



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 消化内科

消化内科

NF-KB在结肠癌组织中的表达及两者之间的关系

发表时间: 2011-12-15 9:10:07 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 赖敏·何晓彬 作者单位: 四川, 泸州医学院附属医院消化内科(赖敏、何晓彬)

【摘要】NF-KB存在于体内多种细胞中, 活化后能与许多基因启动子区域的固定核苷酸序列结合而启动基因转录, 参与多种疾病的发病过程, 不仅与细胞的增殖、凋亡、生长分化、细胞周期及机体的免疫应答状态有关, 而且还与肿瘤的发生发展和浸润转移有密切关系。提示NF-KB可以作为肿瘤防治新的靶点。特异性地对NF-KB的抑制可有效抑制肿瘤的发展, 改善肿瘤的预后。抑制NF-KB的转录活性, 可抑制结肠癌细胞增殖、促进凋亡及逆转化疗药物的耐药性, 以NF-KB作为靶点来探索解决肿瘤的耐药问题已成为研究新热点。本文综述了NF-KB在结肠癌中的作用。

【关键词】 NF-KB, 细胞增殖, 细胞凋亡, 肿瘤防治, 耐药性

药性

核转录因子KB(nuclear factor kappa B, NF-KB)是Sen和Baltimore首先从B淋巴细胞核提取物中检测到的一种能与免疫球蛋白κ轻链基因增强子KB序列(5' GGGACTITCC3')特异结合的核蛋白因子。NF-KB存在于体内多种细胞中, 活化后能与许多基因启动子区域的固定核苷酸序列结合而启动基因转录, 参与多种疾病的发病过程, 不仅与细胞的增殖、凋亡、生长分化、细胞周期及机体的免疫应答状态有关, 而且还与肿瘤的发生发展和浸润转移有密切关系[1-3]。本文现对NF-KB及其在结肠癌中的作用作一综述。

1 NF-KB及其抑制性蛋白概述

NF-KB是一类广泛存在具有多项调节功能的核转录因子, 可以以二聚体或异二聚体的形式存在, 最常见的是以p50/p65异二聚体形式存在于细胞质中, 其几乎存在于体内所有细胞中, 而NF-κB2所构成的二聚体在体内含量较少, 但其对于淋巴器官形成及调节B细胞功能起着重要作用。大多数NF-KB蛋白N末端都有一个高度保守、由300个氨基酸组成的Rel同源结构域(Relhomology domain, RHD), 负责与DNA结合、二聚体化及与NF-KB抑制性蛋白(inhibitor κB, IκB-)家族成员相互作用。

IκB-是一类基因家族, 包括IκBa、IκBβ、IκB、IκBγ、Bcl-3以及NF-κB1、NF-κB2的前体P105、P100, 其功能主要是抑制NF-KB的活化。IκB具有特征性的多个锚蛋白重复结构, 静息状态下IκB可通过锚蛋白重复结构与NF-KB的RHD结合, 使NF-KB处于失活状态。正常状态下, NF-KB与其调节蛋白IκB-结合后以非活性形式存在于细胞质中, 在IκB激酶(IKK)作用下, IκB-可发生32、36位丝氨酸磷酸化而降解, 并与NF-KB分离, 此时NF-KB可以转位进入细胞核内与靶基因启动子结合, 迅速诱导靶基因mRNA的合成, 参与感染、炎症、免疫反应的调节[4]。

2 结肠癌

特色服务
Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 中外医疗
- 中国医学工程
- 中国卫生产业

推荐期刊

医学信息



Vol.22 2009 8

- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

每日一练
- 模拟考场

3 NF-KB与结肠癌之间的关系

研究认为，NF-KB参与了多种调控凋亡基因和增生相关基因的转录，调控着肿瘤的发生发展。

3.1 NF-KB表达与结肠癌 NF-KB是由p50和p65形成的异二聚体，静息状态时与抑制蛋白IKB-结合形成三聚体，以无活性方式存在于胞质中。当细胞受到外界信号(如LPS、TNF- α 等)刺激时，IKB-发生磷酸化并降解，NF-KB被激活，移位进入细胞核内；其亚基与靶基因特定部位结合，启动相关基因的转录，高效诱导多种细胞因子、黏附分子和急性期反应蛋白的表达，后者又进一步活化NF-KB，并形成反馈调节，使炎症不断放大。大量的研究提示NF-KB和COX-2有密切联系。COX是催化花生四烯酸产生前列腺素(prostaglandins, PGs)的限速酶，在人体内主要存在COX-1(结构型)和COX-2(诱导型)2种亚型。COX-2呈诱导性表达，正常生理状态下多数组织内检测不到，在生长因子、细胞因子、炎症介质、细菌内毒素和激素等刺激因素作用下表达迅速上调，只发现于某些细胞中(如胃上皮细胞、肠黏膜细胞、血管内皮细胞等)，其催化产生的PCs在炎症反应中发挥重要作用。Buskens等[5]用免疫组化法检测结肠癌和正常结肠组织中COX-2的表达情况，其结果显示结肠癌组织中COX-2过度表达，而正常结肠组织中COX-2全部表达阴性。NF-KB持续表达则可能导致COX-2过度表达，引起肠黏膜细胞过度增生，成为结肠癌形成的早期事件并在结肠癌的浸润和转移中起到重要作用。

