

УДК 577.218

Взаимодействие каскада ядерного фактора каппа би и генов-регуляторов эпителиально-мезенхимального перехода (обзор)

Чмыхало В.К.¹

¹ Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, vkchmykhalo@icloud.com

DOI: 10.18522/2308-9709-2021-37-3

Аннотация

Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) является одним из источников возникновения новых стволовых клеток рака в ответ на химиотерапию онкологических заболеваний. Инициация данного процесса зависит от ряда транскрипционных факторов – Snail, Twist, Zeb, – которые регулируют активность генов, ответственных за клеточный фенотип и межтканевые взаимодействия. В свою очередь гены факторов Snail, Twist, Zeb являются мишенями регуляции каскада ядерного фактора каппа би (NF-каппаВ), одного из ведущих сигнальных путей клеточной адаптации и защиты как в нормальных условиях, так и при патогенезе широкого спектра заболеваний, включая и различные онкологии. В данной обзорной работе рассматривается взаимодействие NF-каппаВ с генами-регуляторами эпителиально-мезенхимального перехода в раковых клетках. Рассматриваются механизмы передачи информации и пути активации сигнального пути NF-каппаВ и регуляторной сети транскрипционных факторов эпителиально-мезенхимального перехода. Приводятся данные о возможных факторах инициации эпителиально-мезенхимального перехода с участием NF-каппаВ. Отдельно демонстрируются роли конкретных компонентов сигнального пути NF-каппаВ в данном запуске, а также кооперация с другими сигнальными каскадами, задействованными в развитии раковых опухолей. Также демонстрируется применение различных фармакологических и белковых ингибиторов каскада NF-каппаВ для предотвращения запуска EMT. В заключении приводятся факты о регуляции активности NF-каппаВ за счет петель обратной связи, сформированных продуктами генов-мишеней факторов Snail, Twist, Zeb. Данная работа представляет интерес для специалистов в области клеточной биологии, генетики человека и молекулярной онкологии.

Interaction of the nuclear factor kappa bi cascade and genes regulating the epithelial-mesenchymal transition

Chmykhalo V.K.¹

¹ Academy of Biology and Biotechnology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, vkchmykhalo@icloud.com

DOI: 10.18522/2308-9709-2021-37-3

Abstract

The epithelial-mesenchymal transition is one of the sources of the emergence of new cancer stem cells in response to cancer chemotherapy. The initiation of this process depends on a number of transcription factors - Snail, Twist, Zeb, which regulate the activity of genes, involved in cellular phenotype and inter-tissue interactions. In turn, Snail, Twist, Zeb are targets for the regulation of the nuclear factor kappa bi (NF-kappaB) cascade, one of the leading signaling pathways of cell adaptation and defence both under normal conditions and in the pathogenesis of a wide range of diseases, including various oncologies. This review study examines the interaction of NF-kappaB with genes regulating epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. The mechanisms of information transfer and the activation pathways of the NF-kappaB signaling pathway and the regulatory network of transcription factors of the epithelial-mesenchymal transition are considered. Data on the factors of initiation of epithelial-mesenchymal transition with the NF-kappaB participation are presented. Roles of specific components in NF-kappaB signaling pathway are presented separately in this trigger, as well as cooperation with other signaling cascades involved in the tumors development. It also demonstrates the usage of various pharmacological, including protein, inhibitors of the NF-kappaB cascade to prevent EMT triggering. In conclusion, the facts about the regulation of NF-kappaB activity due to the reverse loop formed by the products of the target genes of the Snail, Twist, Zeb factors are presented. This work is of interest to specialists in the field of cell biology, human genetics and molecular oncology

Введение

Применение тех или иных химиотерапевтических агентов в лечении онкологических заболеваний напрямую связано с риском рецидива болезни в долгосрочной перспективе. Причинами рецидива являются или исходные стволовые клетки рака (СКР), или СКР, образовавшиеся в ходе терапии *de novo* за счет запуска механизмов приобретения статуса “стволовости” в популяции транзитных амплификаторных раковых клеток. Одним из путей возникновения СКР является эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), который способствует не только развитию химиорезистентности и рецидивированию, но и повышению агрессивности опухоли и ускорению метастазирования [55].

У человека EMT запускается при активации ряда транскрипционных факторов, регулирующих работу генов, отвечающих за клеточный фенотип. В свою очередь активность генов-регуляторов EMT может управляться сигнальными каскадами клеточной защиты и адаптации в ответ на стрессовое воздействие, среди которых главную роль играют гипоксия-индуцибельный

фактор 1 альфа (HIF1A) и ядерный фактор каппа-би (NF-каппаВ) [6]. Активация сигнальных путей HIF1A и NF-каппаВ может способствовать возникновению СКР в ответ на химиотерапию не только посредством запуска ЕМТ, но и инициацией каскадов Wnt/бета-катенина и Hedgehog, обеспечивающих поддержание статуса стволовости в неопластических клетках [66].

Однако важно расширенное понимание, при каких внешних сигналах и как мастер регуляции воспалительных процессов NF-каппаВ активирует программы запуска ЕМТ при патогенезе онкологических заболеваний. В данной работе собраны данные о взаимодействии между этими двумя системами, их причины активации, а также взаимное регулирование в раковых клетках.

