

БИОЛОГИЯ



МРНТИ 27.25.19

Д.А. Ахметова, О.В. Булгакова

*Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан
(E-mail: dinara.arturovna@gmail.com, ya.summer13@yandex.kz)*

Роль ядерного фактора капша-В (NF-κB) в патогенезе рака легкого

Аннотация: Рак легкого во всем мире занимает лидирующие позиции по частоте распространения и уровню смертности среди злокачественных неоплазий. Развитие и прогрессирование злокачественной опухоли зависят от баланса между выживанием клеток и сигналами клеточной гибели. В качестве основного сигнала выживания клеток выступает ядерный фактор-капша В (NF-κB), играющий ключевую роль в канцерогенезе и устойчивости раковых клеток к химио- и радиотерапии. Недавние исследования продемонстрировали связь между активацией NF-κB сигнального пути и развитием рака легкого. В данном обзоре освещаются современные представления о функциональных особенностях сигнального пути NF-κB и его роли в патогенезе рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, NF-κB, сигналинг, мутации, риск развития рака легкого

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2019-128-3-8-23>

Введение. Рак легкого остается главной причиной смертности среди мужского и женского населения от рака во всем мире [1]. Выделяют 2 основных типа рака легкого: мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ) [2]. НМРЛ, включающий в себя плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный рак, является наиболее распространенным видом рака легкого [3]. Основной причиной развития рака легкого является курение [4]. Другой, не менее важной, причиной развития рака легкого является хроническое воздействие радона и продуктов его распада [5]. При взаимодействии табачного дыма с радоном онкогенный эффект последнего увеличивается в 2-10 раз [5]. Кроме того, многие исследования показали высокую корреляцию риска развития рака легкого с воспалительными заболеваниями легких, например с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [6]. Канцерогены и воспалительные цитокины участвуют в активации воспаления и выживания клеток. Главным сигналом воспаления и выживания этих клеток является ядерный фактор - капша В (NF-κB), который участвует в нескольких этапах канцерогенеза и в развитии резистентности раковых клеток к химио- и лучевой терапии [7]. В последнее время появляется все больше исследований указывающих на ассоциацию NF-κB сигнального пути и риска развития рака легкого [8]. Семейство транскрипционных факторов NF-κB представляет собой один из важнейших регуляторов клеточной пролиферации, дифференциации, воспаления и ангиогенеза. NF-κB был охарактеризован как "обоюдоострый меч" поскольку, с одной стороны, его роль важна для иммунного ответа против рака, а с другой стороны, при определенных условиях его активация может способствовать воспалению и развитию опухоли [9]. NF-κB активируется различными стимулами внеклеточного характера: цитокинами, факторами роста, канцерогенами, а также стимулами внутриклеточного характера: генотоксическим и эндоретикулярным стрессом [10]. В частности, проводились исследования, в которых на экспериментальных моделях повреждения легких была показана повышенная активация NF-κB, вызванная гипоксией [11]

и окислительным стрессом [12]. Поскольку имеются данные о вовлечении воспаления в канцерогенез [13], а NF-κB служит важнейшим медиатором воспалительных реакций [14], то мутации и полиморфизмы генов, кодирующих ключевые белки сигнального пути NF-κB, могут играть роль в индивидуальной предрасположенности к раку легкого [15]

2. Сигнальный путь NF-κB. Сигнальный путь NF-κB играет критическую роль в воспалительных и иммунных реакциях. Активируясь многими провоспалительными стимулами (цитокины, окислительный стресс, УФ-лучи), NF-κB вызывает каскад сигнальной трансдукции, возникающий в основном в результате фосфорилирования [16]. Эта передача сигналов включает канонический (классический) и неканонический (альтернативный) пути. Канонический путь, включающий NFκB1, опосредует широкий спектр воспалительных реакций, в то время как выживаемость и созревание В-клеток, лимфоидный органогенез, активация дендритных клеток и метаболизм кости регулируются неканоническим путем NFκB2 [17].

2.1 Семейство транскрипционных факторов NF-κB. NF-κB - это не отдельный белок, а набор из 5 структурно связанных транскрипционных факторов, включающих Rel (cRel), RelA (p65), RelB, NFκB1 (p50 и его предшественник p105), NFκB2 (p52 и его предшественник p100), способных связываться с промоторами, содержащими сайт κB, для регуляции экспрессии генов. Данные транскрипционные факторы имеют высококонсервативный N-концевой домен гомологии Rel (RHD), служащий основой для образования гомо- и гетеродимерных комплексов на промоторах генов, а также C-концевой домен трансаактивации (TAD) [18]. Необходимо отметить, что субъединицы p50 и p52 лишены транскрипционной активности и стимулируют транскрипцию путем димеризации с субъединицами NF-κB, содержащими TAD [19], а их гомодимеры (p105 и p100 соответственно) служат репрессорами транскрипции [18]. Наиболее распространенной формой NF-κB является гетеродимер p65/p50 (рис.1). В этом случае, p50 содержит сайт связывания ДНК, а p65 может регулировать транскрипционную активность и стимулировать связывание p50 с ДНК посредством координации гомологичных доменов [20]. Гетеродимер p65/p50 является главным транскрипционным фактором в экспрессии генов канонического пути активации, кроме того гетеродимер p65/p50 принимает активное участие в онкогенезе [17].

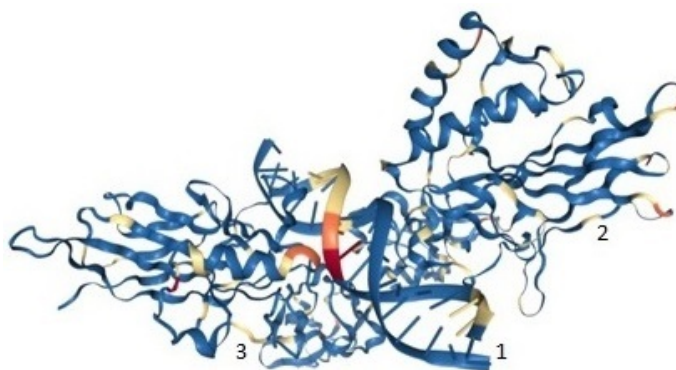


Рисунок 1 – Структура гетеродимера p65/p50. 1-ДНК; 2-гомодимер p50; 3-гомодимер p65 (рисунок взят с сайта PDB (protein data bank); ссылка: <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>) [21]

В большинстве клеток транскрипционные факторы NF-κB неактивны, т.к. связаны с помощью белка ингибитора каппа-В (IκB), известного также как цитоплазматический ингибитор NF-κB. IκB удерживает белки в цитоплазме, маскируя сигнал ядерной локализации (NLS) фактора NF-κB. На сегодняшний день известны 4 члена семейства белков IκB: IκBα, IκBβ, IκBγ, IκBε. Все четыре типа имеют сходные структуры, содержащие шесть анкириновых повторов [22]. Белки - предшественники p105 и p100 - функционируют аналогично белкам ингибиторам IκB. Благодаря анкириновым повторам на C-концах p105 и p100 могут также удерживать в неактивном состоянии другие субъединицы NF-κB в цитоплазме [23]. Таким образом, p100 и p105 могут контролировать активацию других членов семейства NF-κB, кроме RelA [24]. Для активации белков p100 и p105 необходим протеасомный

процессинг, приводящий к удалению ингибирующего анкиринового домена, в результате чего образуются субъединицы p52 и p50, которые вместе с трансаактивирующими субъединицами RelA, RelB и c-Rel могут действовать как активаторы транскрипции [24]. Кроме того, в сигнальном пути NF- κ B активно принимает участие комплекс киназы I карра-В (ИКК). Данный комплекс представлен каталитическими субъединицами - ИКК α , ИКК β и регуляторной субъединицей - ИКК γ (ядерный фактор модулятора карра-В (NEMO)) [25]. Активность субъединиц ИКК, зависит от того, в каком сигнальном пути они задействованы. Например, ИКК β активизируется только в каноническом пути, в то время как ИКК α активизируется и в каноническом, и в неканоническом пути [17].

2.2 Механизмы активации NF- κ B.

NF- κ B сигналинг включает в себя канонический, неканонический и атипичный пути (рис. 2) [17]. Эти различные, но взаимосвязанные пути, отвечают на определенные внешние стимулы.