此外，基础和临床研究均表明，肿瘤生长依赖于肿瘤血管生成，肿瘤血管的生成是肿瘤生长和转移的基础。有研究表明NF-KB在肿瘤血管生成过程中可能具有核心的调节作用，同时诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的活性亦与肿瘤的血管生成具有密切关系。众多学者的研究结果显示，NF-KB除了调节iNOS继之调节VEGF外，其他血管生成因子如TGF- β 、TNF- α 、IL-12ct、IL-8均含有NF-KB的特异性结合位点，其表达受NF-KB的调控，用NF-KB反义核苷酸能够抑制TNF- α 诱导的血管生成。所以，NF-KB对血管形成乃至肿瘤的发生发展具有核心的调节作用。

3.2 抑制NF-KB与细胞凋亡 许多研究已证实NF-KB是多种信号转导途径的汇聚点[6, 7]。由于NF-KB能特异性识别并结合目的基因上的KB序列，利用这个特性，可合成包含KB序列的双链ODNs，将其转入靶细胞核，可竞争性结合核内激活的NF-KB，使NF-KB不能发挥作用，这一策略也被称为decoy。NF-KB decoy ODNs已经在心血管疾病、炎症性疾病、器官移植和肿瘤[8, 9]的治疗研究中都取得了令人满意的结果。Toll样受体4(TLR4)蛋白是新近发现的天然免疫系统中的细胞跨膜受体，是联系先天免疫与后天免疫的桥梁。TLR4能介导肠上皮细胞对细菌胞壁成分LPS的高反应性，在辅助因子MD-2、CD参与下与革兰阴性细菌内毒素(ET)的主要成分LPS结合，激活下游信号转导分子，导致NF-KB被激活。所以TLR4是将LPS信号由胞外向胞内的关键信号分子。肠上皮细胞受到刺激后能分泌IL-8，IL-8是一种重要的炎症趋化因子，能趋化肠黏膜固有层炎性细胞，放大免疫反应。徐晓云等[10, 11]的研究证实，NF-KB decoy ODNs在体外能明显抑制SW480细胞TLR4 mRNA及IL-8的表达。

脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)是由1, 3磷酸二酯键连接的线性磷酸甘油多聚体，为双歧杆菌(Bifidobacterium)的重要表面分子，具有抗肿瘤，诱导肿瘤细胞凋亡的作用。TLR是LTA的天然配体，为一种能诱导NF-KB信号途径的启动受体，其可提高NF-KB的表达，进而刺激产生大量细胞因子发挥天然免疫的效应[12]。也有报道认为，TLR在诱导机体细胞的凋亡中也发挥着重要的作用。通过实验发现，双歧杆菌LTA可通过信号转导途径下调NF-KB的表达。推测可能是由于抑制了凋亡抑制蛋白(Inhibitory Apoptosis Protein, IAP)的表达，使Caspases激活而诱导细胞凋亡的发生。

近年来，流行病学资料表明，长期服用非甾体类抗炎药的人群，其结肠癌的患病率大为降低。SC58125就是其中的药物之一，它是COX-2的特异性阻断剂，具有抗炎止痛的功效。Kawamori等报道认为SC58125降低了氧化偶氮甲烷诱发的大鼠结肠癌的发生率。其抗癌作用可能与抑制核因子- κ B(NF-KB)的活性有关[13]，然而其具体机制仍未清楚。TNF- α 是一种新型的细胞因子抗癌药物，其生物学活性是通过结合到其特异性受体而发挥作用。细胞的生长、增殖及死亡之间的协调维持着组织的平衡状态，而平衡的打破促进了肿瘤的发生，内源性生长调节因子TNF- α 在此过程中起着重要作用。在钟雪云等[14]的实验中，TNF- α 引起了细胞生长抑制，其效应因加入SC58125而放大。Hoechst33342染色实验、DNA电泳证实了这种生长抑制作用是由于细胞凋亡的作用。而且，与Giardina等[15]的实验结果相同的是：较低剂量SC58125(25-100 μ g \cdot L)就能协同TNF- α 产生效应并持续较长时间(24~72 h)。说明在SC58125/TNF- α 协同作用下，诱导HT-29细胞凋亡了，主要机制在于阻止了IKB α 的活化，但目前还不能排除SC58125对HT-29细胞的其它机制，有待进一步研究。