Каскад NF-каппаВ - его участники и пути активации

Сигнальный каскад NF-каппаВ весьма обширен и задействует значительное количество участников. Генная сеть, находящаяся под транскрипционным контролем факторов NF-каппаВ, насчитывает свыше 300 генов, участвующих в программах апоптоза, клеточной пролиферации и дифференцировки, систем регуляции окислительного статуса, иммунного ответа, гормональной сигнализации и проч. [34]. Из этого вытекает также и ассоциация участников каскада NF-каппаВ с развитием и течением патогенеза социально значимых заболеваний, таких как онкологии различного генезиса, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет 1 и 2 типа, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Альцгеймера [65]. Многопрофильность данного сигнального пути объясняется его невероятной сложностью: внутри него можно выделить несколько полусамостоятельных путей передачи информации. Транскрипционные факторы каскада представлены тремя гомологами проонкогена Rel – RELA, RELB, REL – и ядерными факторами каппа би – NFKB1 и NFKB2. Все эти белки способны образовывать как и гомо-, так и гетеродимеры между собой. Конкретные комбинации обнаруживаются в разных клеточных популяциях. Так, например, известны в большинстве клеточных линий, тогда как RELC/p50 обнаруживаются преимущественно в В клетках [38]. Разные димеры соотносятся с разными путями активации каскада NF-каппаВ [Рис. 1]

белковые продукты генов *RELA* и *NFKB1*, формирующие димер p65/50,

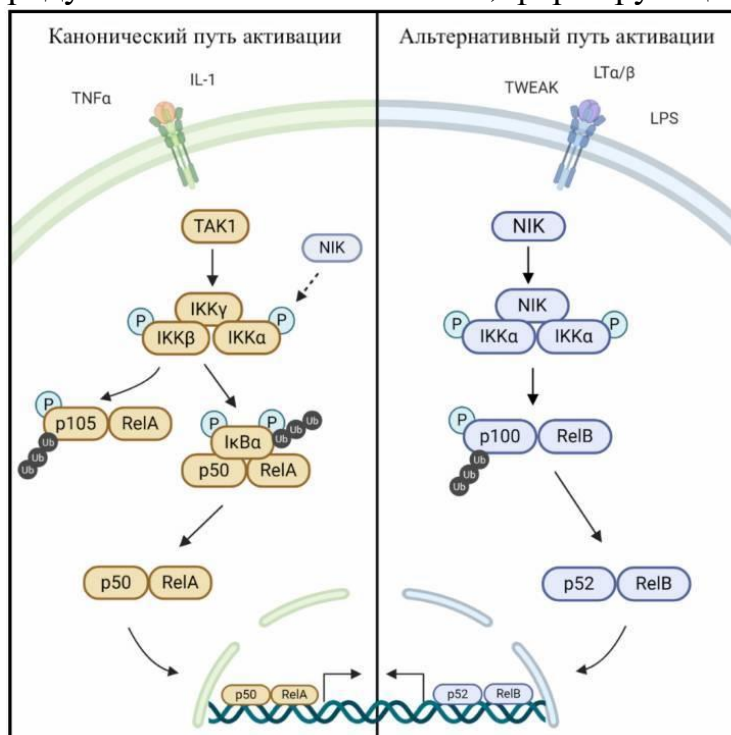


Рисунок 1 – Пути активации сигнального каскада NF-карраВ [41].

Канонический путь активации каскада реализуется следующим образом. В базальных условиях димеры факторов NF-карраВ находятся в цитозоле в комплексе с белком ингибитором NF-карраВ - IкВ. На данный момент обнаружено 4 гомолога – альфа (NFKB1A), бета (NFKB1B), дельта (NFKB1D) и эpsilon (NFKB1E) [12]. IкВ препятствует транслокации димера в ядро и способствует полиубиквинтированию для дальнейшей 26S протеосомальной деградации [12]. В качестве активаторов канонического пути выступают различные провоспалительные цитокины, интерлейкин 1, молекулярные маркеры, ассоциированные с патогенами и повреждениями, липополисахарид, интегрины и еще ряд других лигандов [13].

Соответствующие данным лигандам рецепторы (например, Toll-подобные рецепторы) при связывании с ними передают активирующий сигнал на белковый киназный комплекс ингибиторов ингибитора NF-карраВ - ИКК [10]. Комплекс ИКК состоит из каталитических димеров ИКК альфа и бета (CHUK и ИКВКВ) и регуляторного ИКК гамма, также называемого необходимым модулятором NF-карраВ - NEMO [10]. При активации ИКК фосфорилирует IкВ и компоненты димера NF-карраВ по ряду аминокислотных остатков, тем самым вызывая диссоциацию ингибиторного комплекса, транслокацию димера NF-карраВ в ядро и последующую 26S протеосомальную деградацию IкВ [10].

Позже был открыт альтернативный, неканонический путь активации NF-карраВ [51]. В данном случае обязательным компонентом димера

транскрипционного фактора является полноразмерный белковый продукт генов *NFKB1* и *NFKB2* - p105 и p100, который, как и в случае с I κ B, не способен попасть в ядро, и, в конце концов, подвергается 26S протеосомальной деградации [51]. Следует отметить, что партнером данных димеров выступает чаще всего RELB [46]. Частичный протеолиз белков p105 и p100 приводит к формированию транскрипционно активных продуктов p50 и p52, соответственно [51]. Индуцировать вышеописанное явление способно фосфорилирование по определенным аминокислотным остаткам, реализуемое гомодимерным комплексом CHUK, который в свою очередь активируется фосфорилированием киназой, индуцирующей NF- κ B (MAP3K14) [51]. Сигналы к активации MAP3K14 передаются от набора различных мембранных рецепторов, как например, представители семейства рецепторов к фактору некрозу опухоли или некоторых Toll-подобных рецепторов. Таким образом, факторы некроза опухоли (ФНО), РНК и белки вирусов герпеса, некоторые бактериальные белки лишь часть неполного списка известных активаторов неканонического пути NF- κ B [18156302].