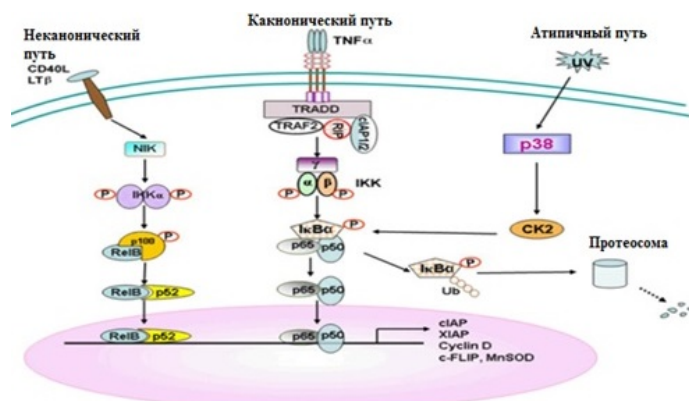


Рисунок 2 – Пути активации NF- κ B (адаптированный рисунок из статьи Wenshu Chen et al.,2011) [25]

Канонический путь - основной путь активации NF- κ B, активизируется такими стимулами, как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины - 1,10,6 (IL-1,6,10) и бактериальные эндотоксины (рис.3). Канонический путь включает димеры, состоящие из p50 и p65. На рис 2. продемонстрирован следующий путь активации: TNF- α индуцирует тримеризацию TNF- α рецептора 1 (TNFR1), активизируя множество адаптерных белков и киназ, что приводит к фосфорилированию и активации ИКК [23]. ИКК β фосфорилирует серин в 32 и 36 позициях в I κ B с последующим полиубиквитинированием и деградацией в протеасоме. Таким образом, NF- κ B высвобождается от I κ B, что приводит к транслокации NF- κ B в ядро клетки. В ядре субъединица p65 подвергается фосфорилированию и ацетилированию. Данные модификации влияют на эффективность связывания субъединицы с ДНК и/или взаимодействие с ко-активаторами транскрипции [26].

Канонический путь NF- κ B также может быть активирован вследствие повреждения ДНК ионизирующим излучением. Повреждение ДНК приводит к фосфорилированию ATM киназой субъединицы NEMO в ядерном комплексе PIDD (комплекс состоит из RIP1, p53-индуцированного домена смерти). После чего NEMO мигрирует из ядра в цитоплазму, связываясь и активируя ИКК β -киназу, включая тем самым канонический путь NF- κ B [27,28]

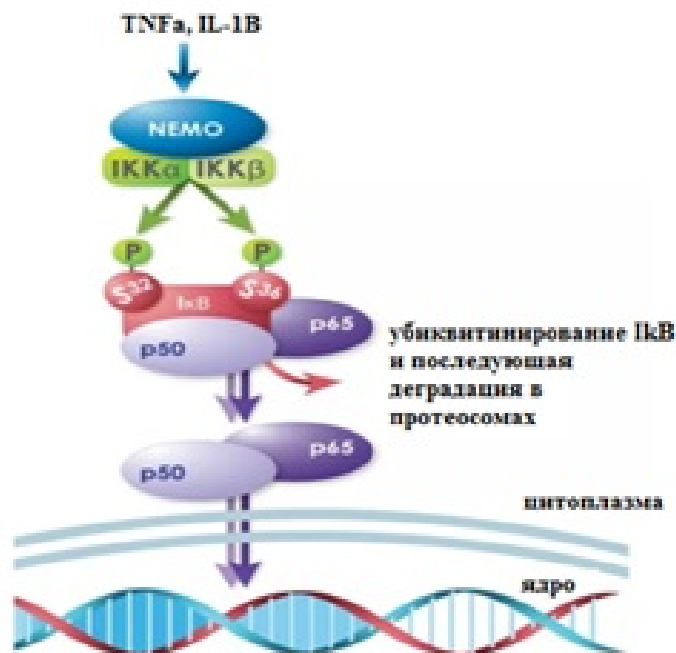


Рисунок 3 – Канонический путь активации NF-κB (адаптированный рисунок из статьи Thomas G. Brock, 2012) [39]

Неканонический путь NF-κB активизируется в ответ на факторы роста и цитокины, включая $LT\beta$ (лимфотоксин бета), CD40L (кластер дифференцировки 40) и BAF (фактор активации В-клеток) (рис.4) [30]. Сигналы, поступающие на TNFR1, также могут приводить к активации неканонического пути. В цитоплазме, под действием сигналов от TNFR1, начинает накапливаться NF-κB - иницирующая киназа (NIK), которая в свою очередь приводит к фосфорилированию p100 (NFκB 2) по двум консервативным участкам С-конца с помощью ИКК α-киназы. Далее следует убиквитинирование p100 (NFκB 2) и последующая протеосомная обработка, включающая удаление С-концевого домена с образованием субъединицы p52. Затем сформировавшийся димер p52/ RelB, транслоцируется в ядро, где действует как транскрипционный фактор (рис. 3) [24]. NFκB 2 (p100) является основным ингибитором комплекса p52/RelB, контролирующего гены, участвующие преимущественно в адаптивном иммунитете и развитии лимфоидных органов [31]. Атипичный путь активизируется такими стимулами как ультрафиолетовое облучение, перекись водорода и гипоксия / реоксигенация. В основе данного пути лежат различные механизмы активации NF-κB (рис. 1). Например, активация NF-κB сигналинга при действии ультрафиолетового облучения подразумевает участие не ИКК, а казеинкиназы 2 (СК1). При этом деградация IκB осуществляется не через протеосомы S26,а с использованием кальций-зависимой кальпаин протеолитической системы [32].

После индукции функциональных NF-κB гетеродимеров канонического (p65/p50) и неканонического (RelB/p52) путей в цитоплазме, гетеродимеры транслоцируются в ядро, для активации экспрессии генов про- и противовоспалительного ответов [17].

2.3 NF-κB как транскрипционный фактор. Семейство транскрипционных факторов NF-κB индуцирует экспрессию более 200 генов, вовлеченных в различные процессы, такие как адгезия клеток, выживание, воспаление, рост и дифференцировка клеток [23]. В ядре комплекс NF-κB связывается со специфичной последовательной, известной как κB-сайты (5'-GGGRNYYYCC-3', где R: пурин, Y: пиримидин и N: любой нуклеотид). κB-сайты содержатся в промоторах генов-мишеней и привлекают кроме субъединиц NF-κB и другие факторы транскрипции, включая комплекс c-Jun/c-Fos, белки ремоделирования хроматина, такие, как CREB-связывающий белок (СВР) и p300 [33]. Таким образом, на эффекты NF-κB

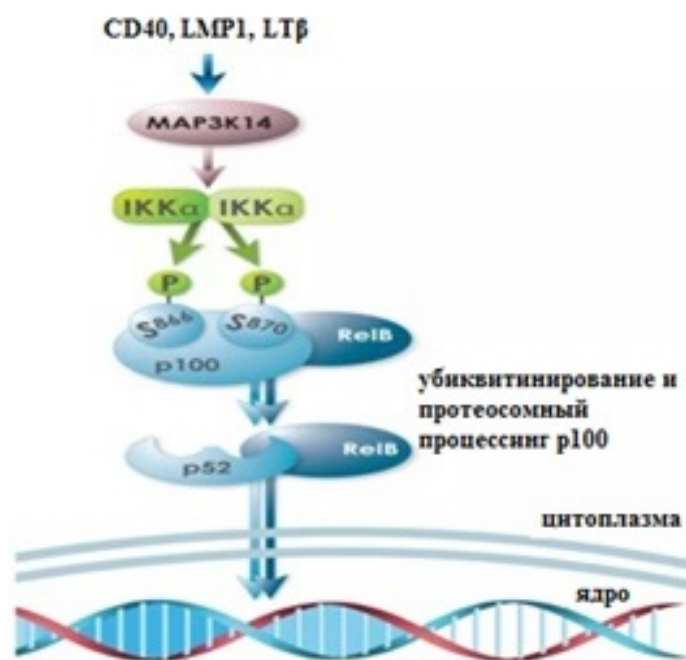


Рисунок 4 – Неканонический путь активации NF-κB (адаптированный рисунок из статьи Thomas G. Brock, 2012) [38]

сигнального пути могут оказывать влияние факторы транскрипции и ремоделинга хроматина, изменяя способность субъединиц NF-κB связываться с промоторами регулируемых генов [34]. NF-κB также может функционировать не только в качестве активатора, но и в качестве репрессора транскрипции. Например, NF-κB сигнальный путь, опосредованный повреждением ДНК скорее подавляет, нежели активизирует транскрипцию генов [35]. Таким образом, NF-κB транскрипционные факторы могут регулировать транскрипцию различных генов, как посредством их активации, так и репрессии.

3. NF-κB как диагностический и прогностический маркер канцерогенеза. Считается, что уровень экспрессии NF-κB связан с прогнозом различных онкологических заболеваний человека. Действительно, путь активации сигнального пути NF-κB играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухоли.

