



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(4): 527-531.

Nf-Kappa B Sinyal Yolu ve Kanserde Potansiyel Terapötik Yaklaşımlar

Nf-Kappa B Signaling Pathway and Potential Therapeutic Approaches in Cancer

Esra Bilici^{1*}, Cevdet Uğuz¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik ABD

e-mail: vet.hekimesrabilici@gmail.com, cuguz@aku.edu.tr

ORCID:0000-0001-6636-5975

ORCID:0000-0001-9577-0312

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Bilici

Gönderim Tarihi / Received:18.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1059531

Öz

Hücrenin hayatta kalmasıyla ilgili hücre içi yollar, gelişim ve nörodejeneratif bozukluklar sırasında nöronal fizyolojiyi düzenler. Bu süreçlerde önemli bir rol ortaya çıkan yollardan biri Nükleer Faktör-κB (NF-κB) sinyal yolağıdır. Bu yolağın aktivitesi, NF-κB transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonuna ve anti-apoptotik gen ekspresyonunun düzenlenmesine yol açar. Farklı uyaranlar, farklı hücre içi kademeler (kanonik, kanonik olmayan ve atipik) yoluyla bu yolağı aktive ederek NF-κB transkripsiyon faktörlerinin belirli dimerlerinin translokasyonuna katkıda bulunabilir ve bu dimerlerden her biri farklı genlerin transkripsiyonunu düzenleyebilir. Son çalışmalar, bu yolun aktivasyonunun, hücrenin hayatta kalması veya nöronal dejenerasyon gibi zıt yanıtları düzenlediğini göstermiştir. Bu bariz çelişkili etkiler, yolak uyarısı, hücrelerin kaynağı veya hücrenel bağlam gibi koşullara bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, NF-κB, NF-κB, Sinyal yolu,

Abstract

Intracellular pathways involved in cell survival regulate neuronal physiology during development and neurodegenerative disorders. One of the pathways that appears to play an important role in these processes is the nuclear factor-κB signaling pathway. The activity of this pathway leads to nuclear translocation of NF-κB transcription factors and regulation of anti-apoptotic gene expression. Different stimuli can contribute to the translocation of certain dimers of NF-κB transcription factors by activating the pathway through different intracellular cascades (canonical, non-canonical and atypical), and each of these dimers can regulate the transcription of different genes. Recent studies have shown that activation of this pathway regulates opposite responses such as cell survival or neuronal degeneration. These obvious contradictory effects are dependent on conditions such as pathway stimulation, source of cells or cellular context.

Key Words: Cancer, NF-κB, NF-κB Signal Patchway,

1. Giriş

Nükleer Faktör-B (NF-κB), sitokin reseptörlerinin ve yapışma moleküllerinin gen ekspresyonunu düzenlemekle birlikte hücre apoptozunu, adaptif bağışıklığı, hücre artışı ve yaşlanmayı kontrol eden transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir [1,2]. Bir transkripsiyonel düzenleyici nükleer faktör kappa B proteini, çekirdekteki bir promotör bölgeye bağlanma ve çeşitli protein genlerini kopyalama yoluyla hücrenel

biyolojik aktivitenin bir modülatörüdür. Son araştırmalar, nükleer faktör kappa B'nin otoimmün bozukluk, inflamatuvar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklardaki yoğun rolünü ortaya koymuştur [56]. Her hücrenin sitoplazmasında bulunan NF-κB, ancak aktive edildiğinde çekirdeğe yerleşebilir. NF-κB aktivasyonunun, hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez, tümör metastazı, proinflamatuvar yanıt,

metabolik yeniden programlama mekanizmaları yoluyla tümör ilerlemesini desteklediği bilinmektedir [3]. Aktivasyonda çeşitli faktörler görev almaktadır; sitokinler (TNF, IL1,6,8 ve kemokinler), anjiyojenik ve viral faktörler, enzimler (CoX2 ve İnos), yapışma molekülleri ve hücre döngüsünü düzenleyici moleküller bunlar arasındadır [3].