3.3 NF-KB与结肠癌耐药 结肠癌目前呈高发趋势，而肿瘤耐药是导致结肠癌治疗失败的主要原因之一。因此，研究结肠癌耐药的相关分子生物学机制，了解结肠癌化疗耐药的成因，寻找逆转结肠癌化疗耐药的新方法，已经成为目前结肠癌治疗领域的研究重点之一。在肿瘤耐药方面，目前的研究资料认为，NF-KB活化后可上调肿瘤细胞存活基因的转录，使肿瘤细胞逃避化疗药物所引起的死亡效应，从而诱导肿瘤耐药。

NF-KB活性升高是导致结肠癌HT-29细胞多细胞耐药的重要原因之一，李建军等[16]的实验结果提示其机制可能与凋亡相关蛋白的表达调控有关。

PIDD(p53-induced protein with a death domain)是近年发现的一个蛋白分子，主要存在于细胞质内，最初认为其表达依赖于P53基因。使用化学合成法合成siRNA(针对PIDD基因的特异小于扰RNA(small interfering RNA)在蛋白质水平明显降低了PIDD的表达，在给予化疗药物后，PIDD会自动从细胞质迁移到细胞核中，形成胞核复合物。进一步予RNA干扰后，无论是否用5-FU刺激处理，PIDD在细胞质及细胞核的表达均低于未干扰前。HT-29细胞转染了PIDD siRNA后其对5-FU的耐药性较未转染的HT-29细胞明显下降。在应激条件下，PIDD主要进入细胞核形成复合体(PIDD/NEMO/RIP)，激活NF-KB启动存活基因的转录，通过受体途径发挥抗凋亡效应。彭晶晶等[17]的实验结果提示结肠癌耐药与“细胞PIDD复合体”的线粒体促凋亡途径被抑制，以及

在线客服...

QQ留言 1254635326
QQ交谈 4006089123
545493140(重要)
400-6089-123 68590972

申风乾等[18]的研究显示,沙利度胺对结肠癌HCT-8细胞增殖抑制作用呈浓度和时间依赖性。Sunami等[19]对HT29结肠癌细胞株及沈丹等[20]对结肠癌SW480细胞的研究表明,PPAR激动剂不仅能抑制增殖,还能通过抑制结肠癌MMP-7的合成,阻抑结肠癌的侵袭和转移,PPAR被过氧化物酶体增殖物激活后,通过抑制C-myc、bcl-2促进p53及Caspase-3的表达,调节cyclinD1、cdc25等蛋白表达,从而使细胞停滞在G1期,使S期的细胞减少,导致肿瘤细胞发生凋亡和分化[21]。体内、外实验证实PPAR配体可以抑制人类及啮齿动物大肠肿瘤及结肠癌细胞系的生长,促进其分化及凋亡[22]。Konstantinopoulos等[23]报道,PPAR被激活后能抑制NF-KB的转录活性,进而调节其下游基因的表达,这种功能形象称为PPARr/NF-KB ‘on/of’ switches,在结肠腺癌细胞癌变过程中,这种开关功能是常见的分子事件,因此沙利度胺很可能通过调节PPARr/NF-KB ‘on/of’ switches功能抑制HCT-8结肠癌细胞增殖、促进凋亡及逆转化疗药物的耐药性。

4 展望

NF-KB存在于体内多种细胞中,参与多种疾病的发病过程,不仅与细胞的增殖、凋亡、生长分化、细胞周期及机体的免疫应答状态有关,而且还与肿瘤的发生发展和浸润转移有密切关系。高表达的NF-KB与肿瘤的发生、发展有关,提示NF-KB可以作为肿瘤防治新的靶点。特异性地对NF-KB的抑制可有效抑制肿瘤的发展,改善肿瘤的预后。抑制NF-KB的转录活性,可抑制结肠癌细胞增殖、促进凋亡及逆转化疗药物的耐药性,以探索解决肿瘤的耐药问题。