3.1 NF-κB и пролиферация. NF-κB сигнальный путь стимулирует рост и пролиферацию клеток [17]. Экспериментальные модели канцерогенеза, связанные с воспалением, показали, что цитокины воспалительных клеток прямо или косвенно стимулируют рост раковых клеток [36]. В эксперименте De Simone (2014) и его соавторов, было показано, что в злокачественных неоплазиях наблюдается прямая корреляция между повышением уровня цитокинов и активацией NF-κB сигналинга [37]. Раковые клетки продуцируют повышенный уровень цитокинов, стимулируя NF-κB для создания аутокринной сигнальной петли, способствующей опухолевой пролиферации [38]. Активации NF-κB-опосредованного клеточного роста и пролиферации способствуют цитокины IL-6, IL-17A TNF-α [37]. Кроме того, опухолевые клетки характеризуются увеличением экспрессии NF-κB. Так, в клетках аденокарциномы легкого, под воздействием TNF-α наблюдался повышенный уровень экспрессии субъединиц p65 и p50 NF-κB [39]. Еще одним механизмом усиления пролиферативной активности является транслокация и дальнейшее связывание p65 с промотором гена NEAT1 в клетках аденокарциномы легкого. Внешним стимулом для активации транслокации служит галектин-3 опосредованная активация TLR4 (Toll-подобный рецептор 4) (рис. 5) [40]. NEAT1 представляет собой длинную некодирующую РНК, входящую в состав, так называемых, параспеклов - ядерных телец, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в дифференцировку клеток, ответ на клеточный стресс и иммунный ответ на вирусные инфекции. NEAT1 отображает типичные характеристики онкогенов, поскольку

вовлечена в возникновение и прогрессирование опухоли, а повышенный уровень экспрессии данной некодирующей РНК при раке коррелирует с такими клиническими признаками, как метастазирование, частота рецидивов и выживаемость пациентов [41]. Проллиферативная способность усиливается также путем активации сигнального пути ИКК/NF-κB метастазином, известным также как S100A4, представляющим собой небольшой кальций-связывающий белок, принимающий участие в регуляции апоптоза, подвижности клеток и канцерогенеза [42]

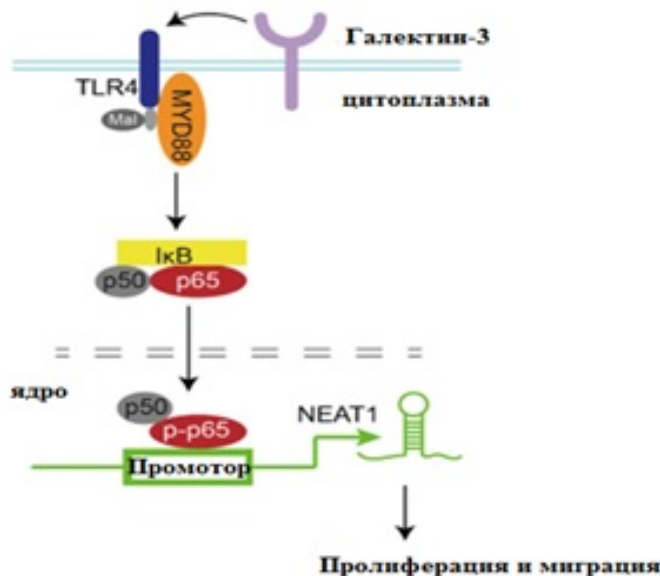


Рисунок 5 – Галектин-3 опосредованная активация TLR4/NF-κB (адаптированный рисунок из статьи W. Zhou et al., 2018) [54]

Однако также предполагается, что NF-κB сигнальный путь может участвовать в подавлении пролиферативной активности клетки путем ингибирования с-Jun N-терминальной киназы (JNK), и активации экспрессии ключевого белка ареста клеточного цикла - p21/WAF1 [43].

3.2 NF-κB и регуляция апоптоза. NF-κB играет критическую роль в блокировании апоптоза с помощью различных механизмов, основным из которых является индукция экспрессии антиапоптотических белков. Гены Bcl-XL, cIAP1, cIAP2, XIAP, A20, TRAF-2 и c-FLIP являются основными антиапоптотическими NF-κB-чувствительными генами, которые способствуют выживанию клеток путем блокирования апоптоза [44]. Например, TNF-α зависимая активация Rel A/p65 индуцирует экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-XL и TRAF1, в результате чего увеличивается выживаемость раковых клеток. Следующим механизмом, негативно регулирующим апоптоз посредством NF-κB, является подавление апоптоза посредством антагонизма p53. Возможно, это происходит в результате конкуренции за ко-активаторы транскрипции [45]. Кроме того, NF-κB подавляет экспрессию PTEN, активируя киназу Akt, тем самым способствуя выживанию и пролиферации клеток [46]. Таким образом, NF-κB блокирует апоптоз раковых клеток, что приводит к росту и последующей неоваскуляризации опухолей.

3.3 NF-κB и ангиогенез. Накопленные данные свидетельствуют о том, что NF-κB является ключевым регулятором ангиогенеза во время эмбрионального развития, а также в канцерогенезе. Необходимо отметить, что главными факторами активации ангиогенеза посредством NF-κB являются цитокины и факторы роста. Так, липополисахариды (ЛПС) напрямую стимулируют прорастание человеческих эндотелиальных клеток посредством активации TRAF6/NF-κB сигналинга [47]. Онкогенная активация NF-κB усиливает ангиогенез опухоли, увеличивая выработку ангиогенных цитокинов, таких как ангиоген. При аденокарциноме легкого уровень ИКК α увеличивается в эндотелии опухоли, а избыточная экспрессия ИКК α увеличивает васкуляризацию и рост опухоли на мышинной модели рака

легкого [48]. Блокирование NF-κB предотвращает ангиогенез и приводит к регрессии установленной сосудистой системы опухоли [49].

3.4 Активация NF-κB, приводящая к канцерогенезу в результате воспаления.

На сегодняшний день известно, что активация NF-κB в результате воспаления является связующим звеном в образовании раковых клеток. Одна из важнейших функций воспаления заключается в создании микроокружения, способствующего индукции онкогенных мутаций с последующей инициацией и прогрессией опухоли. Гетеродимер p50/p65 является главным членом семейства транскрипционных факторов NF-κB, участвующим в канцерогенезе. Определение уровней p50 и p65 используется при многих злокачественных опухолях, таких как рак печени, рак молочной железы, рак желудка и пищевода [50]. Во всех исследованиях уровень экспрессии p50 и p65 положительно коррелировал с ростом опухолей [51]. Однако в исследовании Ricca A. и других (2001) было показано, что сверхэкспрессия p65 снижает онкогенность посредством активации апоптоза в раковых клетках человека. Апоптоз, в данном случае был связан с продукцией активных форм кислорода (АФК) и расщеплением поли-АДФ-рибозо-полимеразы [52]. Субъединицы p100 и p105 имеющие NF-κB-независимые функции, также участвуют в онкогенезе [53]. p105, но не p50, может выступать в роли онкосупрессора [54]. В то же время было показано, что p100 обладает метастазирующей активностью в клетках рака легкого [55]. В канцерогенезе непосредственно принимают участие IκB киназы (IKKs). Было обнаружено, что экспрессия IKK α усиливается при раке молочной железы, обеспечивая выживание раковых клеток [56]. Экспрессия IKK α была также повышена у 65% аденокарцином протоков поджелудочной железы, что коррелировало с низкой выживаемостью пациентов [56]. В раковых клетках активированный NF-κB индуцирует широкий спектр генов, способствующих выживанию, пролиферации, ангиогенезу, метастазированию опухолевых клеток, а также онкогенному воспалению. Неопухоловые клетки, активированные в результате мутаций NF-κB, также могут способствовать злокачественной трансформации посредством создания онкогенного окружения [57].

3.5 Мутации в генах, кодирующих ключевые белки NF-κB сигнального пути, приводящие к онкогенной трансформации клеток.

Многими исследователями было показано, что мутации и одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах, связанных с NF-κB сигнальным путем, могут изменять индивидуальную чувствительность к риску развития злокачественных неоплазий [58,59,60]. Мутация главного супрессора ядерного фактора В - IκB-α, приводит к онкогенной трансформации клеток, посредством активации онкогенов, либо гиперэкспрессии некоторых субъединиц NF-κB. На сегодняшний день обнаружено более 69 различных небольших мутаций IκB-α, включающих миссенс, нонсенс мутации и мутации в местах сплайсинга [59]. Поскольку экспрессия IκB-α индуцируется субъединицей c-Rel [60], делеция С-терминального конца Δ 475 c-Rel приводит к уменьшению экспрессии IκB-α, в результате чего p65 и p50 опосредуют абберантную экспрессию генов - мишеней, что в итоге может приводить к онкогенной трансформации клетки [61]. У людей, имеющих хромосомные транслокации, затрагивающие ген NFκB2 приводят к В и Т-клеточным лимфомам. Derudder (2003) и его соавторы обнаружили, что клетки лимфомы характеризуются усеченными белками p100, в которых отсутствуют некоторые С-концевые анкириновые повторы. Известно, что С-конец имеет решающее значение для NIK-опосредованной переработки ингибиторного предшественника p100 в активную субъединицу p52. Анкириновые повторы С-конца p100 в результате механизма процессинга вырезаются и предшественник p100 переходит в активную форму p52. Нонсенс мутация в 21-м экзоне NFκB2 (в результате чего белок p100 урезается на последние 125 аминокислот) приводит к потере его ингибирующей функции. Это генетическое изменение приводит к увеличению генерации p52 и увеличению транскрипции генов - мишеней NF-κB, в том числе протоонкогенов [62]. Мутация в гене NFκB2 влияет также на риск развития множественной миеломы в результате активации неканонического пути NF-κB [62]. Kim (2000) и коллеги обнаружили транкированный вариант нефункционального белка p100. Интересным в их исследовании является тот факт, что присутствие всего лишь 2-х С-концевых анкириновых последовательностей в белке, состоящем только из 552 аминокислотных остатков, было достаточным для ингибирования NF-κB-опосредованной активации транскрипции [63].

