

Rola rodziny cząsteczek transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- κ B w regulacji cyklu komórkowego i zjawiska apoptozy w przebiegu onkogenezy i progresji nowotworu

Role of transcription nuclear factor NF- κ B family in cell-cycle regulation and cell apoptosis activation in oncogenesis and neoplasm progression

KATARZYNA STARSKA

Katedra Otolaryngologii, Klinika Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

Pomimo szeroko zakrojonych badań z dziedziny onkologii nie znaleziono jak dotąd jednoznacznych wskaźników mających znaczenie prognostyczne w przewidywaniu ryzyka inwazyjnego wzrostu nowotworu, powstawania mikroprzerzutów węzłowych, wznów miejscowych i węzłowych w przebiegu choroby nowotworowej. Taką szansą mogą być badania nad mechanizmami aktywacji rodziny cząsteczek transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- κ B, które poprzez regulację transkrypcji określonych genów kodujących białka uczestniczące w cyklu komórkowym (m.in. cyklina D1, p16INK4A, GADD45), zjawisku apoptozy (m.in. TNF-R, XIAP, cIAP1,2, Bcl-XL) oraz onkogenezie (m.in. p53, VCAM, ICAM, cytokiny) determinują przebieg procesów w komórkach nowotworowych. Poznanie tych mechanizmów stwarza w przyszłości możliwość wpływu na aktywację wybranych czynników antyneoplastycznych i zablokowanie cząsteczek proneoplastycznych, a więc szansę na wprowadzenie nowych metod postępowania leczniczego (immunoterapia, leczenie skojarzone z immunoterapią, nowe kryteria rozległości zabiegów operacyjnych). Celem pracy jest przedstawienie najnowszej wiedzy dotyczącej roli ekspresji rodziny cząsteczek NF- κ B i białek biorących udział w onkogenezie i progresji nowotworu.

Słowa kluczowe: *transkrypcyjny czynnik jądrowy NF- κ B, cykl komórkowy, apoptoza*

In spite of extensive research in oncology, no clear indices to enable prognosticating of a significant increase in risk of invasive neoplasm, lymph nodes micrometastases or nodal and local recurrences have been found. It is hoped that some kind of explanation of that problem may result from studies on the mechanisms of the nuclear factor NF- κ B family activation which, by regulation of the transcription of specific genes responsible for cell-cycle progression (e.g. cyclin D1, p16INK4A, GADD45), cell apoptosis (e.g. TNF-R, XIAP, cIAP1, 2, Bcl-XL) and oncogenesis (e.g. p53, VCAM, ICAM, cytokines) control processes in cancer cells. The knowledge of those mechanisms is hoped to enable in the future activation of anticancer factors and blocking of carcinogenic molecules, and develop new methods of treatment (immunotherapy alone or combined with other procedures, new criteria for surgery). The aim of this study is to report the recent knowledge on the role of nuclear factor NF- κ B family in oncogenesis and cancer development.

Key words: *transcription nuclear factor NF- κ B, cell-cycle, cell apoptosis*

Nadesłano: 20.01.2006
Oddano do druku: 29.05.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Starska
ul. Wandurskiego 3a m.22, 93-218 Łódź;
tel. 604-541-412 email: katarzyna.starska@op.pl

Wstęp

Pomimo szeroko zakrojonych badań z dziedziny onkologii, dotyczących m.in. raka krtani, dla którego notuje się stały wzrost wskaźników umieralności, u coraz młodszych pacjentów, nie znaleziono jak dotąd jednoznacznych wskaźników mających znaczenie prognostyczne w przewidywaniu ryzyka inwazyjnego wzrostu nowotworu, powstawania mikroprzerzutów węzłowych, wznów miejscowych i węzłowych oraz dających możliwość wprowadzenia nowych metod leczenia. Taką szansą mogą być badania nad mechanizmami aktywacji

cząsteczek transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- κ B, które poprzez regulację transkrypcji określonych genów kodujących białka uczestniczące w cyklu komórkowym (m.in. cyklina D1, p16INK4A, GADD45), zjawisku apoptozy (m.in. TNF-R, XIAP, cIAP1,2, Bcl-XL) oraz onkogenezie (p53, VCAM, ICAM, cytokiny) determinują przebieg procesów w komórkach nowotworowych. Poznanie tych mechanizmów stwarza w przyszłości możliwość wpływu na aktywację wybranych czynników antyneoplastycznych i zablokowanie cząsteczek proneoplastycznych, a więc szansę na wprowadzenie nowych metod postępowania leczniczego.