【参考文献】

- [1] Karin M.NF-kappa B and cancer: mechanisms and targets[J].Mol Carcinog, 2006, 45(6): 355-361.
- [2] Aranha MM, Borralho PM, Ravasco P, et al.NF-kappa B and apoptosis in colorectal tumourigenesis[J].Eur J Clin Invest, 2007, 37(5): 416-424.
- [3] Karin M, Ben-Neriah Y.Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-KB activity[J].Annu Rev Immunol, 2000, 18(1): 621-663.
- [4] Baldwin AS. Series introduction, the transcription factor NF-kappa B and human disease[J].J Clin Invest, 2001, 107(1): 3-6.
- [5] Buskens CJ: Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in patient with adenocarcinoma of the esophagus [J].Gastroenterology.2002;112(7): 1400-1407.
- [6] 冯俊伟, 郑宝军, 潘立峰, 等.核转录因子-KB、血管内皮生长因子在大肠腺癌组织中表达的研究[J].山东医药, 2006, 46(27): 62-63.
- [7] 鲁秀敏, 王永堂, 余 瑛, 等.NF-KB与神经损伤[J].山东医药, 2006, 46(5): 79-80.
- [8] Nakashima H, Aoki M, Miyake T, et al.Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in the rat by use of decoy oligodeoxynucleotides suppressing activity of nuclear factor kappa B and ets transcription factors[J].Circulation, 2004, 109(1): 132-138.
- [9] Fichtner FS, Fuss IJ, Preiss JC, et al.Treatment of murine Th1-andTh2-mediated inflammatory bowel disease with NF-kappa B decoy oligonucleotides [J].J Clin invest, 2005, 115(11): 3057-3071.
- [10] 徐晓云,李 彬,蔡建辉,等.NF-KB decoy寡核苷酸对结肠癌SW480细胞TLR4表达的影响[J].山东医药, 2008, 48(18): 13-14.
- [11] 徐晓云,李 彬,蔡建辉,等, NF-KB “诱骗”寡核苷酸对结肠癌SW480细胞IL-8表达的影响[J].山东医药, 2008,48(3):3-4.
- [12] JANSSENS S, BURNS K, TSCHOPP J, et al.Regulation of IL-1 and LPS induced NF-kappa B activation by alternative splicing of MyD88[J].Curr Biol, 2002, 12(6): 467-471.
- [13] Smith ML, Hawcroft G, Hull MA.The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human colorectal cancer cells: evidence of different mechanisms of action[J].Eur J Cancer, 2000, 36(5): 664-674.
- [14] 钟雪云, 秦艳芳, 林琛莅,等.SC58125通过抑制IKBa的降解调节TNF—α诱导的人结肠癌HT-29细胞的凋亡[J].中国病理生理杂志, 2007,23(8): 1499-1502.
- [15] Giardina C, Bowlares H, Inan MS.NSAIDs and butyrate sensitize a human colorectal cancer cell line to TNF-alpha and Fas ligation: the role of reactive oxygen species[J].Biochim Biophys Acta, 1999, 1448(3): 425-438.
- [16] 李建军, 潘 凤, 黄海辉, 等, NF-KB信号通路介导结肠癌多胞耐药的作用研究[J].解放军医学杂志.2008 33(10): 1205-1208.
- [17] 彭晶晶,李建军,梁后杰,等.结肠癌HT-29细胞中PIDD蛋白的表达及其对细胞耐药性的影响[J].肿瘤.2009,29(4): 341-344.

[18]申凤乾, 王贵吉, 崔瑞雪, 等.沙利度胺对人结肠癌HCT-8细胞周期及NF-KB、PPAR γ 表达的影响[J].中国实用医刊,2009,36(8): 49-51.

[19]Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, et al.Decreased synthesis of matrix metallo oteinase-7 and adhesion to the extracellular matrix proteins of human colon cancer cells treated with troglitazone[J].Surg Today, 2002, 32(4): 343-350.

[20]沈丹, 邓长生, 张明.过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂抑制结肠癌细胞增殖和侵袭的研究[J].中华肿瘤杂志, 2006, 26(5): 333-334

[21]Wang C, Pattabiraman N, Zhou JN, et al.Cyclin DI repression of peroxisome proliferators-activated receptor gamma expression and trans-activation[J].Mol Cell Biol, 2003, 23(17): 6159-6173.

[22]Houseknecht KL, Coleb M, Steele PJ.Peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR gamma)and its ligands: a review[J].Domest Anim Endocrinol, 2002, 22(1): 1-23.

[23]Konstantinopoulos PA, VANDOROS GP, Sotiropoulou-Bonikou G, et al.NF-kappa B/PPAR gamma and/or AP-1/PPAR gamma 'on/off' switches and induction of CBP in colon adenocarcinomas; correlation with COX-2 expression[J].International Journal of Colorectal Disease, 2007, 22(1): 57-68.

最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ NF-KB在结肠癌组织中的表达及两者之间的关系

2011-12-15

[★ 加入收藏夹](#) [👤 复制给朋友](#) [🌐 分享到外站](#)

评论内容

请文明上网, 文明评论。

[发表评论](#)

[重置](#)

[▲ 上一页](#)

当前第1页, 共1页

[▼ 下一页](#)