Недавно была обнаружена мутация pArg609 в гене NFkB2, приводящая к раку щитовидной железы. Данная мутация была на 2 аминокислоты короче, чем мутация pArg611, которая в свою очередь не проявляла выраженного фенотипа [64]. При обзоре литературы было выявлено наличие противоречивых выводов о последствиях мутаций в гене RELA. Группа исследователей (Msaki A. и другие, 2011) показала, что мутация, затрагивающая Thr в 505 позиции белка RelA (p65) обеспечивает подавление опухоль-стимулирующих функций RelA(p65) [65]. Кроме того, полиморфизм, приводящий к замене Ser на Ala в позиции 256, приводит к тому, что RelA(p65) проявляет фенотип репрессора транскрипции, вследствие нарушения ядерной транслокации и дальнейшей активации генов [66]. Мутантный RelA(p65) Ser536 индуцирует апоптоз, посредством активации ряда генов, таких как Bim, Puma, Noxa, Bcl-2 и сурвивин [66]. При этом Batterworta J (2016) и его коллеги выявили ассоциацию однонуклеотидной замены T505A в гене RELA с раком печени. Более того, у мышей с подобной однонуклеотидной заменой была более высокая вероятность появления опухолей по сравнению с мышами дикого типа [67].

4. NF-kB и рак легкого. Свехэкспрессия NF-kB имеет решающее значение в прогрессировании немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). NF-kB сигнальный путь может быть активирован курением, основным фактором риска развития рака легкого. На клеточных линиях НМРЛ было показано, что компоненты табака стимулируют NF-kB-зависимую выживаемость опухолевых клеток [68]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль RelA(p65) в развитии рака легкого. Именно активацию RelA(p65) связывают с прогрессированием рака легкого и низкой выживаемостью пациентов [17]. Данная активация, как правило, происходит в результате снижения экспрессии NFkB1. Уровень экспрессии NFkB1 может быть снижен посредством онкогенных микро-РНК, либо вследствие мутаций в самом гене [46]. Это подтверждает гипотезу о том, что активация NF-kB сигнального пути может быть детерминирована как эпигенетическими [69], так и генетическими механизмами [17]. Повторная экспрессия NFkB1 в клетках рака легкого ингибирует их рост. Таким образом, NFkB1 подавляет как инициацию, так и прогрессирование рака [54]. Недавно было обнаружено, что p100 (известный также как SND1) может действовать как активатор метастазирования при раке легкого, вне зависимости от сигнального пути NF-kB [55]. В исследовании Xing (2018) и его коллег была показана обратная корреляция между экспрессией p100 и онкосупрессорной микроРНК miR-320a в тканях рака легкого [55]. Известно, что p100 в качестве компонента RISC комплекса участвует в деградации двухцепочечных молекул РНК [70]. Возможно, что именно данный механизм лежит в основе снижения уровня miR-320a в клетках рака легкого. Также было показано, что p100 участвует в метастазировании раковых клеток как потенциальный белок, взаимодействующий с метадгеринном [71]. Усиление экспрессии RELA является ранним и частым явлением в патогенезе рака легкого. Причем уровень экспрессии RELA в мелкоклеточном раке легкого (МКРЛ) значительно превышает таковой в НМРЛ. При аденокарциноме легкого уровень экспрессии был значительно выше на поздних стадиях развития рака. Было обнаружено, что наиболее высокий уровень экспрессии RELA наблюдался в опухолях с мутацией K-RAS или EGFR по сравнению с опухолями дикого типа [72]. При этом необходимо отметить, что активация NF-kB может зачастую возникает в результате мутаций в генах, кодирующих основные субъединицы NF-kB сигнального пути [54,55].

4.1 Мутации в NF-kB приводящие к раку легкого. Подавление функций ингибитора p105 связано с высоким риском развития рака легкого у людей и плохим прогнозом выживаемости [54]. У мышей, нокаутированных по гену NFkB1, после воздействия уретаном развилось значительно больше опухолей легкого, чем у мышей дикого типа [54]. Таким образом, можно предположить, что мутации, приводящие к потере функции белка p105, могут приводить к опухолевой трансформации вследствие активации онкогенного белка RelA(p65). Однако не только мутации влияют на онкогенную трансформацию и выживаемость раковых клеток, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также влияют на риск развития рака легкого. Shiels и коллеги (2012) проанализировав 1429 однонуклеотидных полиморфизмов в 44 различных генах иммунного ответа в опухолях легкого, обнаружили только одну

достоверную ассоциацию с риском развития рака легкого - SNP rs4648127 в гене NFκB1. В ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) было показано, что генотипы СТ/ТТ NFκB1 были связаны с уменьшением риска развития рака легкого [73]. В 2014 году был обнаружен полиморфизм -94ins/del АТТG промоторной области NFκB1, который также играет существенную роль в патогенезе рака легкого [74]. Данный полиморфизм обуславливает снижение активности промотора, что приводит к уменьшению продукции белка p105, при этом усиливая воспалительный ответ и способность к онкогенной трансформации [74]. Однако в литературе имеются противоречивые данные о полиморфизме -94ins/del АТТG. Wen Fu (2017) и его соавторы провели мета-анализ, в котором выявили значительную связь со снижением риска развития рака легкого при полиморфизме -94ins/del АТТG в гене NFκB1 [75]. При этом было показано, что аллельное распределение этого полиморфизма варьирует географически и этнически, что приводит к несоответствиям риска развития рака легкого среди различных групп населения [75]. Ингибитор ядерного фактора каппа-В (IκB α) играет решающую роль в воспалительных процессах в легких и соответственно рака легкого. Вариант 5758AA в гене, кодирующем IκB α, характеризуется повышенным риском рака легкого [76]. Кроме того, варианты генотипы полиморфизмов NFκB1A (IκB α) -826C>T и -881A>G также могут увеличить риск развития рака легкого [77]. Клиническую значимость в развитии НМРЛ также имеют однонуклеотидные полиморфизмы в гене NFκB2. Данные исследования Dimitrakopoulos и соавторов (2018) показывают, что генотипы ТТ (rs 7897947 T>G) и АА (rs 12769316 G>A) тесно связаны с повышенным риском развития НМРЛ. Кроме того, носители гомозиготного варианта ТТ (rs 7897947 T>G) имели худшие показатели 2- и 3-летней выживаемости, по сравнению с носителями аллеля G [1]. Интересно, что среди пациентов, у которых развились метастазы, носители генотипа АА (rs 12769316 G>A) имели лучшую 5-летнюю выживаемость [1]. Таким образом, мутации в генах, кодирующих ключевые белки NF-κB сигнального пути играют существенную роль в патогенезе рака легкого.

5. Заключение. В данном обзоре мы постарались осветить современные представления о функциональных особенностях сигнального пути NF-κB и его роли в патогенезе рака легкого. Лучшее понимание данного сигнального пути позволит разработать новые подходы в ранней диагностике и терапии самого распространенного и характеризующегося высокой смертностью онкологического заболевания - рака легкого.

Список литературы

- 1 Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, Marousi S, Koukourikou I, Kalofonou M, Panagopoulos N, Scopa C, Dougenis D, Papadaki H, Papavassiliou AG, Kalofonos HP. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients// *Lung cancer*.-2015.-Vol. 89(3).- P.311-319. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.006.
- 2 Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications// *Cancer Control*.-2014.-Vol. 21(1).- P.9-14. doi: 10.1177/107327481402100102
- 3 Jemal A., Siegel R., Ward E. Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006// *CA Cancer Journal for Clinicians*.-2006. - Vol.56(2).- P. 106-30.
- 4 Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence// *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*.-2004.-Vol. 2.- P. 3-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
- 5 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan. *Genes Environ*. 2015;37:18. Published 2015 Oct 1. doi:10.1186/s41021-015-0019-3
- 6 Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, Chaturvedi AK, Wacholder S, Landi MT, Lubin JH, Caporaso NE. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study// *PLoS One*.-2009-Vol. 4(10)-P. e7380.doi: 10.1371/journal.pone.0007380.
- 7 Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Parkand PC. Identification of the IGF1/PI3K/NF-κB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer// *BMC Cancer*.-2013-Vol.-13- P.549.
- 8 Chen W, Li Z, Bai L, and Lin Y. NF-κB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target// *Frontiers in Bioscience*, -2011-Vol.-1(16)-P.1172-85.
- 9 Pikarsky E and Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-enged sword in cancer// *European journal of cancer*.-2006-Vol.- 42(6)- P.779-84. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.011
- 10 Yang G, Abate A, George AG, Weng YH, Denney PA. Maturation differences in lung NF-kappaB activation and their role in tolerance to hyperoxia// *J Clin Invest*.-2004-Vol.- 114(5)- P.669-78. doi: 10.1172/JCI19300