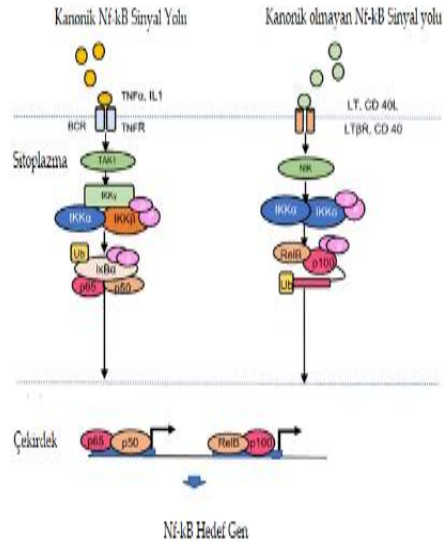
Normal ve malign hücrelerde apoptotik mekanizmayı inhibe eden hedef genlerin indüksiyonu ile hücre sağ kalımını teşvik etme kabiliyeti, NF-κB'nin en çok belgelenen işlevlerinden biri olarak bilinmektedir [4,5]. NF-κB ayrıca kanser hücresi sağlamlığının korunmasında önemli bir rol oynar [6]. NF-κB insan kanserlerinin başlaması, ilerlemesi ve tedaviye dirençle ilişkilendirildiği için son zamanlarda önemli ilgi uyandırmıştır [7]. Kansere terapötik müdahale için moleküler yolların doğrulanması ve seçilmesinde, yolağın mutasyona veya dereğülasyona maruz kalma sıklığı, malignite sürecindeki öneminin ve bu yolağı hedefleyen bir ilacın potansiyel kullanımının değerli bir göstergesi haline gelmiştir [8].

Proliferasyon, göç ve apoptoz gibi kanserin gelişmesi ve ilerlemesi süreçlerinde görev alan NF-κB, çeşitli genlerin ekspresyonunu da düzenler. Birçok insan malignitesinde anormal veya yapıcı NF-κB aktivasyonu tespit edilmiştir. Son yıllarda, çok sayıda çalışma, NF-κB aktivasyonunun işlevsel sonuçlarının yanı sıra sinyalleme mekanizmalarını aydınlatmaya odaklanmıştır. NF-κB, kanser tedavisi için ilginç bir terapötik hedef haline gelmiştir [9]. Tümör hücreleri, antikanser ilaçlara ve radyasyon tedavisine direnç elde etmek için sıklıkla NF-κB' den yararlandığından, NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu, geleneksel antikanser tedavilerinin etkinliğini artırmak için umut verici bir seçenek olarak görünmektedir [10]. Normal ve malign hücrelerin hayatta kalması için merkezi bir role sahip olan NF-κB, kanserde olduğu gibi inflamasyonda da düzenleyici rolündedir [11,12]. Bu molekül ayrıca immün ve inflamatuvar yanıtlarda, hücreler farklılaşmada ve pek çok biyolojik süreçte yer aldığından, NF-κB yollarının düzensizliği sonucunda artrit, AIDS, diyabet, alzheimer, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalık toplumda sıklıkla görülmektedir [13].

NF-κB Protein Ailesi ve İlgili Sinyal Yolları

NF-κB proteinlerinin hemen hemen tüm hücre tiplerinde var olduğu ve çeşitli çevresel değişimlere adapte olabilen hücre yanıtlarına aracılık ettiği bilinmektedir [14]. NF-κB protein ailesinden beş farklı protein tanımlanmıştır. Bu birimler aktive olma yoluna göre kanonik ve kanonik olmayan sinyalizasyon yolları olarak ikiye ayrılır [1]. Kanonik yol, NF-κB1 (p50 ve öncüsü p105), RELA (p65) ve c-REL'in aktivasyonuna aracılık ederken, kanonik olmayan yol ağırlıklı olarak NF-κB2 (p52 ve öncüsü p100) ve RELB üyelerini aktive eder [15,16]. Bu proteinlerin transkripsiyonel aktivitesine, farklı homo-heterodimerlere yol açan karşılıklı birleşmeleri aracılık eder. En sık rastlanılan dimer, hemen hemen tüm hücre tiplerinde bulunan p50/p65 heterodimeridir [17]. Yine de tüm kompleksler yaygın değildir.