Однако не только указанные выше варианты активации существуют для сигнального каскада NF- κ B. Таргетирование каждого компонента пути передачи информации в данной системе другими сигнальными путями неоднократно наблюдалось со стороны композитного контура активаторного белка 1 (AP1) и белка 2, родственного ядерному эритроидному фактору 2 (NFE2L2), Wnt/бета-катенин, трансформирующего фактора бета (TGFB), гипоксия-индуцибельного фактора 1 альфа (HIF1A), Hedgehog и др. [39].

Суммируя вышеописанные особенности путей передачи, а также их многофункциональность, можно констатировать, что не удивительно, почему каскад NF- κ B является одним из важнейших инструментов для выживания раковых клеток и приобретения качеств агрессивных опухолей. Для приобретения таких свойств, как хеморезистентность, стволовость, независимость от матриксных сигналов роста, клеточная мобильность и возможность метастазирования, каскад NF- κ B инициирует программы запуска аберратного эпителиально-мезенхимального перехода [45].

Регуляторная сеть эпителиально-мезенхимального перехода

Эпителиально-мезенхимальный переход – сложный многоступенчатый процесс, приводящий, в широком смысле, к смене клеточного фенотипа с эпителиального на мезенхимальный. Данный процесс происходит при эмбриональном развитии, заживлении ран, а также и при канцерогенезе [35]. У человека центральную роль в реализации запуска ЕМТ играют транскрипционные факторы семейства основной структуры “спираль-петля-спираль” или bHLH, куда относят цинк-пальцевые белки SNAI1 и SNAI2, цинк-пальцевые гомеобоксы, связывающиеся с E -боксом, ZEB1 и ZEB2,

ортологи белка Twist *D. melanogaster* TWIST1 и TWIST2, а также лимфоидный энхансер-связывающий фактор 1 (LEF1) [14, 37]. Транскрипционные факторы EMT подавляют экспрессию генов, вовлеченных в поддержание эпителиального клеточного фенотипа (E-кадгерин, клаудины, окклюдины) [14]. В тоже время они активируют экспрессию генов-маркеров мезенхимального фенотипа (N-кадгерин, виментин, фибронектин) и ремодуляторов межклеточного матрикса (коллагены 1 и 3 типа, матриксные металлопротеиназы) [14]. О регуляции транскрипционных факторов EMT известно достаточно мало и поверхностно. Их транскрипция находится под контролем значительного числа индуцибельных транскрипционных факторов, являющимися компонентами таких важных путей, как Wnt/бета-катенина, TGF β , Notch, Hedgehog [14]. Кроме этого, они формируют достаточно цельную регуляторную сеть, где каждый транскрипционный фактор может являться мишенью регуляции другого [14]. Так SNAI1 индуцирует транскрипцию всех генов центральных EMT-запускающих факторов – SNAI2, TWIST1, ZEB1 и ZEB2 – для амплификации сигналов запуска EMT вдобавок к индукции экспрессии генов-маркеров мезенхимального фенотипа и подавлению генов-маркеров эпителиального [37]. Важно отметить, что SNAI1 подавляет экспрессию своих сигнальных антагонистов – микроРНК семейств miR-34 и miR-200, которые ингибируют трансляцию SNAI2 и ZEB1 [37]. Кроме этого, SNAI1 является мишенью для пост-трансляционного индуцибельного фосфорилирования, где стоит отметить важность активности гликоген-активируемой кинзы 3 бета (GSK3 β), которая в данном случае является отрицательным регулятором EMT. GSK3 β -зависимое фосфорилирование SNAI1 препятствует транслокации SNAI1 в ядро и приводит к дальнейшей 26S протеосомальной деградации [67].

Совместная экспрессия генов-регуляторов EMT, активность каскада NF-карраВ и их ингибирование

Какие же есть основания для обсуждения взаимодействия каскада NF-карраВ и генов-регуляторов EMT? Стоит упомянуть факты о совместной активности NF-карраВ и EMT при патогенезе фиброза, который предполагает aberrantную активацию EMT [19]. Так, например, сверхэкспрессия miR-382 наблюдается при вторичном фиброзе почек при травме почек; miR-382 – отрицательный регулятор опухолевого супрессора PTEN, что также ведет к активации NF-карраВ [57]. Другой пример, интерлейкин IL-33 может вызывать фиброз легких за счет активации NF-карраВ [60], а радиоиндуцированная активация NF-карраВ приводит к повышенной экспрессии TWIST1 при развитии фиброза легких [22]. Кроме этого, конечный продукт гликирования N-карбоксиметиллизин способен индуцировать экспрессию ZEB2 и снижение E-кадгерина, но данный эффект исчезает при ингибировании NF-карраВ [25].

Использование фармакологических ингибиторов наравне с РНК-интерференцией позволяет внести ясность в процессы взаимодействия NF-κB и программы запуска ЕМТ. При гамма облучении клеточных линий A549, HeLa and U2OS обнаруживается повышенная экспрессия маркеров ЕМТ, а также активация NF-κB. Причем при воздействии олапарибом после гамма облучения данные эффекты нивелируются [7]. В клетках немелкоклеточного рака легких РНК-интерференция и фармакологическое ингибирование рибавирином факторов инициации трансляции EIF4E/EIF4G1 ведет как к снижению активности процессов ЕМТ, так и падению активности NF-κB [2]. При воздействии инозитола на клетки рака молочной железы линии MDA-MB-231 наблюдается снижение экспрессии *SNAI2* и активности NF-κB [8]. Исследования воздействия на клетки рака мочевого пузыря синтезированного на основе флавоноидов агента WYC0209 показало, что WYC0209 ингибирует активность каскада NF-κB, а также ведет к снижению экспрессии маркеров стволовых клеток рака и ЕМТ (например, канала лекарственной мультирезистентности MDR1) [62]. Золотые наночастицы ингибируют цисплатин-индуцируемый ЕМТ и активацию NF-κB в клетках рака яичника [61]. А кветиапин, блокирующий активатора пути NF-κB – представителя 11 суперсемейств лигандов ФНО RANKL, успешно использовался для снижения риска запуска ЕМТ при лечении глиобластомы [26]. Конечно, данный список химиотерапевтических агентов, способный подавлять и ЕМТ активность NF-κB, не полный, и к нему стоит отнести эмодин [56], хризин [27], хлоргилин [59] и др.