- 11 Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bauter MR, Kilty I, Rahman I. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells *FASEB J.*-2004-Vol.-18(15)- P.1897-9.doi: 10.1096/fj.04-1506fje
- 12 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-B The link between inflammation cancer *Immunol Rev.*-2012-Vol.-246(1)- P.379-400.doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x.
- 13 Eiri N, Vizoso FJ. Inflammation cancer// *World J Gastrointest Surg.*-2012-Vol.- (3)-P.62-72.doi: 10.4240/wjgs.v4.i3.62.
- 14 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases// *J Clin Invest.*-2001-Vol.-107(1)-P.7-11.doi: 10.1172/JCI11830
- 15 Gu L, Wang Z, Zuo J, Li H, Zha L. Prognostic significance of NF-iB expression in non-small cell lung cancer: A meta-analysis// *PLoS One.*-2018-Vol.- 13(5)- P.e0198223. doi: 10.1371/journal.pone.0198223.
- 16 Li N, Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF-kappaB through two distinct mechanisms// *Proc Natl Acad Sci U S A.*-1998-Vol.- 95(22)- P.13012-7. doi: 10.1073/pnas.95.22.13012
- 17 Chen W, Li Z, Bai L and Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy// *Front Biosci.*-2011-Vol.- 16- P.1172-85.
- 18 Grosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle// *Cell.*-2002-Vol.-109- P.S81-96
- 19 Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions// *Genes Dev.*-2012-Vol.- 26(3)-P. 203-34. doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 20 Li YZ, Zhao P. Expressions and clinicopathologic significance of Id2 and NF-kB/p65 in gastric cancer// *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*-2018-Vol.- 98(11)- P.846-850. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.011.
- 21 <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>
- 22 Hinz M, Arslan SC, Scheidereit C. It takes two to tango: IkappaBs, the multifunctional partners of NF-kappaB// *Immunol Rev.*-2012-Vol.- 246(1)- P.59-76. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01102.x.
- 23 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB// *Genes Dev.*-2004-Vol.- 18(18)- P.2195-224 doi: 10.1101/gad.1228704
- 24 Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF-iB signaling pathways// *Nat. Immunol.*-2011-Vol.- 12(8)- P.695-708.doi: 10.1038/ni.2065
- 25 Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die// *Cell Death Differ.*-2007-Vol.- 14(3)- P.400-10. doi: 10.1038/sj.cdd.4402085
- 26 Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response//*Oncogene.*-2006-Vol.- 25(51)- P.6758-80. doi: 10.1038/sj.onc.1209943
- 27 Devin A, Cook A, Lin Y, Rodriguez Y, Kelliher M, Liu Z. The distinct roles of TRAF2 and RIP in IKK activation by TNF-R1: TRAF2 recruits IKK to TNF-R1 while RIP mediates IKK activation // *Immunity.*-2000-Vol.- 12(4)- P.419-29.
- 28 Yang J, Lin Y, Guo Z, Cheng J, Huang J, Deng L, Liao W, Chen Z, Liu Z, Su B. The essential role of MEKK3 in TNF-induced NF-kappaB activation// *Nat Immunol.*-2001-Vol.-2(7)- P.620-4. doi: 10.1038/89769
- 29 Thomas G. Brock. NF-iB// Cayman chemical.-2012 Available at: <https://www.caymanchem.com/news/nfkbistart=4>
- 30 Busino L, Millman SE, Pagano M. SCF-mediates degradation of p100 (NF-kB2): mechanisms and relevance in multiple myeloma// *Sci Signal.*-2012-Vol.- 5(253)- P.pt14. doi: 10.1126/scisignal.2003408.
- 31 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity// *Trends Immunol.*-2004-Vol.- 25(6)- P.280-8. doi: 10.1016/j.it.2004.03.008
- 32 Kato T, Jr, Delhase M, Hoffmann A, Karin M. CK2 Is a C-Terminal IkappaB Kinase Responsible for NF-kappaB Activation during the UV Response// *Mol Cell.*-2003-Vol.-12(4)-P.829-39
- 33 Bruno P.B. Pires, Rafael C.M.C. Silve, Gerson M. Ferreira and E. Abdelhay. NF-kappaB: Two sider of the same coin// *Genes (Basel)*-2018-Vol.- 9(1)- P.E24. doi: 10.3390/genes9010024.
- 34 Hoesel B, Schmid J. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer// *Mol cancer*-2013-Vol.- 12 - P.86.doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
- 35 Campbell KJ, Rocha S, Perkins ND. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA(p65) NF-kappa B// *Mol Cell.*-2004-Vol.- 13(6)-P.853-65.
- 36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associative cancer// *Cancer cell.*-2009-Vol.-15(2)- P.103-13. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
- 37 Simone V De, Franze E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-i synergistically activate STAT3 and NF-kB to promote colorectal cancer cell growth// *Oncogene.*-2015-Vol.- 34(27)- P.3493-503.doi: 10.1038/onc.2014.286.
- 38 Zhang X, Yue P, Page BD, Li T, Zhao W, Namanja AT, Paladino D, Zhao J, Chen Y, Gunning PT, Turkson J. Orally bioavailable Small molecule inhibitor of transcription factor STAT3 regress human breast and lung cancer xenografts// *Proc Natl Acad Sci USA.*-2012-Vol.- 109(24)- P.9623-8. doi: 10.1073/pnas.1121606109.

- 39 Haley K J, Zhang F, Enanual L and Sunday M. Tumor necrosis factor includes neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer cell lines// *American Journal of Physiology.*-1998-Vol.275
- 40 Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. Galectin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression // *BMC Cancer.*-2018-Vol.- 18(1)- P.580.doi: 10.1186/s12885-018-4461-z
- 41 Dong P, Xiong Y, Yue J, Hanley SJB, Kobayashi N, Todo Y, Watari H. Long non-coding rna neat1: a novel target for diagnosis and therapy in human tumors// *Front Genet.*-2018-Vol.-9- P.471. doi: 10.3389/fgene.2018.00471.
- 42 Zhu Y, Zhou Y, Zhou X, Guo Y, Huang D, Zhang J, Wang C, Cai L. S100A4 suppresses cancer stem cell proliferation via interaction with the IKK/NF- κ B signaling pathway // *BMC Cancer.*-2018-Vol.- 18(1)- P.763. doi: 10.1186/s12885-018-4563-7.
- 43 Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy// *Expert Opin Ther Targets.*-2010-Vol.-14(1) - P.45-55. doi: 10.1517/14728220903431069.
- 44 Karin M, Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death// *Nat Immunol.*-2002-Vol.-3(3)- P.221-7.doi: 10.1038/ni0302-221
- 45 Kaltschmidt B, Kaltschmidt C, Hofmann TG, Hehner SP, Droge W, Schmitz ML. The pro- or anti-apoptotic function of NF- κ B is determined by the nature of the apoptotic stimulus // *Eur J Biochem.*-2000-Vol.-267(12)- P.3828-35.
- 46 Akgun S, Kucuksayan H, Ozes ON, Can O, Alikanoglu AS, Yildiz M, Akca H. NF- κ B upregulation of miR-548as-3p increases invasion of NSCLC by targeting PTEN// *Anticancer Agents Med Chem.*-2019 doi: 10.2174/1871520619666190206165215.
- 47 Pollet I, Opina CJ, Zimmerman C, Leong KG, Wong F, Karsan A. Bacterial lipopolysaccharide directly induces angiogenesis through TRAF6-mediated activation of NF- κ B and c-Jun N-terminal kinase // *Blood.*-2003-Vol.- 102(5)- P.1740-2.doi: 10.1182/blood-2003-01-0288.
- 48 DeBusk LM, Massion PP, Lin PC. IkappaB kinase-alpha regulates endothelial cell motility and tumor angiogenesis// *Cancer Res.*-2008-Vol.- 68(24)- P.10223-8.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1833.
- 49 Schaafhausen MK, Yang WJ, Centanin L, Wittbrodt J, Bosserhoff A, Fischer A, Schartl M, Meierjohann S. Tumor angiogenesis is caused by single melanoma cells in a manner dependent on reactive oxygen species and NF- κ B// *J Cell Sci.*-2013-Vol.- 126(17)- P.3862-72. doi: 10.1242/jcs.125021.
- 50 Brown M, Cohen J, Arun P. NF- κ B in carcinoma therapy and prevention// *Expert Ther Target.*-2008-Vol.- 12(9)-P.1109-22.doi: 10.1517/14728222.12.9.1109 .
- 51 Le F, Zhang J, Liu W, Huang X, Luo W. The levels of NF- κ B p50 and NF- κ B p65 play a role in thyroid carcinoma malignancy in vivo// *Journal of International Medical Research.*-2018 doi:10.1177/0300060518785846
- 52 Ricca A, Biroccio A, Trisciuoglio D, Cippitelli M, Zupi G, Del Bufalo D. relA over-expression reduces tumorigenicity and activates apoptosis in human cancer cells// *Br J Cancer.*-2001-Vol.- 85(12)- P.1914-21.doi: 10.1054/bjoc.2001.2174
- 53 Chariot A. The NF- κ B-independent functions of IKK subunits in immunity and cancer// *Trends Cell Biol.*-2009-Vol.- 19(8)- P. 404-13.doi: 10.1016/j.tcb.2009.05.006.
- 54 Sun F, Qu Z, Xiao Y, Zhou J, Burns TF, Stabile LP, Siegfried JM and Xiao G. NF- κ B1 p105 suppresses lung tumorigenesis through the Tpl2 kinase but independently of its NF- κ B function // *Oncogene.*-2016-Vol.- 35(18)- P.2299-310. doi: 10.1038/onc.2015.299.
- 55 Xing A, Pan L, Gao J. p100 functions as a metastasis activator and is targeted by tumor suppressing microRNA-320a in lung cancer// *Thorac Cancer.*-2018-Vol.-9(1)- P.152-158. doi: 10.1111/1759-7714.12564.
- 56 Williams V, Grosset AA, Zamorano Cuervo N, St-Pierre Y, Sylvestre MP, Gaboury L, Grandvaux N. Detection of IKK γ by immunohistochemistry in primary breast cancer: association with EGFR expression and absence of lymph node metastasis// *BMC Cancer.*-2017-Vol.-17(1)- P.356.doi: 10.1186/s12885-017-3321-6.
- 57 Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression// *Nat Rev Immunol.*-2005-Vol.-5(10)- P.749-59.doi: 10.1038/nri1703
- 58 Chen W, Wang X, Bai L, Liang X, Zhuang J, Lin Y. Blockage of NF- κ B by IKK β - or RelA-siRNA rather than the NF- κ B super-suppressor IkappaB α mutant potentiates adriamycin-induced cytotoxicity in lung cancer cells// *J Cell Biochem.*-2008-Vol.- 105(2)- P.554-61. doi: 10.1002/jcb.21856.
- 59 Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, D'Urso M, Rabia SH, Bodemer C, Bonnefont JP, Munnich A, Miano MG, Smahi A, Ursini MV. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations// *Hum Mutat.*-2008-Vol.- 29(5)- P.595-604.doi: 10.1002/humu.20739.
- 60 Sun SC, Ganchi PA, Ballard DW, Greene WC. NF- κ B controls expression of inhibitor I κ B α : evidence for an inducible autoregulatory pathway // *Science.*-1993-Vol.-259(5103)- P.1912-5
- 61 Kazuyuki I, Byung RL, Atsuki F, Makio I. IkB α -specific transcript regulation by the C-terminal end of c-Rel// *FEBS letters.*-2004-Vol.- 579(1)- P.141-4. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.060
- 62 Derudder E, Laferti A, Ferreira V, Mishal Z, Baud V, Tarantino N, Kirner M. Identification and characterization of p100HB, a new mutant form of p100/NF- κ B2// *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-2003-Vol.- 308(4)- P.744-9.
- 63 Kim KE, Gu C, Thakur S, Vieira E, Lin JC, Rabson A. B. Transcriptional regulatory effects of