Örneğin RELb yalnızca p50 veya p52 proteinleri ile bağlantılı olarak bulunur ve p50/c-Rel kompleksi esas olarak olgun B hücrelerinde, NF-κB yolağında konstitüif aktif halde bulunur [18]. Kanonik olmayan yol, hücre çeşitli faktörlere maruz kaldığında, özellikle DNA kemoterapi ve radyasyon tedavisi nedeniyle hasar gördüğünde veya NF-κB'yi indükleyen kinaz tarafından tetiklendiğinde aktive olur [19]. Hem kanonik hem de kanonik olmayan yollar kanser gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur [20].



Şekil 1. NF-κB Sinyal Yolakları [21]

Klasik NF-κB yolu, B hücre reseptörleri (BCRler) ve bazı tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFRler) aracılığıyla farklı iç ve dış uyarılarla aktive edilebilir. Klasik RelA: p50 heterodimerler ağırlıklı olarak IκBα tarafından düzenlenir. Bu yol, bağışıklık tepkisi ve inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlere katılır ve hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını artırmak için gereklidir [22]. Alternatif NF-κB yolu, lenfoid gelişimi ve B hücresi olgunlaşmasında önemlidir [23]. Birçok B hücreli neoplazmada, antikanser ilaçlara karşı hayatta kalma, proliferasyon ve direnç elde etmek için NF-κB kullanıldığından, NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu, anti-kanser tedavileri için çok umut verici bir seçenek olarak görünmektedir [24].

Hem klasik hem de alternatif NF-κB yolları (çeşitli düzeylerde) birçok kanser türünde aktive edilir ve bu durum genellikle kötü prognozla ilişkilendirilir [25]. NF-κB aktivasyonu, anti-apoptotik genlerin transkripsiyonunu uyarma yoluyla programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek hücre hayatta kalmasını artırabilir [26]. Bu durum, inflamasyon sırasında fizyolojik strese dayanma mekanizmaları sağlar; bu nedenle tümörlerin başlamasında yardımcı faktör olarak önemli bir rol oynar [25,27]. NF-κB ayrıca Siklin D1 ve C-MYC gibi proliferasyonu düzenleyen genlerin [27-29] ve metastazda rol alan genlerin transkripsiyonunu da uyarabilir.

IkB Kompleksi

NF-κB protein kompleksi genellikle sitoplazmada IkB ailesine (esas olarak Iκα) bağlı homo- veya heterodimerler olarak bulunur. IkB' nin bağlanması NF-κB'nin sitoplazmadan çekirdeğe translokasyonunu ve dolayısıyla DNA'ya bağlanmasını önler [30]. RelA, cRel ve RelB, transkripsiyonel aktivasyon bölgeleri içerirken p50 ve p52 içermez. Bu nedenle, ne p50 ne de p52 homodimerleri, transkripsiyon aktivasyonu yapamaz, ancak p50'nin heterodimerleri transkripsiyonu etkinleştirebilir [31]. NF-κB1, Rel ailesinin heterodimerik bir protein kompleksidir ve çoğu dinlenme hücresinde inaktiftir ve spesifik inhibitörlerle sitoplazmada IkB kompleksleri oluşturur [32].