Исследование ряда белковые ингибиторы активности NF-κB также показывают эффективность в подавлении запуска ЕМТ, как, например, в случае с туберином. В данном случае имеет место быть активация АМФ-активируемой протеинкиназы АМПК – одного из важнейших регуляторов метаболизма клетки, которая не только ингибирует путь NF-κB, но и снижает экспрессию *SNAI1* и мезенхимальных маркеров [30]. Исследования эзрина, показали, что он может выступать в роли ингибитора активации NF-κB, запускаемой эпидермальным фактором роста, и ЕМТ [29]. В клетках со сверхэкспрессией С-терминального фрагмента гомеобокса 2A (НОХА9) наблюдается пониженная экспрессия гена *SNAI2*, вызванная снижением связывания транскрипционных факторов NF-κB с промотором данного гена [64]. Общие ингибиторы активности подчеркивают тесное сотрудничество каскада NF-κB с программами запуска ЕМТ.

С другой стороны, как и в случае с фиброзом, есть наблюдения о совместной активации процессов ЕМТ и NF-κB на основе исследования различных клеточных линий и гистологического материала пациентов. Совместная повышенная экспрессия NF-κB и маркеров ЕМТ в клетках трижды негативном раке молочной железы [16]. В клетках рака молочной железы сверхэкспрессия циклооксигеназы 2 приводит к повышению экспрессии

микроРНК miR655, которая в свою очередь положительный регулятор как и каскада NF-κappaB так и маркеров EMT [32]. *TWIST2* высоко экспрессируется совместно с NF-κappaB в клетках сквамозноклеточного рака пищевода [26]. При раке простаты повышенная экспрессия аннексин A1 (ANXA1) ассоциирована с активацией генов-мишеней NF-κappaB и EMT [40]. Повышенная активность интегрин ICAM1 в клетках линии НК-2 индуцирует EMT также посредством NF-κappaB [5]. А сверхэкспрессия инсулин-подобного фактора роста 1 приводит к активации экспрессии гена *SNAI1* благодаря активации NF-κappaB и гена *ZEB1* за счет каскада митоген-активируемых киназ [15, 21]. Исследования на генномодифицированных мышинных моделях с нокаутом гена *SPARC* продемонстрировали снижение экспрессии *ZEB1*. Также наблюдается снижение экспрессии p50, но не RELA [48].

Примеры экспрессии различных рецепторов и их лигандов, которые могут приводить к активации тех или иных ветвей каскада NF-κappaB, частично указывает на возможные механизмы контроля запуска EMT. Запуск EMT наблюдается в клетках линии НК-2 при воздействии на них латентным мембранным белком 1 вируса Эпштейна-Барра. Механизм данного процесса реализуется за счет активации каскада NF-κappaB, конкретно активности RELA [23].

В исследованиях влияния другого ядерного антигена LANA, кодируемого геном герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, на мышинных моделях показало, что ингибирование *SNAI1* также приводит и к снижению активности пути NF-κappaB [18].

Отдельно стоит упомянуть вклад хемокиновой сигнализации. Хемокин CCL20 возможно способствует запуску EMT за счет активности матриксной металлопротеиназы 9, экспрессия которой в свою очередь контролируется активностью NF-κappaB [35]. Также РНК-интерференция против RELA вызывает снижение экспрессии генов *SNAI1*, N-кадгерина и виментина на фоне обработки хемокином CCL20. Сходные результаты были продемонстрированы и при РНК-интерференции протеинкиназы С и фармакологическим ингибированием путей mTOR, MAPK и PI3K/Akt [33]. Отметим, что *SNAI1* регулирует экспрессию хемокинов CXCL1 и CXCL2 (лиганды к рецептору CXCR2) посредством каскада NF-κappaB. Данные из исследования Таки и соавторов [52] показывают, что компоненты канонического пути NF-κappaB задействованы в данном процессе. Клеточные линии, в которых не наблюдалась повышенная экспрессия *SNAI1*, были чувствительны к действию ингибитора NF-κappaB - BAY11-7082, введение которого приводило к снижению транскрипции генов *CXCL1* и *CXCL2*. Однако на фоне повышенной экспрессии *SNAI1* действие ингибитора по отношению к транскрипции *CXCL1* и *CXCL2* частично нивелировалось. Это дает основание предположить, что в данном случае имеет место быть совместный контроль NF-κappaB и *SNAI1* экспрессии генов хемокинов [52].

Раковые клетки со сверхэкспрессией альдегиддегидрогеназы ALDH3A1, которая ассоциирована с активацией NF-κарраВ, также экспрессируют виментин, фибронектин, *ZEB1* и лиганд рецептора программируемой клеточной гибели PD-L1 [54]. Возникающий при запуске EMT PD-L1 находится под транскрипционным контролем NF-κарраВ. Деметилирование промотора данного гена также контролируется NF-κарраВ [1]. Показано, что блокирование PD-L1 атезолизумабом в клетках трижды негативного рака молочной железы ведет к снижению экспрессии генов-маркеров EMT [47]. Известно, что PD-L1 регулирует активность киназ Akt, что также может формировать обратную положительную связь по отношению, как и к NF-κарраВ, так и SNAI1 [11].