- lymphoma-associated NFKB2/lyt10 protooncogenes// *Oncogene*.-2000-Vol. - 19(10)- P.1334-45. doi: 10.1038/sj.onc.1203432
- 64 Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (2018).
Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=6400175>.
- 65 Campbell KJ, Witty JM, Rocha S, Perkins ND. Cisplatin mimics ARF tumor suppressor regulation of RelA (p65) nuclear factor- κ B transactivation// *Cancer Res.* -2006-Vol.- 66(2)-P.929-35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2234
- 66 Bu Y, Li X, He Y, Huang C, Shen Y, Cao Y, Huang D, Cai C, Wang Y, Wang Z, Liao DF, Cao D. A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence: An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation// *Int J Cancer*.-2016-Vol.- 138(5)- P.1186-98.doi: 10.1002/ijc.29852.
- 67 Butterworth JA, Moles A, Sanchez A, Hunter JE, Leslie J, Sellier H, Tiniakos D, Cockell SJ, Mann DA, Oakley F, Perkins ND. A RelA(p65) Thr505 phospho-site mutation reveals an important mechanism regulating NF- κ B-dependent liver regeneration and cancer// *Oncogene*.-2016 -Vol.- 35(35)- P.4623-32. doi: 10.1038/onc.2015.526.
- 68 Feng Y, Yang C, Hu D, Wang X, Liu X. miR-675 promotes disease progression of non-small cell lung cancer via activating NF- κ B signaling pathway// *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. -2017-Vol.- 63(5)- P.7-10.doi: 10.14715/cmb/2017.63.5.2.
- 69 Dong J, Jimi E, Zhong H, Hayden MS, Ghosh S. Repression of gene expression by unphosphorylated NF- κ B p65 through epigenetic mechanisms// *Genes Dev.*-2008-Vol.-22(9)- P.1159-73. doi: 10.1101/gad.1657408.
- 70 Scadden AD, The RISC subunit Tudor-SN binds to hyper-edited double-stranded RNA and promotes its cleavage// *Nat Struct Mol Biol*.-2005-Vol.- 12(6)- P.489-96. doi: 10.1038/nsmb936
- 71 Blanco MA, Alekovič M, Hua Y, Li T, Wei Y, Xu Z, Cristea IM, and Kang Y. Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (snd1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions// *J Biol Chem*.-2011-Vol.- 286(22)- P.19982-92. doi: 10.1074/jbc.M111.240077.
- 72 Stathopoulos GT, Sherrill TP, Han W, Sadikot RT, Polosukhin VV, Fingleton B, Yull FE, Blackwell TS. Use of bioluminescent imaging to investigate the role of nuclear factor- κ B in experimental non-small cell lung cancer metastasis// *Clin Exp Metastasis*.-2008-Vol.-25(1)- P.43-51.
- 73 Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N, Chanock SJ, Chaturvedi CK and Chaturvedi AK. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk// *Cancer*.-2012-Vol.- 118(22)- P.5630-6.doi: 10.1002/cncr.27605.
- 74 Oltulu YM, Coskumpinar E, Ozkan G, Aynaci E, Yildiz P, Isbir T, and Yaylim I. Investigation of NF- κ B1 and NF- κ B2 gene polymorphism in non-small cell lung cancer. *BioMed*.-2014- P.530381. doi: 10.1155/2014/530381.
- 75 Fu W, Zhuo ZJ, Chen YC, Zhu J, Zhao Z, Jia W, Hu JH, Fu K, Zhu SB, He J, Liu GC. NFKB1 -94insertion/deletion ATG polymorphism and cancer risk: Evidence from 50 case-control studies // *Oncotarget*.-2017-Vol.- 8(6)- P.9806-9822.doi: 10.18632/oncotarget.14190.
- 76 Huang D, Yang L, Liu Y, Zhou Y, Guo Y, Pan M, Wang Y, Tan Y, Zhong H, Hu M, Lu W, Ji W, Wang J, Ran P, Zhong N, Zhou Y, Lu J. Functional polymorphisms in NF κ B1/I κ Ba predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese// *Hum Genet*.-2013-Vol.-132(4)- P.451-60.doi: 10.1007/s00439-013-1264-9.
- 77 Zhang JW, Chen QS, Zhai JX, Lv PJ, Sun XY. Polymorphisms in NF- κ B pathway genes their association with risk of lung cancer in the Chinese population // *Pak J Med Sci*.-2015-Vol.-31(6)-P.1411-1416.doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.316.7935>

Д.А.Ахметова, О.В.Булгакова

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан
Өкпе обыры патогенезіндегі В (NF-κB) ядролық факторының рөлі

Аңдатпа: Дүние жүзін өкпе обыры -қатерлі ісік ауруларының ішінде өлім-жітім көрсеткіші бойынша көшбасшы болып табылады. Қатерлі ісіктің дамуы жасушаның тіршілік етуі мен жасуша өлімінің сигналдары арасындағы тепе-теңдікке байланысты. Жасуша тіршілігінің негізгі сигналы - канцерогенезде және рак клеткаларының химиялық, сәулелі терапияға кедергісінде маңызды рөл атқаратын ядролық фактор Карра В (NF-κB) болып табылады. Жақында жүргізілген зерттеулер NF-κB сигнал жолы мен өкпе обырының дамуы арасындағы байланыстарды көрсетті. Бұл шолуда NF-κB сигнал жолының функционалды ерекшеліктері мен оның өкпе обыры патогенезіндегі рөлі туралы соңғы ақпараттар жиналған.