Çoğu hücre tipinde, NF-κB dimerler, NF-κB inhibitörleri (IkB'ler) ile etkileşimleri nedeniyle ağırlıklı olarak sitoplazmik ve bu nedenle transkripsiyonel olarak inaktif kalır. IkB'ler (IkBα, IkBβ, IkBε ve Bcl-3), NF-κB proteinlerinin RHD alanları ile etkileşime giren ankirin tekrarlarını içeren bir protein ailesini kapsar. IkBα, IkBβ ve IkBε, sitoplazmada tutulmalarından sorumlu olan NF-κB dimerleri ile etkileşime girer. Bcl-3, bir transaktivasyon alanı içerdiğinden ve bir transkripsiyonel koaktivatör olarak hareket eden p50 veya p52 homodimerleriyle etkileşime girebileceğinden, ailenin tuhaf bir üyesidir. IkBα, IkBβ ve IkBε, IkB kinazlar (IKK'ler) tarafından fosforile hale gelen iki korunmuş serin içerir. Fosforilasyon sonrasında, IkB'ler proteazoma bağlı bozunmaya uğrar [33]. IKK, katalitik IKKα ve IKKβ alt birimleri ve düzenleyici alt birim IKKγ tarafından oluşturulan bir kompleksdir. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda IKK'nin devre dışı bırakılmasının, kolit ile ilişkili kanser fare modelinde NF-κB inaktivasyonuna ve tümör büyümesinin azalmasına yol açtığı belirlenmiştir.

NF-κB Aktivasyonu ve İlişkili Olduğu Karsinogenez

NF-κB birçok kanser türünde yapısal olarak aktive olur ve çeşitli pro-tümörijenik fonksiyonlar gerçekleştirebilir. Bağışıklık sisteminin malign hücrelere karşı etkinliği, farmakolojik olarak bağışıklığı baskılanmış bireylerin, örneğin organ transplantasyonlarından sonra kansere yakalanma risklerinin daha yüksek olduğunun gözlenmesiyle ortaya çıkarılmıştır. NF-κB'nin önemli bir efektör olarak görev aldığı bağışıklık sisteminin bu anti-tümörijenik işlevi, tümör immün sürveyansı olarak adlandırılmıştır [34]. Kontrollü NF-κB aktivasyonu hücre hayatta kalması için çok önemli olmasına rağmen, düzensiz NF-κB aktivasyonu, kanser, inflamatuvar hastalıklar ve Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar dahil birçok hastalıkla ilişkilidir [35].

NF-κB aktivasyonunu indükleyen pek çok ajan bulunmaktadır; stres, sigara dumanı, virüsler, bakteriler, enflamatuvar uyarılar, sitokinler, serbest radikaller, kanserojenler, tümör promotörleri ve endotoksinler bunlar arasındadır [36]. NF-κB, inflamasyon ve kanserlerde yapısal olarak aktive edilir

[37-40, 25]. Aktive edilmiş NFκB, hücre çoğalması, anjiyogenez, metastazın teşvik edilmesi ve hücre apoptozunun önlenmesi yoluyla kanser gelişimine katkıda bulunur [41-45]. Bununla birlikte NF-κB' nin tüm tümörlerde aşırı aktivasyonu kanser tedavisi için çekici bir hedef haline gelmiştir. Son yıllarda gelişmiş NF-κB inhibitörleri, olası olumsuz malign yan etkilerinden dolayı nadiren de olsa ilaç haline getirilmiştir [46]. Çeşitli hücre ve gelişimsel sinyaller tarafından aktive edilen transkripsiyon faktörü NF-κB' nin hem aktivasyonu hem de inaktivasyonu hızlı ve sıkı kontrol edilen olaylardır. Aktivasyonu, hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve metabolizma dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri etkilerken [11], düzensiz aktivasyonu kanserler de dâhil olmak üzere birçok insan patolojisinin gelişimiyle nedensel olarak bağlantılıdır. Anlaşılır biçimde, NF-κB' nin bu tür bozukluklarda yapısal olarak nasıl aktif hale geldiğinin deşifre edilmesi, terapötik müdahale için büyük önem taşımaktadır [47].