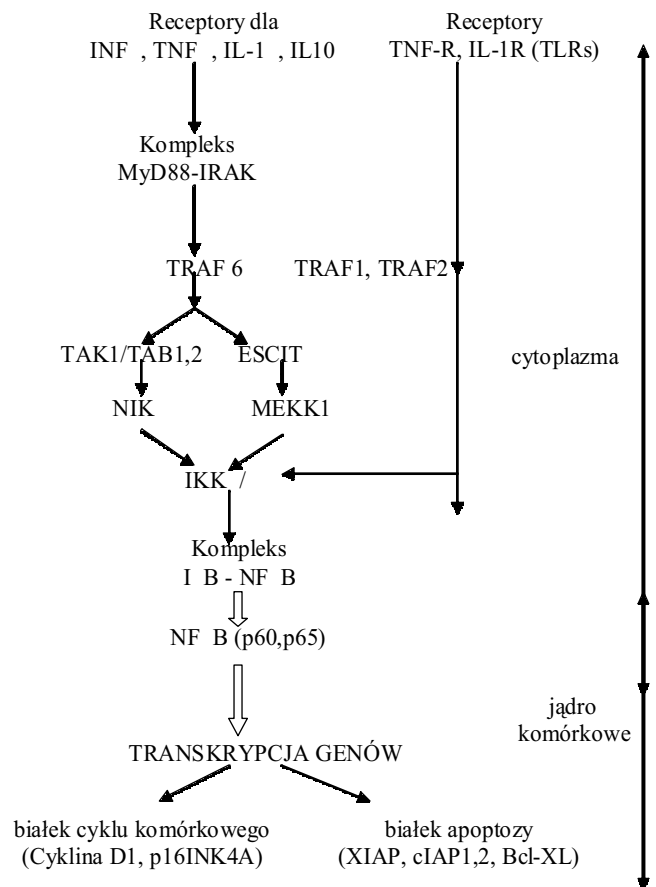
Celem pracy jest przedstawienie najnowszej wiedzy dotyczącej roli ekspresji rodziny cząsteczek NF- κ B i białek biorących udział w aktywacji transkrypcyjnego czynnika jądrowego w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy i produkcji cząsteczek adhezyjnych w onkogenezie i progresji nowotworu.

Charakterystyka rodziny cząsteczek transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- κ B

NF- κ B/Rel to rodzina białek będących aktywatorami transkrypcji [1-6]. Obejmuje ona białka strukturalnie podobne (u ssaków 5 rodzajów), takie jak: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB, c-Rel, które wiążą się z DNA jako homo- lub heterodimery i których aktywność jest regulowana przez białka z rodziny I κ B (I κ B- α , I κ B- β , I κ B-c, p105, p100) [7]. Wszystkie białka rodziny NF- κ B posiadają homologiczną Rel domenę odpowiedzialną za łączenie się z DNA, dimeryzację i interakcję z I κ B [7]. Najlepiej scharakteryzowanym heterodimerem, określanym jako NF- κ B jest p50/RelA. Zbudowany jest on z dwóch podjednostek: białka p50, będącego produktem genu NF- κ B1 i białka p65, stanowiącego produkt genu RelA [4]. NF- κ B/Rel odpowiedzialny jest za aktywację transkrypcji genów w odpowiedzi na obecność w środowisku pozakomórkowym: cytokin (np. TNF α), mitogenów (np. PHA, anti-CD3, anti-CD2) oraz bakterii (enterotoksyny *Staphylococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*), wirusów (HBV, HTLV-1), leków (np. cykloheksamid) i wielu innych czynników [1-6]. Do genów aktywowanych przez NF- κ B należą m.in.: geny dla cytokin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF α , LT α / β), czynników wzrostu (GM-CSF), immunoreceptorów (MHC), molekuł adhezyjnych (ICAM, VCAM, ELAM), białek ostrej fazy (SAA), enzymów (iNOS, COX-2), wirusów i wielu innych biorących udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej, procesów zapalnych, w kontroli cyklu komórkowego i apoptozy oraz onkogenezie (cIAP1, cIAP2, FasL, c-myc, p53, Cyklina D1) [1-4, 7]. NF- κ B odpowiedzialny jest także za inicjację m.in. transkrypcji genów chroniących komórki

