenko V, et al. The oncoprotein Bcl-3 directly transactivates through  $\kappa$ B motifs via association with DNA-binding p50B homodimers. *Cell*, 1993, 72: 729-39
- [42] Franzoso G, Bours V, Azarenko V, et al. The oncoprotein Bcl-3 can facilitate NF- $\kappa$ B-mediated transactivation by removing inhibiting p50 homodimers from select  $\kappa$ B sites. *EMBO J*, 1993, 12: 3893-901
- [43] Nolan GP, Fujita T, Bhatia K, et al. The Bcl-3 proto-oncogene encodes a nuclear I $\kappa$ B-like molecule that preferentially interacts with NF- $\kappa$ B p50 and p52 in a phosphorylation-dependent manner. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 3557-66
- [44] Wong D, Teixeira A, Oikonomopoulos S, et al. Extensive characterization of NF- $\kappa$ B binding uncovers non-canonical motifs and advances the interpretation of genetic functional traits. *Genome Biol*, 2011, 12: R70
- [45] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- $\kappa$ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1: a000034
- [46] Birbach A, Gold P, Binder BR, et al. Signaling molecules of the NF- $\kappa$ B pathway shuttle constitutively between cytoplasm and nucleus. *J Biol Chem*, 2002, 277: 10842-51
- [47] Huang TT, Kudo N, Yoshida M, et al. A nuclear export

- signal in the N-terminal regulatory domain of I $\kappa$ B $\alpha$  controls cytoplasmic localization of inactive NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 1014-9
- [48] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling. *Cell*, 2008, 132: 344-62
- [49] Tan P, Fuchs SY, Chen A, et al. Recruitment of a ROC1-CUL1 ubiquitin ligase by Skp1 and HOS to catalyze the ubiquitination of I $\kappa$ B $\alpha$ . *Mol Cell*, 1999, 3: 527-33
- [50] Wu K, Fuchs SY, Chen A, et al. The SCF(HOS $\beta$ -TRCP)-ROC1 E3 ubiquitin ligase utilizes two distinct domains within CUL1 for substrate targeting and ubiquitin ligation. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 1382-93
- [51] Delhase M, Hayakawa M, Chen Y, et al. Positive and negative regulation of I $\kappa$ B kinase activity through IKK $\beta$  subunit phosphorylation. *Science*, 1999, 284: 309-13
- [52] Schmid JA, Birbach A. I $\kappa$ B kinase  $\beta$ (IKK $\beta$ /IKK2/IKBK $\beta$ )--a key molecule in signaling to the transcription factor NF- $\kappa$ B. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19: 157-65
- [53] Ling L, Cao Z, Goeddel DV. NF- $\kappa$ B-inducing kinase activates IKK- $\alpha$  by phosphorylation of Ser-176. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 3792-7
- [54] Malinin NL, Boldin MP, Kovalenko AV, et al. MAP3K-related kinase involved in NF- $\kappa$ B induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature*, 1997, 385: 540-4
- [55] Nakano H, Shindo M, Sakon S, et al. Differential regulation of I $\kappa$ B kinase  $\alpha$  and  $\beta$  by two upstream kinases, NF- $\kappa$ B-inducing kinase and mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 3537-42
- [56] Zhao Q, Lee FS. Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinases 2 and 3 activate nuclear factor- $\kappa$ B through I $\kappa$ B kinase- $\alpha$  and I $\kappa$ B kinase- $\beta$ . *J Biol Chem*, 1999, 274: 8355-8
- [57] Ninomiya-Tsuji J, Kishimoto K, Hiyama A, et al. The kinase TAK1 can activate the NIK-I $\kappa$ B as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. *Nature*, 1999, 398: 252-6
- [58] Wang C, Deng L, Hong M, et al. TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. *Nature*, 2001, 412: 346-51
- [59] Huang Q, Yang J, Lin Y, et al. Differential regulation of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor signaling by MEKK3. *Nat Immunol*, 2004, 5: 98-103
- [60] Qin J, Yao J, Cui G, et al. TLR8-mediated NF- $\kappa$ B and JNK activation are TAK1-independent and MEKK3-dependent. *J Biol Chem*, 2006, 281: 21013-21
- [61] Deng L, Wang C, Spencer E, et al. Activation of the I $\kappa$ B kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. *Cell*, 2000, 103: 351-61
- [62] Habelhah H, Takahashi S, Cho SG, et al. Ubiquitination and translocation of TRAF2 is required for activation of JNK but not of p38 or NF- $\kappa$ B. *EMBO J*, 2004, 23: 322-32
- [63] Iwai K, Tokunaga F. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- $\kappa$ B activation. *EMBO Rep*, 2009, 10: 706-13
- [64] Wertz IE, O'Rourke KM, Zhou H, et al. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF- $\kappa$ B signalling. *Nature*, 2004, 430: 694-9
- [65] Trompouki E, Hatzivassiliou E, Tschirritzis T, et al. CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF- $\kappa$ B activation by TNFR family members. *Nature*, 2003, 424: 793-6