NF-κB'nin aktivasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir olay olmalıdır. Normal hücrelerde, NF-κB yalnızca uygun uyarılardan sonra aktive olur ve hedef genlerinin transkripsiyonunu yukarı düzenler. Daha sonra, düzenleyici mekanizmalar NF-κB' yi devre dışı durumuna döndürür. NF-κB aktivasyonu bu nedenle uyarılabilir ve geçici bir süreçtir. Tüm bu süreçlerdeki değişiklikler kanserin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğundan, NF-κB ile karsinogenez arasında açık bir bağlantı vardır [9]. Ayrıca, NF-κB, anti-apoptotik genleri yukarı düzenleyerek ve p53 seviyelerini aşağı düzenleyerek p53 ile indüklenen apoptozu inhibe ettiğinden, p53'ün transkripsiyonel aktivitesine müdahale edebilir. Apoptoz direncinden NF-κB aktivasyonunun sorumlu olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son kanıtlar bazı NF-κB dimerlerinin pro-apoptotik rolü de olduğunu desteklemektedir. NF-κB' nin, RelA ve c-Rel düzeylerine bağlı olarak apoptotik hücre ölümünün bir inhibitörü veya bir aktivatörü olarak ikili bir işlev uygulayabileceği öne sürülmüştür [48].

Bazı durumlarda NF-κB' nin bir tümör baskılayıcı olarak işlev görebildiğine, tümör büyümesini engellediğine ve apoptozu teşvik ettiğine dair artan kanıtlar vardır. NF-κB' nin tam aktivasyonuna, erken evrelerde kanser hücrelerine karşı sitotoksik bağışıklık hücrelerinin yüksek aktivitesi eşlik eder; bu durum tümör immün sürveyansı olarak tanımlanır [25,49]. Kanser erken evrelerinde NF-κB 'nin tümör büyümesini inhibe edebileceği, ancak mutasyonların birikmesinin tümör baskılayıcı fonksiyonların kaybına neden olabileceği ve NF-κB' nin onkojenik özelliklerinin daha baskın hale gelebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu iki aşamalı mekanizma muhtemelen tümör ve hücre tipine özgüdür. Bazı çalışmalar, NF-κB alt birimlerinin (RelA), p53 ile indüklenen hücre ölümünü artırmak için p53 tümör baskılayıcı yoluna dahil edilmesinin gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Bu koşullar altında NF-κB, apoptozun kolaylaştırıcısı haline gelir [50].

Bugüne kadar, NF- κ B1 geninin, insan tümörlerinin patogeneğinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına dair birçok deneysel ve klinik veri biriktirilmiş; bu da bu molekülü malign tümörlerin tedavisinde potansiyel bir hedef haline getirmiştir [51]. 2018'de bildirilen 18,1 milyon yeni vaka ile 9,6 milyondan fazla can almış olan kanserin önemli bir küresel sağlık tehdidi olmaya devam ettiği aşikârdır [52,55-56]. NF- κ B çeşitli malign neoplazmalardaki tedavi etkinliğinin bir belirteci olarak görülmeye başlanmıştır [19].

2. Sonuç

NF- κ B tümör patolojisine ve tedaviye dirence katkıda bulunan proinflatuar ve hipoksik yanıtları düzenleyen önemli bir sinyal molekülüdür. İnaktive halde NF- κ B, bir I κ B inhibitör proteine (I κ B α) bağlı olarak sitozolde tutulur. Membran reseptörlerinin katılımıyla çeşitli hücre dışı sinyaller, I κ B kinaz (IKK) enzimini aktive edebilir. Sırayla IKK, I κ B α proteinini fosforile ederek proteazom tarafından ubiquitinasyonuna ve parçalanmasına yol açar [53]. Bu şekilde, NF- κ B aktive olur ve tepki elemanları (REler) adı verilen spesifik DNA dizilerine bağlandığı çekirdeğe taşınır. NF κ B ayrıca I κ B inhibitör alt birimini kodlayan mRNA'nın transkripsiyonunu aktive eder, böylece bir negatif geri besleme devresi oluşturur [54]. Ayrıca DNA hasarına neden olan ve mutasyona uğramış hücrelerin yok edilmesini önleyen reaktif oksijen türlerinin (ROSlar) salgılanmasından sorumludur. Bu moleküller, pro-tümörjenik sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerinin üretimine aracılık ettiği için inflamasyon ve kanseri sıkı bir şekilde birbirine bağlar. Birçok in vitro ve in vivo çalışma, NF- κ B'nin kanser teşvikinde rol oynadığını göstermiştir. NF- κ B yolundaki bu çeşitli rollerin durumunu değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmek gerekir.