przez apoptozą lub genów zwiększających oporność komórek guza na stosowane leczenie przeciwnowotworowe [6, 8-11].

We wszystkich komórkach z wyjątkiem limfocytów B nieaktywny NF- κ B występuje w cytoplazmie w połączeniu z białkiem I κ B [1, 3-5]. Aktywacja NF- κ B występująca w odpowiedzi na zadziaływanie sygnału pozakomórkowego polega na translokacji NF- κ B z cytoplazmy do jądra komórkowego [4, 12]. I κ B, ulegający fosforylacji przez IKK α / β (I κ B kinase), hamuje aktywność heterodimeru p50/RelA utrzymując go w cytoplazmie i uniemożliwiając jego wiązanie z DNA [7]. W odpowiedzi na sygnał pozakomórkowy np. TNF α (p55) dochodzi do fosforylacji reszt serynowych I κ B, ubiquitinizacji i jego degradacji. Odłączenie I κ B i uwolnienie NF- κ B pozwala na translokację NF- κ B z cytoplazmy do jądra komórkowego, wiązanie z DNA i aktywację odpowiednich genów m.in. genów dla mediatorów zapalenia, karcynogenezy, pro- i antyapoptotycznych regulatorów oraz genów dla I κ B [7]. Nowo zsyntetyzowany I κ B łączy się w jądrze komórkowym z NF- κ B (p50/RelA) i transportuje go z powrotem do cytoplazmy [4].



Ryc. 1. Schemat udziału rodziny cząsteczek transkrypcyjnego czynnika jądrowego w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy

Rola *NF-κB* w aktywacji apoptozy

Apoptoza, czyli programowana śmierć komórki jest szczególnym mechanizmem eliminowania tj. samouni-
ceścia komórek, które stanowią potencjalne lub rze-
czywiste zagrożenie. Apoptoza występuje zarówno w wa-
runkach fizjologicznych jak i patologicznych. Układ re-
gulacyjny apoptozy obejmuje dwa zasadnicze mechani-
zmy kontroli. Jeden podlega białkom z rodziny
Bcl-2/Bax [13-18] drugi kontrolowany jest przez kas-
pazy [14, 19-21]. Sygnałem do rozpoczęcia apoptozy
może być zadziaływanie czynników pozakomórkowych, jak
i wewnątrzkomórkowych [22, 23].

Zainicjowanie apoptozy może wiązać się z pobu-
dzeniem receptora Fas/APO-1/CD95, receptora dla
TNF (TNFR-1), receptora dla NGF (NGFR), CD30,
CD40, OX40, 4-1BB, które posiadają części zwane
domenami śmierci (DD – *death domain*). Receptory te
przekazują sygnał apoptotyczny aktywujący prokaspazy,
głównie kaspazę-8. W końcowym etapie apoptozy do-
chodzi do zmian nieodwracalnych w komórce m.in. frag-
mentacji DNA i dezintegracji jądra komórkowego [7].