- [66] Perkins ND, Gilmore TD. Good cop, bad cop: the different faces of NF- $\kappa$ B. *Cell Death Differ*, 2006, 13: 759-72
- [67] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF- $\kappa$ B and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 49-62
- [68] Sun SC. Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Res*, 2011, 21: 71-85
- [69] Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF- $\kappa$ B-inducing kinase regulates the processing of NF- $\kappa$ B2 p100. *Mol Cell*, 2001, 7: 401-9
- [70] Dejardin E, Droin NM, Delhase M, et al. The lymphotoxin- $\beta$  receptor induces different patterns of gene expression via two NF- $\kappa$ B pathways. *Immunity*, 2002, 17: 525-35
- [71] Huang TT, Wuerzberger-Davis SM, Wu ZH, et al. Sequential modification of NEMO/IKK $\gamma$  by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF- $\kappa$ B activation by genotoxic stress. *Cell*, 2003, 115: 565-76
- [72] Ledoux AC, Perkins ND. NF- $\kappa$ B and the cell cycle. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42: 76-81
- [73] Hinz M, Krappmann D, Eichten A, et al. NF- $\kappa$ B function in growth control: regulation of cyclin D1 expression and G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-to-S-phase transition. *Mol Cell Biol*, 1999, 19: 2690-8
- [74] Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, et al. NF- $\kappa$ B controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol*, 1999, 19: 5785-99
- [75] Bortol R, Tazzari PL, Cappellini A, et al. Constitutively active Akt1 protects HL60 leukemia cells from TRAIL-induced apoptosis through a mechanism involving NF- $\kappa$ B activation and cFLIP(L) up-regulation. *Leukemia*, 2003, 17: 379-89
- [76] Guseva NV, Taghiyev AF, Sturm MT, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated activation of mitochondria-associated nuclear factor- $\kappa$ B in prostatic carcinoma cell lines. *Mol Cancer Res*, 2004, 2: 574-84
- [77] Pham CG, Bubici C, Zazzeroni F, et al. Upregulation of Twist-1 by NF- $\kappa$ B blocks cytotoxicity induced by chemotherapeutic drugs. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 3920-35
- [78] Julien S, Puig I, Caretti E, et al. Activation of NF- $\kappa$ B by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition. *Oncogene*, 2007, 26: 7445-56
- [79] Tomonaga M, Hashimoto N, Tokunaga F, et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B by linear ubiquitin chain assembly complex contributes to lung metastasis of osteosarcoma cells. *Int J Oncol*, 2012, 40: 409-17
- [80] Kishida Y, Yoshikawa H, Myoui A. Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:

- 59-67
- [81] Wang JH, Manning BJ, Wu QD, et al. Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF- $\kappa$ B and enhances tumor cell adhesion and invasion through a  $\beta$ 1 integrin-dependent mechanism. *J Immunol*, 2003, 170: 795-804
- [82] Farina AR, Tacconelli A, Vacca A, et al. Transcriptional up-regulation of matrix metalloproteinase-9 expression during spontaneous epithelial to neuroblast phenotype conversion by SK-N-SH neuroblastoma cells, involved in enhanced invasivity, depends upon GT-box and nuclear factor  $\kappa$ B elements. *Cell Growth Differ*, 1999, 10: 353-67
- [83] Lorusso G, Ruegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22: 226-33
- [84] Wong HL, Jin G, Cao R, et al. MT1-MMP sheds LYVE-1 on lymphatic endothelial cells and suppresses VEGF-C production to inhibit lymphangiogenesis. *Nat Commun*, 2016, 7: 10824
- [85] Oh SY, Seok JY, Choi YS, et al. The histone methyltransferase inhibitor BIX01294 inhibits HIF-1 $\alpha$  stability and angiogenesis. *Mol Cells*, 2015, 38: 528-34
- [86] Noort AR, van Zoest KP, Weijers EM, et al. NF- $\kappa$ B-inducing kinase is a key regulator of inflammation-induced and tumour-associated angiogenesis. *J Pathol*, 2014, 234: 375-85
- [87] Varinska L, Gal P, Mojzisova G, et al. Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 11728-49
- [88] Jiang L, Song L, Wu J, et al. Bmi-1 promotes glioma angiogenesis by activating NF- $\kappa$ B signaling. *PLoS One*, 2013, 8: e55527
- [89] Bauerle KT, Schweppe RE, Lund G, et al. Nuclear factor  $\kappa$ B-dependent regulation of angiogenesis, and metastasis in an *in vivo* model of thyroid cancer is associated with secreted interleukin-8. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E1436-44
- [90] Kim A, Im M, Yim NH, et al. Reduction of metastatic and angiogenic potency of malignant cancer by *Eupatorium fortunei* via suppression of MMP-9 activity and VEGF production. *Sci Rep*, 2014, 4: 6994