Referanslar

- Zhang, L, Zhao, J, Gurkar, A, Niedernhofer, L.J, Robbins, P.D, Methods to quantify the nf- κ b pathway during senescence, *Methods In Molecular Biology*, 2019, 1896, 231-250.
- Jimi, E, Fei, H, Nakatomi, C, NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis, *International Journal of Molecular Science*, 2019, 20(24), 6275.
- Friedmann, M.D, Narasimamurthy, R, Xia, Y, Myskiw, C, Soda, Y, Verma, I.M, Targeting NF- κ B in glioblastoma: A therapeutic approach, *Science Advances*, 2016, 2(1), e1501292.
- Luo, J.L, Kamata, H, Karin, M, IKK/NF- κ B Signaling: Balancing Life And Death A New Approach To Cancer Therapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005, 115, 2625–2632.
- Dutta, J, Fan, Y, Gupta, N, Fan, G, Gelinas, C, Current insights into the regulation of programmed cell death by NF- κ B. *Oncogene*, 2006, 25, 6800–6816.
- Su, S, Chen, J, Yao, H, Liu, J, Yu, S, Lao, L, et al., CD10+GPR77+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation And Chemoresistance By Sustaining Cancer Stemness, *Cell*, 2018, 172, 841–56.E16.
- Tilborghs, S, Corthouts, J, Verhoeven, Y, Arias, D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA, 2017, The role of nuclear factor-kappa b signaling in human cervical cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017, 120, 141-150.
- Baud, V, Karin, M, Is NF- κ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls, *Nature Reviews Drug Discovery volume*, 2009, 8, 33–40.
- Dolcet, X, Llobet, D, Pallares, J, Guuu, X.M, NF- κ B in development and progression of human cancer, *Virchows Arch*, 2005, 446(5), 475-82.
- Nakanishi, C, Toi, M, Nuclear factor- κ B İnhibitors As Sensitizers To Anticancer Drugs, *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 297–309.
- Hayden, M.S, Ghosh, S, NF-kappaB, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions. *Genes&Development*, 2012, 26, 203–234.
- Mitchell, S, Vargas, J, Hoffmann, A, Signaling via the nfkb system, *Wires System Biology And Medicine*, 2016, doi.org/10.1002/wsbm.1331.
- Herrington, F.D, Carmody, R.J, Goodyear, C.S, Modulation of NF-kappaB signaling as a therapeutic target in autoimmunity. *Journal of Biomolecular Screen*, 2016, 21, 223–242.
- Ghosh, S, Hayden, M.S, Ghosh, G, New regulators of NF-kappaB in inflammation, *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8, 837-848.
- Zhang, Q, Lenardo, M.J, Baltimore, D, 30 Years of NF-kappaB: a blossoming of relevance to human pathobiology, *Cell*, 2017, 168, 37–57.
- Oeckinghaus, A.A, Ghosh, S, The NF- κ B family of transcription factors and its regulation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2009, p.a000034.
- Sun, S.C, The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation, *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(9), 545-558. doi: 10.1038/nri.2017.52.
- Hayden, M.S, Ghosh, S, Signaling to NF-Kb, *Genes&Development*, 2008, 18, 2195-2224.
- Dobrzanski, P, Ryseck, R.P, Bravo, R, Differential interaction of rel-nf-kb complexes with ikba determine pools of constitutive and inducible nf kb activity, *EMBO Journal*, 1994, 19, 4608-4616.
- Cartwright, T, Perkins, N.D, Wilson, C.L, NFKB1: a suppressor of inflammation, ageing and cancer. *The FEBS Journal*, 2016, 283, 1812–22.
- Keats, J.J, Fonseca, R, Chesi, M, Schop, R, Baker, A, Chng, W.J, et al., Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma, *Cancer Cell*, 2007, 12, 131–144.
- Khongthong, P, Roseweir, A.K, Edwards, J, The NF-KB pathway and endocrine therapy resistance in breast cancer, *Endocrine-Related Cancer*, 2019, 26, 6, 10.1530/ERC-19-0087.
- Demchenko, Y.N, Brents, L.A, Li, Z, Bergsagel, L.P, McGee, L.R, Kuehl, M.V, Novel inhibitors are cytotoxic for myeloma cells with NFkB inducing kinase-dependent activation of NFkB, *Oncotarget*, 2014, 5(12), 4554–4566.
- Dejardin, E, The alternative NF-kappaB pathway from biochemistry to biology : pitfall and promises for future drug development, *Biochem pharmacol*, 2006, 72(9), 1161-1179.
- Demchenko YN, Kuehl WM, A critical role for the NFkB pathway in multiple myeloma, *Oncotarget*, 2010, 1(1), 59–68.
- Hoesel, B, Schmid, J.A, The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer, *Molecular Cancer*, 2013, 12, 86.
- Kucharczak, J, Simmons, M.J, Fan, Y, Gelinas, C, To be, or not to be: NF-kappaB is the answer–role of Rel/NF-