Sygnałem do rozpoczęcia apoptozy może być uszko-
dzenie DNA komórki prowadzące do wzrostu ilości bia-
łka p53 [7, 24]. Wzrost ilości białka p53 poprzez p21
aktywuje geny hamujące proliferację i doprowadza do
zatrzymania komórki w fazie G₁ Na okres potrzebny do
naprawy DNA [14, 15, 24]. Gdy naprawa DNA nie
jest możliwa, p53 kieruje komórkę na drogę apoptozy
poprzez aktywowanie transkrypcji Bax i jego transloka-
cję z cytoplazmy do mitochondrium [25]. Regulacja
apoptozy na poziomie mitochondrium związana jest
z działaniem białek promujących apoptozę tj. Bax, Bak,
Bad, Bcl-X_S oraz białek hamujących apoptozę tj. Bcl-2,
Bcl-X_L. Łączą się one w homo- heterodimery tworząc
kanały w błonie mitochondrialnej, które odgrywają
istotną rolę w kontroli zmian międzybłonowego poten-
cjału mitochondrialnego [26]. Przesunięcie równowagi
w stronę białek promujących apoptozę doprowadza do
otwarcia kanałów i ucieczki do cytoplazmy cytochromu
c, jonów Ca²⁺, wody i czynnika indukującego apoptozę
(AIF – *apoptosis inducing factor*), białka Diablo/Smac
[27, 28]. Uwolniony cytochrom c rozpoczyna reakcje
kaskadową aktywując Apaf-1 (*Apoptosis activation fac-
tor*), który dalej aktywuje kaspazę-9 i kaspazę-3. Kas-
paza-3 odpowiedzialna jest za proteolizę białek tj. p21-
activated kinases (PAK), pRb, białek cytoszkieletu [14,
19, 29]. Proteina Diablo/Smac uwolniona z mitochon-
drium promuje proces apoptozy poprzez przyłączenie
się do cząsteczek XIAP, cIAP1 i cIAP2 umożliwiają-
cych aktywację kaspaz [30]. Sygnał ten również akty-
wuje kaspazę-8, a następnie kaspazę-9 i kaspazę-3.

Rola rodziny białek *NF-κB* w regulacji procesu
apoptozy jest nadal dyskutowana. Antyapoptotyczne
działanie *NF-κB* uwidacznia się poprzez m.in. pobu-

dzenie receptora dla TNFα (TNF-R) aktywującego
NF-κB, który indukuje transkrypcję i ekspresję inhibi-
torów kaspaz tj. XIAP, cIAP1 i cIAP2 oraz aktywuje
Bcl-X_L i Blf-1 [31, 32, 15]. Innym przykładem akty-
wacji procesu apoptozy związanego z pobudzeniem bia-
łka *NF-κB* jest wzrost ekspresji proteiny, biorącej udział
w regulacji cyklu komórkowego tj. Cykliny D1 [33-35].
Antyapoptotyczne działanie czynnika jądrowego uwi-
dacznia się również poprzez aktywację cząsteczek
TRAF1 i TRAF2 [36].

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć prace
potwierdzające znaczenie rodziny białek *NF-κB* w pro-
mowaniu procesu apoptozy w różnych typach komórek
[37, 38]. Jednym z mechanizmów pobudzenia zjawisk
prowadzących do apoptozy jest wpływ *NF-κB* na wzrost
ekspresji genów dla TNFα oraz c-myc [39]. Wiele ba-
dań wskazuje także na rolę *NF-κB* w promowaniu apop-
tozy na drodze pobudzenia transkrypcji receptora FasL
[40, 41]. Niektórzy badacze nie potwierdzają jednak
możliwości aktywacji apoptozy przez *NF-κB* za pośred-
nictwem ekspresji genu dla FasL [42, 43].