Вклад отдельных компонентов пути NF-κарраВ в регуляции EMT

Перейдем от рецепторов к киназам, активность которых также демонстрирует взаимодействие каскада NF-κарраВ с генами-регуляторами EMT. Экспрессия протеинкиназы 3, ассоциированной с клеточной смертью (DAPK3), приводит к активации Akt-зависимого варианта канонического пути NF-κарраВ, наряду с повышением экспрессии генов *SNAI1*, *SNAI2*, бета-катенина, мезенхимальных маркеров и снижением экспрессии гена E-кадгерина [28]. Деятельность киназы MAP3K7 приводит к активации NF-κарраВ, которая может приводить к запуску программ EMT [49]. Димер ИКК альфа регулирует активность сигнального пути TGFβ/Smad, что ведет к повышению экспрессии *SNAI1* и *SNAI2* [3]. Фосфорилирование серин-треонин протеинкиназой PAK1 SNAI1 способствует его накоплению в ядре и репрессии гена E-кадгерина. Схожим действием PAK1 обладает на RELA-содержащий димер NF-κарраВ, приводя его к транспорту в ядро и дальнейшей транскрипционной активности [24].

Важно отметить, что участие сигнального пути TGFβ/Smad в процессах EMT достаточно известно и показывает различные способы регуляции [14, 44]. Вариации каскада TGFβ/Smad могут взаимодействовать с NF-κарраВ, что возможно необходимо для запуска EMT в условиях стресса [17]. К примеру, TGFβ-зависимо активированная MAP3K7 фосфорилирует димер SMAD, тем самым инициируя альтернативный путь активации NF-κарраВ [31]. Транскрипционные факторы Smad не только влияют на активность генов-регуляторов EMT, но и могут быть коактиваторами с димерами NF-κарраВ для совместной регуляции генов EMT [17, 31]. Кроме этого, экспрессия miR-106b способствует EMT в клетках рака желудка, способствуя приобретению качества стволовых клеток. Здесь также отмечается роль каскада TGFβ/Smad, для которого miR-106b – положительный регулятор [63].

Сигнализация малых олигомерных ГТФаз играет ощутимую роль в рассматриваемом вопросе. Известно, что мутация в белке KRAS приводит к конститутивной активации NF-κарраВ в клетках аденокарциномы

поджелудочной железы, которые подвергаются частичному ЕМТ [50]. Исследования на раковых линиях с мутацией в гене белка RAS пролили свет на взаимодействие между NF-κарраВ, системами аутофагии регуляцией ЕМТ. Мутантный белок RAS активирует белки p62 или SQSTM1 посредством активации как каскадов, зависимых от киназ PI3K/Akt, так и за счет композитного контура AP-1/NFE2L2 [58]. Затем, SQSTM1 стабилизирует белок-адаптер рецептора к фактору некроза опухоли TRAF6, который в свою очередь обладает E3-убиквитинлигазной активностью. TRAF6-зависимое полиубиквитинирование по остатку лизина-63 у белков CHUK и IKBKB приводит к активации комплекса IKK, что позволяет активировать каскад NF-κарраВ как канонически, так и альтернативно [9]. Также контроль транскрипции гена *SQSTM1* находится под контролем NF-κарраВ, что формирует петлю положительной обратной связи, поддерживающей каскад NF-κарраВ в активном состоянии [58]. Однако SQSTM1 способен также стабилизировать и состояние белка TWIST1, что также может приводить к активации генов эпителиально-мезенхимального перехода [42].

При раке мочевого пузыря и почек высокая экспрессия каталитической субъединицы N6-аденозинметилтрансферазы METTL3 ассоциирована с активным каскадом NF-κарраВ, в то время как системы регуляции ЕМТ находятся в угнетенном состоянии. Объяснение данного явления может крыться в деталях молекулярных взаимодействий между центральными участниками вышеупомянутых систем и METTL3, однако пока данная область содержит достаточное количество белых пятен [53].

Биоинформатический анализ данных, полученных на основе результатов исследований экспрессии различных транскрипционных факторов в клеточных линиях, обработанных ФНО-альфа, TGFβ и эпидермальным фактором роста, показал, что ключевую роль в инициации ЕМТ играет совместная работа SNAI1 и ZEB1, где фактор SNAI1 активирует экспрессию *ZEB1* для последующей активации других генов-мишеней ЕМТ, например гена E-кадгерина. Причем активация *SNAI1* зависит, как и от NF-κарраВ, так и AP-1 посредством активации экспрессии данного гена. Именно детальный анализ клеточного контекста показывает взаимодействие NF-κарраВ, AP-1, SNAI1 и ZEB1 как основу индуцибельной активации процессов ЕМТ в раковых клетках [43].

Могут ли гены-регуляторы ЕМТ влиять на активность NF-κарраВ?

Как было отмечено выше, да, и это исходит из примеров регуляции экспрессии генов хемокинов. Также ген интерлейкина 6 (IL-6) находится под контролем TWIST1 [50]. Рецептор к IL-6 способен активировать сигнальный путь STAT3, который в ряде случаев также выступает в роли партнера каскада NF-κарраВ [4].

Заключение

Суммируя вышеописанное, можно утверждать, что взаимодействие между каскадом NF-κB и генами-регуляторами EMT достаточно тесное и неплохо подтверждено с использованием различных биологических моделей. Система запуска EMT представлена не просто эффекторными мишенями вышестоящего каскада NF-κB, но порождают петли обратной связи за счет продуктов транскрипции своих целевых генов, как в случае с хемокинами и интерлейкином 6. Однако большое количество деталей ускользает от нашего полного понимания вопроса в данном кросстолкнине. Как экспрессия тех или иных димеров NF-κB влияет на инициацию EMT, какие эпигенетические перестройки запускает NF-κB у генов-регуляторов EMT и активация каких сигнальных путей способна разобщать взаимодействие NF-κB и гены-регуляторы EMT – ответы на эти и другие вопросы дадут возможность дальнейшей разработки новых, более изящных и низкорисковых методов терапии онкологических заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-34-90155.