- kappaB in the regulation of apoptosis, *Oncogene*, 2003, 22(56), 8961-8982.
28. Perkins, N.D, Gilmore, T.D, Good cop, bad cop: the different faces of NF-kappaB, *Cell Death Differ*, 2006, 13(5), 759-772.
 29. Perkins, N.D, Achieving transcriptional specificity with NF-kappa B, *International Journal of Biochemical Cell Biology*, 1997, 29 (12), 1433-1448.
 30. Rosa, F.A, Pierce, J.W, Sonenshein, G.E, Differential regulation of the c-myc oncogene promoter by the NF-kappa B rel family of transcription factors, *Molecular Cell Biology*, 1994, 14(2), 1039-1044.
 31. Verma, I.M, Stevenson, J.K, Schwarz, E.M, Van, A.D, Miyamoto, S, Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation, *Genes&Development*, 1995, 9(22) 2723-35.
 32. Ramsey, K.M, Chen, W, Marion, J.D, Bergqvist, S, Komives, E.A, Exclusivity and compensation in nfkb dimer distributions and ikb inhibition, *Biochemistry*, 2019, 58(21), 2555–2563.
 33. Gershtein, E, Scherbakov, A, Platova, A, et al., Expression and activity of the nuclear transcription factor NF-carr B, its inhibitor Ikb α and protein kinase Akt1 in tumors of patients with breast cancer, *Almanac of Clinical Medicine*, 2010, 1, 55–60.
 34. Karin, M, Ben, N.Y, Phosphorylation meets ubiquitination: the control of nf kappa b activity, *Annual Review Immunology*, 2000, 18, 621-663.
 35. Smyth, M.J, Dunn, G.P, Schreiber, R.D, Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity, *Advances in Immunology*, 2006, 90, 1-50.
 36. Serasanambati, M, Chilakapati, S.R, Function of Nuclear Factor kappa B (NF-kB) in human diseases-A Review. *South Indian Journal Of Biological Sciences*, 2016, 2(4), 368-387.
 37. Basseres, D.S, Baldwin, A.S, Nuclear factor-kB and inhibitor of kappa B kinase pathways in oncogenic initiation and progression. *Oncogene*, 2006, 25, 6817–30.
 38. Karin, M, NF-kB as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harbor Perspective of Biology*. 2009, 1, a000141.
 39. Ben, N.Y, Karin, M, Inflammation meets cancer, with NF-kB as the matchmaker, *Nature Immunology*, 2011, 12, 715–23.
 40. DiDonato, J.A, Mercurio, F, Karin, M, NF-kB and the link between inflammation and cancer, *Immunology Reviews*, 2012, 246, 379–400.
 41. Lane, D.P, Midgley, C.A, Hupp, T.R, Lu, X, Vojtesek, B, Picksley, S.M, On the regulation of the p53 tumour suppressor, and its role in the cellular response to DNA damage. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 1995, 347, 83–7.
 42. Barkett, M, Gilmore, T.D, Control of apoptosis by Rel/NF-kB transcription factors, *Oncogene*, 1999, 18, 6910–24.