W regulacji procesu apoptozy ważną rolę odgrywają
również wzajemne oddziaływania białek biorących
udział w kaskadzie programowanej śmierci komórki.
Przykładem jest, opisywane w literaturze, potencjalne
znaczenie proteiny p53 w aktywności *NF-κB*. W do-
stępnym piśmiennictwie można znaleźć prace, które
dowodzą o istnieniu kompetycyjnego współzawodnic-
stwa między *NF-κB* a p53 o możliwość przyłączenia do
koaktywatora p300 [44]. Praca Liu i wsp. [45], potwier-
dza antagonistyczne działanie p53 w stosunku do
NF-κB. Autorzy podkreślają znaczenie enzymu – ki-
nazy fosforyzującej p53 w odpowiedzi na uszkodzenie
DNA, który może fosforylować również karboksylowy
koniec cząsteczki IκB-α. Inne doniesienia nie potwier-
dzają tych spostrzeżeń. Ryan [46] i Perkins [47] do-
wodzą, że białko p53 może aktywować *NF-κB* na dro-
dze, nie do końca jeszcze poznanego, mechanizmu lub
poprzez indukcję ekspresji białka p21^{Waf1}, które hamu-
je cyklinę E/Dck2 i blokuje zdolność do łączenia się
NF-κB z koaktywatorem p300 i CBP. Chen i wsp. [7]
opisują inny mechanizm wzajemnego oddziaływania bia-
łek kaskady czynnika *NF-κB*. Autorzy podkreślają rolę
kaspazy-3 w degradacji cząsteczki IκB, co powoduje
łatwiejszą jej degradację przez enzymy proteasomów
w odpowiedzi na działanie czynników indukujących
NF-κB. Badacze podkreślają jednak możliwość przyłą-
czenia i hamowania, również *NF-κB*. W tym mechani-
zmie geny antyapoptotycznych cząsteczek nie ulegają
transkrypcji a proces apoptozy nie jest hamowany [7].
Inni autorzy potwierdzają możliwość aktywacji czynni-
ka *NF-κB* przez kaspazy, pod pewnymi warunkami.
Chaudhary i wsp. [48] opisują rolę kaspazy-8, kaspazy-
10 oraz MRIT w aktywacji zjawisk prowadzących do

pobudzenia NIK i interakcji z $IKK\alpha/\beta$ i co za tym idzie czynnika $NF-\kappa B$.

Przytoczone prace wskazują, zatem, że regulacja pozytywna lub negatywna procesu apoptozy, na drodze aktywacji rodziny czynnika transkrypcyjnego $NF-\kappa B$, jest procesem złożonym i zależy od przewagi czynników pobudzających lub hamujących ekspresję białek uczestniczących w kaskadzie opisywanych zjawisk.

Rola $NF-\kappa B$ w regulacji cyklu komórkowego

Prolifercja kontrolowana jest na poziomie cyklu komórkowego przez szereg czynników ze środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego. Motorem cyklu komórkowego są kompleksy cyklin z kinazami proteinyowymi zwanych kinazami zależnymi od cyklin (*cyclin-dependent kinases*) [49-54]. Zidentyfikowano 9 typów cyklin oznaczonych od A do I oraz 11 kinaz zależnych od cyklin. Ekspresja cykliny B1, A, E, D jest periodyczna i występuje w ściśle określonych fazach cyklu. Kompleksy cyklin z kinazami zależnymi od cyklin fosforylują białka w poszczególnych fazach cyklu komórkowego, umożliwiając przejście komórki z jednej fazy cyklu do drugiej np. cykliny D (D1, D2, D3) wraz z CDK4 lub CDK6 jest odpowiedzialna za fosforylację pRb, uwolnienie czynników transkrypcyjnych (E2F, DPI 1-2), przejście komórki z fazy G_0 do G_1 i wejście komórki do fazy S. Aktywacja CDK zależy od przyłączenia cykliny, fosforylacji i defosforylacji oraz obecności inhibitorów. Inhibitory hamujące w sposób bezpośredni lub pośredni kompleksy cykliny/CDK podzielono na: INK4 – inhibitory CKD4, w skład, którego wchodzi p15, p16, p18, p19 oraz CIP/KIP (*cyclin/kinase inhibitory proteins*) składające się z p21, p27, p57. Inhibitory z grupy INK4 działają wyłącznie na kompleks cykliny D z CDK4 lub CDK6. Inhibitory z grupy CIP/KIP mogą hamować funkcję kompleksów cykliny z CDK występujących w fazie G_1 i S (cykliny D/CDK4, cykliny E/CDK2, cykliny A/CDK2) oraz w mniejszym stopniu cykliny B/CDK1 [49-54]. Dodatkową kontrolę sprawują białka z rodziny Rb oraz p53, których działanie polega na supresji proliferacji np. p53 poprzez zwiększenie ekspresji p21 aktywuje geny hamujące proliferację doprowadzając do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G_1/S i ewentualnie indukcji apoptozy w przypadku uszkodzenia DNA lub zahamo-

wania cyklu w fazie G_2/M , gdy DNA nie ulegnie replikacji [49, 50, 55]. Udział białek z rodziny czynnika transkrypcyjnego $NF-\kappa B$ w regulacji cyklu komórkowego polega na ułatwieniu przejścia z fazy G_1 do S poprzez hamowanie aktywacji lub funkcji p53, jak również wzmożonej ekspresji cykliny D1 [33, 34, 36, 56]. $NF-\kappa B$ może też pobudzać przejście fazy G_2 do M poprzez hamowanie ekspresji GADD45 (*DNA-damage protein 45*), białka blokującego kompleks cykliny B/CDK2 [7].