Список источников

Asgarova A, Asgarov K, Godet Y, Peixoto P, Nadaradjane A, Boyer-Guittaut M, Galaine J, Guenat D, Mougey V, Perrard J, Pallandre JR, Bouard A, Balland J, Tirole C, Adotevi O, Hendrick E, Herfs M, Cartron PF, Borg C, Hervouet E. PD-L1 expression is regulated by both DNA methylation and NF-κB during EMT signaling in non-small cell lung carcinoma // *Oncoimmunology*, 2018. 7(5): e1423170.

Attar-Schneider O, Drucker L, Gottfried M. Migration and epithelial-to-mesenchymal transition of lung cancer can be targeted via translation initiation factors eIF4E and eIF4GI // *Lab Invest.*, 2016. 96(9). P. 1004-15.

Brandl M, Seidler B, Haller F, Adamski J, Schmid RM, Saur D, Schneider G. IKK(α) controls canonical TGF(β)-SMAD signaling to regulate genes expressing SNAIL and SLUG during EMT in panc1 cells // *J Cell Sci.*, 2010. 123(Pt 24). P. 4231-9.

Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation // *Cardiovasc Res.*, 2010. 86(2). P. 211-8.

Chen YC, Chuang TY, Liu CW, Liu CW, Lee TL, Lai TC, Chen YL. Particulate matters increase epithelial-mesenchymal transition and lung fibrosis through the ETS-1/NF-κB-dependent pathway in lung epithelial cells // *Part Fibre Toxicol.*, 2020. 17(1). P.41.

Cheng ZX, Wang DW, Liu T [et al.]. Effects of the HIF-1α and NF-κB loop on epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance induced by hypoxia in pancreatic cancer cells// *Oncol. Rep.*, 2014. №31(4). P. 1891-8.

Chowdhury P, Dey P, De D, Ghosh U. Gamma ray-induced in vitro cell migration via EGFR/ERK/Akt/p38 activation is prevented by olaparib pretreatment // *Int J Radiat Biol.*, 2020. 96(5). P.651-660.

Dinicola S, Fabrizi G, Masiello MG, Proietti S, Palombo A, Minini M, Harrath AH, Alwasel SH, Ricci G, Catizone A, Cucina A, Bizzarri M. Inositol induces mesenchymal-epithelial reversion in breast cancer cells through cytoskeleton rearrangement // *Exp Cell Res.*, 2016. 345(1). P. 37-50.

Duran A, Linares JF, Galvez AS, Wikenheiser K, Flores JM, Diaz-Meco MT, Moscat J. The signaling adaptor p62 is an important NF-kappaB mediator in tumorigenesis // *Cancer Cell.*, 2008. 13(4). P. 343-54.

Durand JK, Baldwin AS. Targeting IKK and NF-κB for Therapy // *Adv Protein Chem Struct Biol.*, 2017. 107. P. 77-115.

Escors D, Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, García-Granda MJ, Vera R, Kochan G. The intracellular signalosome of PD-L1 in cancer cells // *Signal Transduct Target Ther.*, 2018. 3. P.26.

Gamble C, McIntosh K, Scott R, Ho KH, Plevin R, Paul A. Inhibitory kappa B Kinases as targets for pharmacological regulation // *Br J Pharmacol.*, 2012. 165(4). P. 802-819.

Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives // *Oncogene.*, 2006. 25(51). P. 6680-4. doi: 10.1038/sj.onc.1209954.

Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition // *Sci Signal.*, 2014 . 7(344): re8.

Graham TR, Zhou HE, Odero-Marah VA, Osunkoya AO, Kimbro KS, Tighiouart M, Liu T, Simons JW, O'Regan RM. Insulin-like growth factor-I-dependent up-regulation of ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells // *Cancer Res.*, 2008. 68(7). P. 2479-88.

Guo Z, Primeau T, Luo J, Zhang C, Sun H, Hoog J, Gao F, Huang S, Edwards DP, Davies SR, Aft R, Ding L, Ellis MJ, Li S, Ma CX. Proteomic Resistance Biomarkers for PI3K Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer Patient-Derived Xenograft Models // *Cancers (Basel)*, 2020. 12(12). P. 3857.

Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grünert S, Sommer A, Pehamberger H, Kraut N, Beug H, Wirth T. NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression // *J Clin Invest.*, 2004 . 114(4). P. 569-81.

Jha HC, Sun Z, Upadhyay SK, El-Naccache DW, Singh RK, Sahu SK, Robertson ES. KSHV-Mediated Regulation of Par3 and SNAIL Contributes to B-Cell Proliferation // *PLoS Pathog.*, 2016. 12(7): e1005801.

Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // *J Clin Invest.*, 2003. 112(12). P.1776-84.

Kast RE, Skuli N, Karpel-Massler G, Frosina G, Ryken T, Halatsch ME. Blocking epithelial-to-mesenchymal transition in glioblastoma with a sextet of repurposed drugs: the EIS regimen // *Oncotarget*, 2017. 8(37). P. 60727-60749.

Kim HJ, Litzenburger BC, Cui X, Delgado DA, Grabiner BC, Lin X, Lewis MT, Gottardis MM, Wong TW, Attar RM, Carboni JM, Lee AV. Constitutively active type I insulin-like growth factor receptor causes transformation and xenograft growth of immortalized mammary epithelial cells and is accompanied by an epithelial-to-mesenchymal transition mediated by NF-kappaB and snail // *Mol Cell Biol.*, 2007. 27(8). P.3165-75.