Түйін сөздер: Өкпе обыры, NF-κB, сигналинг, мутациялар, өкпе обыры тәуекелі

D.A.Akhmetova, O.V.Bulgakova

¹ L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan

The role of nuclear factor kappa B (NF-κB) in the pathogenesis of lung cancer

Abstract: Lung cancer is a leader in the mortality rate of malignant neoplasias around the world. The development and progression of a malignant tumor depends on the balance between cell survival and cell death signals. The main signal for cell survival is the nuclear factor kappa B (NF-κB), which plays a key role in carcinogenesis and resistance of cancer cells to chemo- and radiotherapy. Recent studies have demonstrated a link between the activation of the NF-κB signaling pathway and the development of lung cancer. This review highlights the current understanding of the functional features of the NF-κB signaling pathway and its role in the pathogenesis of lung cancer.

Keywords: lung cancer, NF-κB, signaling, mutation, lung cancer risk

References

- 1 Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, Marousi S, Koukourikou I, Kalofonou M, Panagopoulos N, Scopa C, Dougenis D, Papadaki H, Papavassiliou AG, Kalofonos HP. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients, *Lung cancer*, 89(3),311-319 (2015) doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.006.
- 2 Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications, *Cancer Control*, 21(1),9-14 (2014)doi: 10.1177/107327481402100102
- 3 Jemal A., Siegel R., Ward E. Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, *CACancer Journal for Clinicians*, 56(2), 106-30 (2006)
- 4 Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence, *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 56(2),3-9 (2004)doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
- 5 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan. *Genes Environ*, 37,18 (2015) doi:10.1186/s41021-015-0019-3
- 6 Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, Chaturvedi AK, Wacholder S, Landi MT, Lubin JH, Caporaso NE. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study, *PLoS One*, 4(10),7380 (2009)doi: 10.1371/journal.pone.0007380.
- 7 Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Parkand PC. Identification of the IGF1/PI3K/NF-κB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer, *BMC Cancer*, 13,549 (2013)
- 8 Chen W, Li Z, Bai L, and Lin Y. NF-κB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target, *Frontiers in Bioscience*, 1(16), 1172-85 (2011)
- 9 Pikarsky E and Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-edged sword in cancer? *European journal of cancer*, 42(6), 779-84 (2006) doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.011
- 10 Yang G, Abate A, George AG, Weng YH, Dennery PA. Maturation differences in lung NF-kappaB activation and their role in tolerance to hyperoxia, *J Clin Invest*, 114(5), 669-78 (2004) doi: 10.1172/JCI19300
- 11 Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bauter MR, Kilty I, Rahman I. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells, *FASEB J*, 18(15), 1897-9 (2004) doi: 10.1096/fj.04-1506fje
- 12 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB The link between inflammation cancer, *Immunol Rev*, 246(1), 379-400 (2012)doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x.
- 13 Eiri N, Vizoso FJ. Inflammation cancer, *World J Gastrointest Surg*, 4(3), 62-72(2012) doi: 10.4240/wjgs.v4.i3.62.
- 14 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases, *J Clin Invest*, 107(1), 7-11(2001)doi: 10.1172/JCI11830
- 15 Gu L, Wang Z, Zuo J, Li H, Zha L. Prognostic significance of NF-κB expression in non-small cell lung cancer: A meta-analysis *PLoS One*, 13(5), 0198223(2018) doi: 10.1371/journal.pone.0198223.
- 16 Li N, Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF-kappaB through two distinct mechanisms, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 95(22), 13012-7 (1998)doi: 10.1073/pnas.95.22.13012

- 17 Chen W, Li Z, Bai L and Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy, *Front Biosci.*,16, 1172-85 (2011)
- 18 Grosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle, *Cell*, 109, 81-96 (2002)
- 19 Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions, *Genes Dev.*, 26(3), 203-34 (2012) doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 20 Li YZ, Zhao P. Expressions and clinicopathologic significance of Id2 and NF-kB/p65 in gastric cancer, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 98(11),846-850 (2018)oi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.011
- 21 <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>
- 22 Hinz M, Arslan SC, Scheidereit C. It takes two to tango: IkappaBs, the multifunctional partners of NF-kappaB, *Immunol Rev.*, 246(1),59-76(2012) doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01102.x.
- 23 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB, *Genes Dev.*, 18(18),2195-224(2004) doi: 10.1101/gad.1228704
- 24 Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF-?B signaling pathways,*Nat. Immunol.*, 12(8),695-708 (2011)doi: 10.1038/ni.2065
- 25 Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die, *Cell Death Differ.*, 14(3),400-10 (2007)doi: 10.1038/sj.cdd.4402085
- 26 Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response *Oncogene.*, 25(51),6758-80 (2006)doi: 10.1038/sj.onc.1209943
- 27 Devin A, Cook A, Lin Y, Rodriguez Y, Kelliher M, Liu Z. The distinct roles of TRAF2 and RIP in IKK activation by TNF-R1: TRAF2 recruits IKK to TNF-R1 while RIP mediates IKK activation, *Immunity*, 12(4), 419-29 (2000)
- 28 Yang J, Lin Y, Guo Z, Cheng J, Huang J, Deng L, Liao W, Chen Z, Liu Z, Su B. The essential role of MEKK3 in TNF-induced NF-kappaB activation, *Nat Immunol.*, 2(7),620-4 (2001). doi: 10.1038/89769
- 29 Thomas G. Brock. NF-iB, Cayman chemical.-2012 Available at: <https://www.caymanchem.com/news/nfkbistart=4>
- 30 Busino L, Millman SE, Pagano M. SCF-mediates degradation of p100 (NF-kB2): mechanisms and relevance in multiple myeloma, *Sci Signal.*, 5(253), 14 (2012) doi: 10.1126/scisignal.2003408.
- 31 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity, *Trends Immunol.*, 25(6), 280-8 (2004) doi: 10.1016/j.it.2004.03.008
- 32 Kato T, Jr, Delhase M, Hoffmann A, Karin M. CK2 Is a C-Terminal IkappaB Kinase Responsible for NF-kappaB Activation during the UV Response, *Mol Cell.*, 12(4),829-39 (2003)
- 33 Bruno P.B. Pires, Rafael C.M.C. Silve, Gerson M. Ferreira and E. Abdelhay. NF-kappaB: Two sider of the same coin, *Genes (Basel)*, 9(1),24 (2018) doi: 10.3390/genes9010024.
- 34 Hoesel B, Schmid J. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer, *Mol cancer*, 12,86 (2013)doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
- 35 Campbell KJ, Rocha S, Perkins ND. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA(p65) NF-kappa B, *Mol Cell.*, 13(6),53-65 (2004)
- 36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer, *Cancer cell.*, 15(2),103-13 (2009)doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
- 37 Simone V De, Franze E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-i synergistically activate STAT3 and NF-kB to promote colorectal cancer cell growth, *Oncogene.*, 34(27),3493-503 (2015)doi: 10.1038/onc.2014.286.
- 38 Zhang X, Yue P, Page BD, Li T, Zhao W, Namanja AT, Paladino D, Zhao J, Chen Y, Gunning PT, Turkson J. Orally bioavailable Small molecule inhibitor of transcription factor STAT3 regressess human breast and lung cancer xenografts, *Proc Natl Acad Sci USA.*,109(24), 9623-8 (2012) doi: 10.1073/pnas.1121606109.
- 39 Haley K J, Zhang F, Enanual L and Sunday M. Tumor necrosis factor includes neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer cell lines, *American Journal of Physiology*, 275 (1998)
- 40 Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. Galectin-3 activates TLR4/NF-iB signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression, *BMC Cancer.*, 18(1),580 (2018) doi: 10.1186/s12885-018-4461-z
- 41 Dong P, Xiong Y, Yue J, Hanley SJB, Kobayashi N, Todo Y, Watari H. Long non-coding rna neat1: a novel target for diagnosis and therapy in human tumors, *Front Genet.*, 9,471 (2018)doi: 10.3389/fgene.2018.00471.
- 42 Zhu Y, Zhou Y, Zhou X, Guo Y, Huang D, Zhang J, Wang C, Cai L. S100A4 suppresses cancer stem cell proliferation via interaction with the IKK/NF-iB signaling pathway, *BMC Cancer.*, 18(1),763 (2018) doi: 10.1186/s12885-018-4563-7.
- 43 Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy, *Expert Opin Ther Targets.*, 14(1),45-55 (2010) doi: 10.1517/14728220903431069.
- 44 Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death, *Nat Immunol.*, 3(3),221-7 (2002)doi: 10.1038/ni0302-221
- 45 Kaltschmidt B, Kaltschmidt C, Hofmann TG, Hehner SP, Droge W, Schmitz ML. The pro- or anti-apoptotic function of NF-kappaB is determined by the nature of the apoptotic stimulus, *Eur J Biochem*, 267(12),3828-35 (2000)
- 46 Akgun S, Kucuksayan H, Ozes ON, Can O, Alikanoglu AS, Yildiz M, Akca H. NF-kB upregulation of miR-548as-3p increases invasion of NSCLC by targeting PTEN, *Anticancer Agents Med Chem.*, (2019) doi: 10.2174/1871520619666190206165215.