Rola $NF-\kappa B$ w onkogenezie

Zdolność białek z rodziny czynnika transkrypcyjnego $NF-\kappa B$ w supresji apoptozy oraz regulacji cyklu komórkowego wskazuje, że $NF-\kappa B$ może odgrywać istotną rolę w onkogenezie. Wzmoczona ekspresja $NF-\kappa B$ została potwierdzona w wielu rakach m.in. raku piersi, płuca, tarczycy, T i B białaczkach, prostaty, pęcherzyka żółciowego oraz rakach głowy i szyi [4, 57-60]. Wczesniejsze prace wskazują na rolę $NF-\kappa B$ w transformacji nowotworowej, co potwierdza fakt, że v-Rel, homolog c-Rel o właściwościach onkogenu powoduje transformację komórek ssaków *in vivo*. Hamowanie aktywności $NF-\kappa B$ przez wzmożoną ekspresję $I\kappa B-\alpha$, powodowało rozrost komórek T białaczki i związane było z dłuższym przeżyciem transgenicznym myszy [7]. Geny kodujące c-Rel, $NF-\kappa B2$ (p100/p52), p65/RelA, Bcl-3 są ponadto zlokalizowane w tych regionach genomu, który związany jest m.in. ze zjawiskiem amplifikacji onkogenów. Zjawisko to potwierdzono w przypadkach B non-Hodking *lymphoma*, w wielu chłoniakach, w tym chłoniakach skóry oraz komórkach raków [4, 7]. Inny mechanizm przedstawia Wadgaonkar i wsp. [44], którzy podkreślają znaczenie antagonistycznego działania $NF-\kappa B$ w stosunku do białka p53, jak i wzmożonej ekspresji cykliny D, co w rezultacie prowadzi do nieograniczonej proliferacji [33, 34, 36, 56]. Również wzmożona transkrypcja antyapoptotycznych genów dla cIAP1, cIAP2, XIAP, Bcl-X_L aktywowana za pośrednictwem $NF-\kappa B$ dodatkowo sprzyja możliwości ucieczki mechanizmów zachodzących w komórce spod kontroli i w następstwie tego do zahamowania apoptozy [61]. Czynniki sprzyjającymi onkogenezie jest także pozytywna regulacja ekspresji genów dla m.in. molekuł adhezyjnych, VEGF, COX-2, chemokin, które bezpośrednio nasilają proces angiogenezy [7].

Piśmiennictwo

1. Baeuerle PA, Baltimore D. NFκB: Ten years after. *Cell* 1996; 87: 13-18.
2. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NFκB in the immune system. *Ann. Rev Immunol* 1994; 12: 141-146.
3. Baldwin Jr AS. The NFκB and IκB proteins: new discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 649-154.
4. Gilmore TD, Koedood M, Piffat KA, White DW. Rel/NF-κB/IκB proteins and cancer. *Oncogene* 1999; 13: 1367-1474.
5. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-κB. *Ann Rev Cell Biol* 1994; 10: 405-410.
6. Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS Jr. NFκB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and cIAP1 and cIAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998; 281: 1680-1685.