 43. Biswas, D.K, Cruz, A.P, Gansberger, E, Pardee, A.B, Epidermal growth factor-induced nuclear factor kB activation: a major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells, *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*, 2000, 97, 8542–7.
 44. Ainbinder, E, Revach, M, Wolstein, O, Moshonov, S, Diamant, N, Dikstein, R, Mechanism of rapid transcriptional induction of tumor necrosis factor alpha-responsive genes by NF-kB. *Molecular Cellular Biology*, 2002, 22, 6354–62.
 45. Sen, R, Control of B lymphocyte apoptosis by the transcription factor NF-Kb, *Immunity*, 2006, 25, 871–83.
 46. Dai, W, Wu, J, Wang, D, Wang, J, Cancer gene therapy by nf-kb-activated cancer cell-specific expression of crispr/cas9 targeting telomeres, *Springer Nature*, 2020, doi.org/10.1038/s41434-020-0128-x.
 47. Teo, H, Ghosh, S, Luesch, H, Ghosh, A, Wong, E.T, Malik, N, et al., Telomere-independent Rap1 is an IKK adaptor and regulates NF-kappaB *Dependent Gene Expression*, 2010, 12(8), 758-67
 48. Chen, F, Wang, M, O'Connor, J.P, He, M, Tripathi, T, Harrison, L.E, Phosphorylation of PPARgamma via active ERK1/2 leads to its physical association with p65 and inhibition of NF-kappa beta, *Journal of Cellular Biochemistry*, 2003, 90, 732–744.
 49. Disis, M.L, Immune regulation of cancer, *Jornal of Clinical Oncology*, 2010, 28 (29), 4531-4538.
 50. Ryan, K.M, Ernst, M.K, Rice, N.R, Vousden, K.H, Role of NF-kappaB in p53-mediated programmed cell death, *Nature*, 2000, 404 (6780),: 892-897.
 51. Gaptulbarova, K.A, Tsyganov, M.M, Pevzner, A.M, Ibragimova, M.K, Litviakov, N.V, NF-kB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer, 2020, *Oncology*, doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414.
 52. Bray, F, Ferlay, J, Soerjomataram, I, Siegel, R.L, Torre, L.A, Jemal, A, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA. A Cancer Journal for Clinicals*, 2018, 68, 394-424.
 53. Tergaonkar, V, Bottero, V, Ikawa, M, Li, Q, Verma, I.M, IkappaB kinase-independent IkappaBalpha degradation pathway: Functional NF-kappaB activity and implications for cancer therapy. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, 23, 8070–8083.
 54. Pires, B.R.B, Silva, R.C.M.C, Ferreira, G.M, Abdelhay, E, NF-kappaB: two sides of the same coin. *Genes*, 2018, 9(1).
 55. Yıldırım, S, Erdoğan, A.P, Is Folfirinox Better In Primary Resected Metastatic Pancreatic Cancer? *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8(4), 592 – 597.
 56. Singh, S, Singh, T.G, Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-KB) Signalling in Neurodegenerative Diseases: An Mechanistic Approach, *Current Neuropharmacology*, 2020, 18(10), 918–935.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