- [91] Mauro C, Leow SC, Anso E, et al. NF- $\kappa$ B controls energy homeostasis and metabolic adaptation by upregulating mitochondrial respiration. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 1272-9
- [92] Kawachi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- $\kappa$ B pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 611-8
- [93] Johnson RF, Witzel, II, Perkins ND. p53-dependent regulation of mitochondrial energy production by the RelA subunit of NF- $\kappa$ B. *Cancer Res*, 2011, 71: 5588-97
- [94] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [95] Niu T, Liu N, Zhao M, et al. Identification of a novel FGFRL1 microRNA target site polymorphism for bone mineral density in meta-analyses of genome-wide association studies. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 4710-27
- [96] Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2241-52
- [97] Gong H, Song L, Lin C, et al. Downregulation of miR-138 sustains NF- $\kappa$ B activation and promotes lipid raft formation in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1083-93
- [98] Liu S, Chen ZJ. Expanding role of ubiquitination in NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res*, 2011, 21: 6-21
- [99] Wertz IE, Dixit VM. Signaling to NF- $\kappa$ B: regulation by ubiquitination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2: a003350
- [100] Song L, Lin C, Gong H, et al. miR-486 sustains NF- $\kappa$ B activity by disrupting multiple NF- $\kappa$ B-negative feedback loops. *Cell Res*, 2013, 23: 274-89
- [101] Iwai K, Fujita H, Sasaki Y. Linear ubiquitin chains: NF- $\kappa$ B signalling, cell death and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 503-8
- [102] Song L, Liu L, Wu Z, et al. TGF $\beta$  induces miR-182 to sustain NF- $\kappa$ B activation in glioma subsets. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3563-78
- [103] Rattan R, Narita K, Chien J, et al. TCEAL7, a putative tumor suppressor gene, negatively regulates NF- $\kappa$ B pathway. *Oncogene*, 2010, 29: 1362-73
- [104] Guo Y, Liao Y, Jia C, et al. MicroRNA-182 promotes tumor cell growth by targeting transcription elongation factor A-like 7 in endometrial carcinoma. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32: 581-90
- [105] Gardini A, Shiekhhattar R. The many faces of long noncoding RNAs. *FEBS J*, 2015, 282: 1647-57
- [106] Quinodoz S, Guttman M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 651-63
- [107] Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination. *Nat Commun*, 2013, 4: 2939
- [108] Hung T, Chang HY. Long noncoding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms. *RNA Biol*, 2010, 7: 582-5
- [109] Puvvula PK, Desetty RD, Pineau P, et al. Long noncoding RNA PANDA and scaffold-attachment-factor SAFA control senescence entry and exit. *Nat Commun*, 2014, 5: 5323
- [110] Pfeiffer V, Lingner J. TERRA promotes telomere shortening through exonuclease 1-mediated resection of chromosome ends. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002747
- [111] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 155-9
- [112] O'Dea EL, Kearns JD, Hoffmann A. UV as an amplifier rather than inducer of NF- $\kappa$ B activity. *Mol Cell*, 2008, 30: 632-41
- [113] Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- $\kappa$ B interacting long noncoding RNA blocks I $\kappa$ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2015, 27: 370-81
- [114] Krawczyk M, Emerson BM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) activates COX-2 gene expression by occluding repressive NF- $\kappa$ B complexes. *Elife*, 2014, 3: e01776



- [115] Zhang ZX, Liu ZQ, Jiang B, et al. BRAF activated non-coding RNA (BANCR) promoting gastric cancer cells proliferation via regulation of NF- $\kappa$ B1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465: 225-31
- [116] Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 2491-509
- [117] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495: 384-8
- [118] Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. *Cancer Res*, 2013, 73: 5609-12
- [119] Fu A, Jacobs DI, Hoffman AE, et al. PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 1094-102
- [120] Bottero V, Busuttill V, Loubat A, et al. Activation of nuclear factor  $\kappa$ B through the IKK complex by the topoisomerase poisons SN38 and doxorubicin: a brake to apoptosis in HeLa human carcinoma cells. *Cancer Res*, 2001, 61: 7785-91
- [121] van Rooij E, Purcell AL, Levin AA. Developing microRNA therapeutics. *Circ Res*, 2012, 110: 496-507
- [122] Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs'. *Nature*, 2005, 438: 685-9
- [123] Thorsen SB, Obad S, Jensen NF, et al. The therapeutic potential of microRNAs in cancer. *Cancer J*, 2012, 18: 275-84