7. Chen F, Castranova V, Shi X. New Insights into the role of Nuclear Factor- κ B in Cell Growth Regulation. *Am J Pathol* 2001; 159: 387-391.
8. Boland MP, Foster SJ, O'Neil LAJ. Danarubicin activates NF κ B and induces NF κ B-dependent gene expression in HL-60 promyelocytic and Jurkat T lymphoma cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12952-12957.
9. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 225-231.
10. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF κ B transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-6857.
11. Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF κ B1 precursor protein and the activation of NF κ B. *Cell* 1994; 78, 773-779.
12. Deptala A, Bedner E, Gorczyca W, Darzynkiewicz Z. Simple assay of activation of nuclear factor kappa B (NF κ B) by laser scanning cytometry (LSC). *Cytometry* 1998; 33: 376-384.
13. Hockenberry DM. Bcl-2 in cancer, development and apoptosis. *J Cell Sci* 1995; 18: 51-57.
14. Kumar S. The Bcl-2 family of proteins and activation of the ICE-CES-3 family of proteases: a balancing act in apoptosis? *Cell Death Diff* 1997; 4: 2-10.
15. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998; 17: 3225-3229.
16. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 1994; 124: 1-9.
17. Yang E, Zha J, Jockel J, Boise LH, Thompson CB, Korsmeyer SJ. Bad, a heterodimeric partner for Bcl-Xl and Bcl-2 displaces bax and promotes cell death. *Cell* 1995; 80: 285-191.
18. Zamzani N, Susin SA, Marchetti P, Hirsch T, Gomez-Monterrey I, Casteolo M. Mitochondrial control of nuclear apoptosis. *J Exp Med* 1996; 183: 1533-1539.
19. Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Lane BR, Dixit VM. Interaction of CED-4 with CED-3 and CED-9: a molecular framework for cell death. *Science* 1997; 175: 1122-1129.
20. Kuwana T, Smith JJ, Muzio M, Dixit V, Newmeyer DD, Krnbluth S. Apoptosis induction by caspase-8 in amplified through mitochondrial release of cytochrome c. *J Biol Chem* 1998; 273: 1689-1695.
21. Marzo I, Susin SA, Petit PX, Ravagnan L, Brenner C, Larochette N, Zamzani N, Kroemer G. Caspases disrupt mitochondrial membrane barrier function. *FEBS Lett* 1998; 427: 198-203.
22. Ashkenzai A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-1310.
23. Greek DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1314.
24. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-329.
25. Wolter KG, Hsu YT, Smith CL, Nechushtan A, Xi XG, Youle RJ. Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis. *J Cell Biol* 1997; 139: 1281-1289.
26. Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q, Ellerby L, Bredesen D, Reed JC. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4997-5004.
27. Clurman BE, Groudine M. The CDKN2A tumor-suppressor gene - a tale of two proteins. *N Engl J Med* 1998; 338: 910-916.
28. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar A, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, Aderem A. The toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401: 811-819.
29. Lazebnik YA, Kaufmann SH, Desnoyers S, Poirier GG, Earnshaw WC. Cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE. *Nature* 1994; 371: 346-352.
30. Verhagen AM, Ekert PG, Pakush M, Silke J, Connolly LM, Reid GE, Moritz RL, Simpson RJ, Vaux DL. Identification of Diablo, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell* 2000; 102: 43-48.
31. Dahl AM, Klein C, Andres PG, London CA, Lodge MP, Mulligan RC, Abbas AK. Expression of Bcl-XL restores cell survival, but not proliferation off effector differentiation, in CD28-deficient T lymphocytes. *J Exp Med* 2000; 191: 2031-2036.
32. LaCasse EC, Baird S, Korneluk RG, McKenzie AE. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene* 1998; 17: 3247-3251.
33. Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, Pestell RG, Baldwin AS Jr. NF κ B controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5785-5790.
34. Hinz M, Krappmann D, Eichten A, Heder A, Scheidereit C, Strauss M. NF κ B function in growth control: Regulation of Cyclin D1 expression and G0/G1-to-S phase transition. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 2690-2695.
35. Joyce D, Bouzazhah B, Fu M, Albanese C, D'Amico M, Steer J, Klein JU, Lee RJ, Segau JE, Westwick JK, Der CJ, Pestell RG. Integration of Rac-dependent regulation of cyclin D1 transcription through a nuclear factor κ B-dependent pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 25245-25250.
36. Wang CY, Mayo MM, Baldwin Jr AS. TNF and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF κ B. *Science* 1996; 274: 784-789.
37. Aggarwal BB. Apoptosis and nuclear factor - κ B: a tale of association and dissociation. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1033-1038.
38. Barkett M, Gilmore TD. Control of apoptosis by Rel/NF κ B transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6910-6916.
39. Hsu SC, Gavrilin MA, Lee HH, Wu CC, Han SH, Lai MZ. NF κ B-dependent Fas ligand expression. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2948-2955.
40. Ivanov VN, Lee RK, Podack ER, Malek TR. Regulation of Fas-dependent activation induced T cell apoptosis by cAMP signaling: a potential role for transcription factor NF κ B. *Oncogene* 1997; 14: 2455-2460.
41. Kasibhatla S, Brunner T, Genestier L, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF κ B and AP-1. *Mol Cell* 1998; 1: 543-549.
42. Latinis KM, Norian LA, Eliason SL, Koretzky GA. Two NFAT transcription factor binding sites participate in the regulation of CD95 (Fas) ligand expression in activated human T cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 31427-31434.
43. Rivera-Walsh I, Cvijik ME, Xiao G, Sun SC. The NF κ B signaling pathway is not required for Fas ligand gene induction but mediates protection from activation-induced cell death. *J Biol Chem* 2000; 275: 25222-25229.
44. Wadgaonkar R, Phelps KM, Haque Z, Williams AJ, Silverman ES, Collins T. CREB-binding protein is nuclear integrator of nuclear factor κ B and p53 signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 1879-1884.
45. Liu L, Kwak YT, Bex F, Garcia-Martinez LF, Li XH, Meek K, Lane WS, Gaynor RB. DNA-dependent protein kinase phosphorylation of I κ B α and I κ B β regulates NF κ B DNA binding properties. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 4221-4129.