Kim JY, Jeon S, Yoo YJ, Jin H, Won HY, Yoon K, Hwang ES, Lee YJ, Na Y, Cho J, Lee YS. The Hsp27-Mediated Ikb α -NF κ B Signaling Axis Promotes Radiation-Induced Lung Fibrosis // *Clin Cancer Res.*, 2019. 25(17). P. 5364-5375.

Kim SM, Oh SW, Park SH, Hur DY, Hong SW, Han SY. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 induces epithelial to mesenchymal transition by inducing V-set Ig domain containing 4 (VSIG4) expression via NF-kB in renal tubular epithelial HK-2 cells // *Biochem Biophys Res Commun.*, 2017. 492(3). P. 316-322.

Kotelevets L, Chastre E. Rac1 Signaling: From Intestinal Homeostasis to Colorectal Cancer Metastasis // *Cancers (Basel)*, 2020. 12(3). P. 665.

Kumar PA, Welsh GI, Raghu G, Menon RK, Saleem MA, Reddy GB. Carboxymethyl lysine induces EMT in podocytes through transcription factor ZEB2: Implications for podocyte depletion and proteinuria in diabetes mellitus // *Arch Biochem Biophys.*, 2016. 590. P. 10-19.

Lehman HL, Kidacki M, Stairs DB. Twist2 is NF κ B-responsive when p120-catenin is inactivated and EGFR is overexpressed in esophageal keratinocytes // *Sci Rep.*, 2020. 10(1). P. 18829.

Li H, Chen A, Yuan Q, Chen W, Zhong H, Teng M, Xu C, Qiu Y, Cao J. NF- κ B/Twist axis is involved in chysin inhibition of ovarian cancer stem cell features induced by co-treatment of TNF- α and TGF- β // *Int J Clin Exp Pathol.*, 2019. 12(1). P.101-112.

Li J, Deng Z, Wang Z, Wang D, Zhang L, Su Q, Lai Y, Li B, Luo Z, Chen X, Chen Y, Huang X, Ma J, Wang W, Bi J, Guan X. Zipper-interacting protein kinase promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis through AKT and NF-kB signaling and is associated with metastasis and poor prognosis in gastric cancer patients // *Oncotarget*, 2015. 6(10). P. 8323-38.

Li Y, Lin Z, Chen B, Chen S, Jiang Z, Zhou T, Hou Z, Wang Y. Ezrin/NF-kB activation regulates epithelial- mesenchymal transition induced by EGF and promotes metastasis of colorectal cancer // *Biomed Pharmacother.*, 2017. 92. P.140-148.

Liang S, Yadav M, Vogel KS, Habib SL. A novel role of snail in regulating tuberin/AMPK pathways to promote renal fibrosis in the new mouse model of type II diabetes // *FASEB Bioadv.*, 2021. 3(9). P. 730-743.

López-Rovira T, Chalaux E, Rosa JL, Bartrons R, Ventura F. Interaction and functional cooperation of NF-kappa B with Smads. Transcriptional regulation of the junB promoter // *J Biol Chem.*, 2000. 275(37). P. 28937-46.

Majumder M, Dunn L, Liu L, Hasan A, Vincent K, Brackstone M, Hess D, Lala PK. COX-2 induces oncogenic micro RNA miR655 in human breast cancer // *Sci Rep.*, 2018. 8(1). -P.327. doi: 10.1038/s41598-017-18612-3.

Marsigliante S, Vetrugno C, Muscella A. Paracrine CCL20 loop induces epithelial-mesenchymal transition in breast epithelial cells // *Mol Carcinog.*, 2016. 55(7). P. 1175-86.

Moynagh PN. The NF-kappaB pathway // *J Cell Sci.*, 2005. 118(20). P. 4589-92.

Muscella A, Vetrugno C, Marsigliante S. CCL20 promotes migration and invasiveness of human cancerous breast epithelial cells in primary culture // *Mol Carcinog.*, 2017. 56(11). P. 2461-2473.

Nieszporek A, Skrzypek K, Adamek G, Majka M. Molecular mechanisms of epithelial to mesenchymal transition in tumor metastasis // *Acta Biochim Pol.*, 2019. 66(4). P. 509-520.

Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016 // *Cells*, 2016. 166(1). P.21-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028. PMID: 27368099.

Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2009. 1(4): a000034.

Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways // *Nat Immunol.*, 2011. 12(8). P. 695-708.

Oshi M, Tokumaru Y, Mukhopadhyay S, Yan L, Matsuyama R, Endo I, Takabe K. Annexin A1 Expression Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT), Cell Proliferation, Prognosis, and Drug Response in Pancreatic Cancer // *Cells*, 2021. 10(3). P. 653.

Pflug KM, Sitcheran R. Targeting NF- κ B-Inducing Kinase (NIK) in Immunity, Inflammation, and Cancer // *Int J Mol Sci.*, 2020. 21(22). P. 8470.

Qiang L, Zhao B, Ming M, Wang N, He TC, Hwang S, Thorburn A, He YY. Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1 // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014. 111(25). P. 9241-6.

Ramirez D, Kohar V, Lu M. Toward Modeling Context-Specific EMT Regulatory Networks Using Temporal Single Cell RNA-Seq Data // *Front Mol Biosci.*, 2020. 7. P. 54.

Ramundo V, Giribaldi G, Aldieri E. Transforming Growth Factor- β and Oxidative Stress in Cancer: A Crosstalk in Driving Tumor Transformation // *Cancers (Basel)*, 2021. 13(12). P. 3093. doi: 10.3390/cancers13123093.

Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF- κ B Pathway and Cancer Stem Cells // *Cells*, 2016. 5(2). P.16.

Ryseck RP, Bull P, Takamiya M, Bours V, Siebenlist U, Dobrzanski P, Bravo R. RelB, a new Rel family transcription activator that can interact with p50-NF-kappa B // *Mol Cell Biol.*, 1992. 12(2). P. 674-84.