- 47 Pollet I, Opina CJ, Zimmerman C, Leong KG, Wong F, Karsan A. Bacterial lipopolysaccharide directly induces angiogenesis through TRAF6-mediated activation of NF-kappaB and c-Jun N-terminal kinase, *Blood.*, 102(5),1740-2 (2003)doi: 10.1182/blood-2003-01-0288.
- 48 DeBusk LM, Massion PP, Lin PC. IkappaB kinase-alpha regulates endothelial cell motility and tumor angiogenesis, *Cancer Res.*, 68(24),10223-8 (2008)doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1833.
- 49 Schaafhausen MK, Yang WJ, Centanin L, Wittbrodt J, Bosserhoff A, Fischer A, Scharl M, Meierjohann S. Tumor angiogenesis is caused by single melanoma cells in a manner dependent on reactive oxygen species and NF-kappaB, *J Cell Sci.*, 126(17),3862-72 (2013) doi: 10.1242/jcs.125021.
- 50 Brown M, Cohen J, Arun P. NF-kappaB in carcinoma therapy and prevention, *Expert Ther Target.*, 12(9),1109-22 (2008)doi: 10.1517/14728222.12.9.1109 .
- 51 Le F, Zhang J, Liu W, Huang X, Luo W. The levels of NF-kB p50 and NF-kB p65 play a role in thyroid carcinoma malignancy in vivo, *Journal of International Medical Research.*, (2018) doi:10.1177/0300060518785846
- 52 Ricca A, Biroccio A, Triscioglio D, Cipitelli M, Zupi G, Del Bufalo D. relA over-expression reduces tumorigenicity and activates apoptosis in human cancer cells, *Br J Cancer.*, 85(12),1914-21 (2001) doi: 10.1054/bjoc.2001.2174
- 53 Chariot A. The NF- κ B-independent functions of IKK subunits in immunity and cancer, *Trends Cell Biol.*, 19(8),404-13 (2009) doi: 10.1016/j.tcb.2009.05.006.
- 54 Sun F, Qu Z, Xiao Y, Zhou J, Burns TF, Stabile LP, Siegfried JM and Xiao G. NF- κ B1 p105 suppresses lung tumorigenesis through the Tpl2 kinase but independently of its NF- κ B function, *Oncogene*, 35(18),2299-310 (2016) doi: 10.1038/onc.2015.299.
- 55 Xing A, Pan L, Gao J. p100 functions as a metastasis activator and is targeted by tumor suppressing microRNA-320a in lung cancer, *Thorac Cancer.*, 9(1), 152-158 (2018) doi: 10.1111/1759-7714.12564.
- 56 Williams V, Grosset AA, Zamorano Cuervo N, St-Pierre Y, Sylvestre MP, Gaboury L, Grandvaux N. Detection of IKKi by immunohistochemistry in primary breast cancer: association with EGFR expression and absence of lymph node metastasis, *BMC Cancer.*, 17(1),356 (2017) doi: 10.1186/s12885-017-3321-6.
- 57 Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression, *Nat Rev Immunol.*, 5(10),749-59 (2005)doi: 10.1038/nri1703
- 58 Chen W, Wang X, Bai L, Liang X, Zhuang J, Lin Y. Blockage of NF-kappaB by IKKbeta- or RelA-siRNA rather than the NF-kappaB super-suppressor IkappaBalpha mutant potentiates adriamycin-induced cytotoxicity in lung cancer cells, *J Cell Biochem.*, 105(2),554-61 (2008)doi: 10.1002/jcb.21856.
- 59 Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, D'Urso M, Rabia SH, Bodemer C, Bonnefont JP, Munnich A, Miano MG, Smahi A, Ursini MV. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations, *Hum Mutat.*, 29(5),595-604 (2008) doi: 10.1002/humu.20739.
- 60 Sun SC, Ganchi PA, Ballard DW, Greene WC. NF-kappa B controls expression of inhibitor I kappa B alpha: evidence for an inducible autoregulatory pathway, *Science*, 259(5103), 1912-5 (1993)
- 61 Kazuyuki I, Byung RL, Atsuki F, Makio I. I κ B-i-specific transcript regulation by the C-terminal end of c-Rel, *FEBS letters.*, 579(1),141-4 (2004) doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.060
- 62 Derudder E, Laferti A, Ferreira V, Mishal Z, Baud V, Tarantino N, Kirner M. Identification and characterization of p100HB, a new mutant form of p100/NF-kappa B2, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 308(4),744-9 (2003)
- 63 Kim KE, Gu C, Thakur S, Vieira E, Lin JC, Rabson A. B. Transcriptional regulatory effects of lymphoma-associated NFKB2/lyt10 protooncogenes, *Oncogene*, 19(10),1334-45 (2000) doi: 10.1038/sj.onc.1203432
- 64 Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (2018).
Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=6400175>.
- 65 Campbell KJ, Witty JM, Rocha S, Perkins ND. Cisplatin mimics ARF tumor suppressor regulation of RelA (p65) nuclear factor- κ B transactivation, *Cancer Res.*, 66(2),929-35 (2006) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2234
- 66 Bu Y, Li X, He Y, Huang C, Shen Y, Cao Y, Huang D, Cai C, Wang Y, Wang Z, Liao DF, Cao D. A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence: An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation, *Int J Cancer.*, 138(5),1186-98 (2016) doi: 10.1002/ijc.29852.
- 67 Butterworth JA, Moles A, Sanchez A, Hunter JE, Leslie J, Sellier H, Tiniakos D, Cockell SJ, Mann DA, Oakley F, Perkins ND. A RelA(p65) Thr505 phospho-site mutation reveals an important mechanism regulating NF- κ B-dependent liver regeneration and cancer, *Oncogene.*, 35(35),4623-32 (2016)doi: 10.1038/onc.2015.526.
- 68 Feng Y, Yang C, Hu D, Wang X, Liu X. miR-675 promotes disease progression of non-small cell lung cancer via activating NF- κ B signaling pathway, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).*, 63(5),7-10 (2017) doi: 10.14715/cmb/2017.63.5.2.
- 69 Dong J, Jimi E, Zhong H, Hayden MS, Ghosh S. Repression of gene expression by unphosphorylated NF- κ B p65 through epigenetic mechanisms, *Genes Dev.*, 22(9),1159-73 (2008) doi: 10.1101/gad.1657408.
- 70 Scadden AD, The RISC subunit Tudor-SN binds to hyper-edited double-stranded RNA and promotes its cleavage, *Nat Struct Mol Biol.*, 12(6),489-96 (2005)doi: 10.1038/nsmb936
- 71 Blanco MA, Aleikovii M, Hua Y, Li T, Wei Y, Xu Z, Cristea IM, and Kang Y. Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (snd1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions, *J Biol Chem.*, 286(22),19982-92 (2011) doi: 10.1074/jbc.M111.240077.
- 72 Stathopoulos GT, Sherrill TP, Han W, Sadikot RT, Polosukhin VV, Fingleton B, Yull FE, Blackwell TS. Use of bioluminescent imaging to investigate the role of nuclear factor-kappaBeta in experimental non-small cell lung cancer metastasis, *Clin Exp Metastasis.*, 25(1),43-51 (2008)

- 73 Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N, Chanock SJ, Chaturvedi CK and Chaturvedi AK. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk, *Cancer*, 118(22),5630-6 (2012) doi: 10.1002/cncr.27605.
- 74 Oltulu YM, Coskunpinar E, Ozkan G, Aynaci E, Yildiz P, Isbir T, and Yaylim I. Investigation of NF- κ B1 and NF- κ BIA gene polymorphism in non-small cell lung cancer, *BioMed.*, 530381 (2014) doi: 10.1155/2014/530381.
- 75 Fu W, Zhuo ZJ, Chen YC, Zhu J, Zhao Z, Jia W, Hu JH, Fu K, Zhu SB, He J, Liu GC. NFKB1 -94insertion/deletion ATTG polymorphism and cancer risk: Evidence from 50 case-control studies, *Oncotarget*, 8(6), 9806-9822 (2017)doi: 10.18632/oncotarget.14190.
- 76 Huang D, Yang L, Liu Y, Zhou Y, Guo Y, Pan M, Wang Y, Tan Y, Zhong H, Hu M, Lu W, Ji W, Wang J, Ran P, Zhong N, Zhou Y, Lu J. Functional polymorphisms in NFjB1/IjBa predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese, *Hum Genet.*, 132(4), 451-60 (2013) doi: 10.1007/s00439-013-1264-9.
- 77 Zhang JW, Chen QS, Zhai JX, Lv PJ, Sun XY. Polymorphisms in NF-iB pathway genes their association with risk of lung cancer in the Chinese population, *Pak J Med Sci.*, 31(6),1411-1416 (2015) doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.316.7935>

Сведения об авторах:

Ахметова Д.А. - студент бакалавриата кафедры Общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Булгакова О.В. - Доктор Ph.D, доцент кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Akmetova D.A. – student of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Bulgakova O.V.– Ph.D., Associate Professor of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 15.05.2019