46. Ryan KM, Ernst MK, Rice NR, Vousden KH. Role of NF κ B in p53-mediated programmed cell death. *Nature* 2000; 404: 892-897.
47. Perkins ND, Felzien LK, Betts JC, Leung K, Beach DH, Nabel GJ. Regulation of NF κ B by cyclin-dependent kinases associated with the p300 coactivator. *Science* 1997; 275: 523-529.
48. Chaudhary PM, Eby MT, Jasmin A, Kumar A, Liu L, Hood L. Activation of the NF κ B pathway by caspase 8 and its homologs. *Oncogene* 2000; 19: 4451-4459.
49. Bartek J, Bartkova J, Lukas J. The retinoblastoma protein pathway in cell cycle control and cancer. *Exp Cell Res* 1997; 237: 1-9.
50. Cordon-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol* 1995; 147: 545-549.
51. Darzynkiewicz Z, Gong J, Juan G, Ardeli B, Traganos F. Cytometry of cyclin proteins. *Cytometry* 1996; 25: 1-6.
52. Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer. *Cell* 1992; 66: 441-449.
53. Hunter T. Braking the cycle. *Cell* 1993; 75: 839-843.
54. Sherr CJ. Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993; 73: 1059-1063.
55. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders Company, wyd. 6, New York, 1998.
56. Biswas DK, Crus AP, Gansberger E, Pardee AB. Epidermal growth factor-induced nuclear factor κ B activation: a major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8542-8547.
57. Bargou RC, Leng C, Krappmann D, Emmerich F, Mapara MY, Bommert K, Royer HD, Scheidereit C. High-level nuclear NF κ B and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed-Stenberg cells. *Blood* 1996; 87: 4340-4344.
58. Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF κ B transcription factor complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 1995; 11: 999-1005.
59. Ondrey NG, Dong G, Sunwoo J, Cheu Z, Wolf JS, Crowl-Bancroft CV, Mkaida N, Van Waes C. Constitutive Activation Of Transcription Factors NF κ B, AP-1 and NF-IL6 in Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines that Express Pro-inflammatory Pro-, angiogenic Cytokines. *Molecular Carcinogenesis* 1999; 26: 119-125.
60. Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM, Sonenshein GE. Aberrant nuclear factor κ B/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest* 1997; 100: 2952-2957.
61. Chen F, Castranova V, Shi X. New Insights into the role of Nuclear Factor- κ B a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 7-12.