Saleh R, Taha RZ, Sasidharan Nair V, Alajez NM, Elkord E. PD-L1 Blockade by Atezolizumab Downregulates Signaling Pathways Associated with Tumor

Growth, Metastasis, and Hypoxia in Human Triple Negative Breast Cancer // *Cancers (Basel)*, 2019. 11(8). P. 1050.

Sangaletti S, Talarico G, Chiodoni C, Cappetti B, Botti L, Portararo P, Gulino A, Consonni FM, Sica A, Randon G, Di Nicola M, Tripodo C, Colombo MP. SPARC Is a New Myeloid-Derived Suppressor Cell Marker Licensing Suppressive Activities // *Front Immunol.*, 2019. 10. P.1369.

Shim JH, Xiao C, Paschal AE, Bailey ST, Rao P, Hayden MS, Lee KY, Bussey C, Steckel M, Tanaka N, Yamada G, Akira S, Matsumoto K, Ghosh S. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo // *Genes Dev.*, 2005. 19(22). P. 2668-81.

Siddiqui I, Erreni M, Kamal MA, Porta C, Marchesi F, Pesce S, Pasqualini F, Schiarea S, Chiabrando C, Mantovani A, Allavena P. Differential role of Interleukin-1 and Interleukin-6 in K-Ras-driven pancreatic carcinoma undergoing mesenchymal transition // *Oncoimmunology*, 2017. 7(2): e1388485.

Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation // *Nat Rev Immunol.*, 2017. 17(9). P. 545-558.

Taki M, Abiko K, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Yamanoi K, Horikawa N, Hosoe Y, Nakamura E, Sugiyama A, Mandai M, Konishi I, Matsumura N. Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation // *Nat Commun.*, 2018. 9(1). P. 1685.

Tao Z, Zhao Y, Chen X. Role of methyltransferase-like enzyme 3 and methyltransferase-like enzyme 14 in urological cancers // *Peer J.*, 2020. 8: e9589.

Terzuoli E, Bellan C, Aversa S, Ciccone V, Morbidelli L, Giachetti A, Donnini S, Ziche M. ALDH3A1 Overexpression in Melanoma and Lung Tumors Drives Cancer Stem Cell Expansion, Impairing Immune Surveillance through Enhanced PD-L1 Output // *Cancers (Basel)*, 2019. 11(12). P. 1963.

Wang SS, Jiang J, Liang XH [et al.]. Links between cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition // *Onco. Targets. Ther.*, 2015. 8. P. 2973-2980.

Wang X, Li L, Guan R, Zhu D, Song N, Shen L. Emodin Inhibits ATP-Induced Proliferation and Migration by Suppressing P2Y Receptors in Human Lung Adenocarcinoma Cells // *Cell Physiol Biochem.*, 2017. 44(4). P. 1337-1351.

Wang X, Xue N, Zhao S, Shi Y, Ding X, Fang Y. Upregulation of miR-382 contributes to renal fibrosis secondary to aristolochic acid-induced kidney injury via PTEN signaling pathway // *Cell Death Dis.*, 2020. 11(8). P. 620.

Wang Y, Xiong H, Liu D, Hill C, Ertay A, Li J, Zou Y, Miller P, White E, Downward J, Goldin RD, Yuan X, Lu X. Autophagy inhibition specifically promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in RAS-mutated cancer cells // *Autophagy.*, 2019. 15(5). P. 886-899.

Wu JB, Lin TP, Gallagher JD, Kushal S, Chung LW, Zhau HE, Olenyuk BZ, Shih JC. Monoamine oxidase A inhibitor-near-infrared dye conjugate reduces prostate tumor growth // *J Am Chem Soc.*, 2015. 137(6). P.2366-74.

Wu L, Luo Z, Zheng J, Yao P, Yuan Z, Lv X, Zhao J, Wang M. IL-33 Can Promote the Process of Pulmonary Fibrosis by Inducing the Imbalance Between MMP-9 and TIMP-1 // *Inflammation.*, 2018. 41(3). P. 878-885.

Xiong X, Arvizo RR, Saha S, Robertson DJ, McMeekin S, Bhattacharya R, Mukherjee P. Sensitization of ovarian cancer cells to cisplatin by gold nanoparticles // *Oncotarget*, 2014. 5(15). P. 6453-65.

Yeh BW, Yu LE, Li CC, Yang JC, Li WM, Wu YC, Wei YC, Lee HT, Kung ML, Wu WJ. The protoapigenone analog WYC0209 targets CD133+ cells: A potential adjuvant agent against cancer stem cells in urothelial cancer therapy // *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2020. 402. P.115-129.

Yu D, Shin HS, Lee YS, Lee YC. miR-106b modulates cancer stem cell characteristics through TGF- β /Smad signaling in CD44-positive gastric cancer cells // *Lab Invest.*, 2014. 94(12). P. 1370-81.

Yu SL, Koo H, Lee SI, Kang J, Han YH, Yeom YI, Lee DC. A Synthetic CPP33-Conjugated HOXA9 Active Domain Peptide Inhibits Invasion Ability of Non-Small Lung Cancer Cells // *Biomolecules*, 2020. 10(11). P.1589.

Yu, H., Lin, L., Zhang, Z. [et al.]. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study // *Sig Transduct Target Ther.*, 2020. 5. P.209.

Zhang J, Tian XJ, Xing J. Signal Transduction Pathways of EMT Induced by TGF- β , SHH, and WNT and Their Crosstalks // *J Clin Med.*, 2016. 5(4). P. 41.

Zhou BP, Deng J, Xia W, Xu J, Li YM, Gunduz M, Hung MC. Dual regulation of Snail by GSK-3 β -mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition // *Nat Cell Biol.*, 2004. 6(10). P. 931-40.