

NF- κ B信号通路在结直肠癌中的作用机制及治疗新策略的研究进展

李 伟*, 侯明星[#]

内蒙古医科大学附属医院胃肠外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年5月26日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月29日

摘 要

结直肠癌(CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,近年来随着手术切除、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等治疗手段的发展, CRC患者的5年生存率显著提高,然而,疾病的转移和复发仍然是CRC临床治疗的挑战。因此,确定结直肠癌的有效治疗靶点,提高治疗的敏感性是提高患者生存率的关键。通过查阅文献,可以发现NF- κ B信号通路广泛参与癌症的发生和发展。在结直肠癌中, NF- κ B在细胞增殖、凋亡、血管生成和转移等癌症相关过程中发挥关键作用。但是这些表明NF- κ B参与癌症相关过程的证据都是从细胞系和动物模型中获得的,因为缺乏对人体组织的研究,所以其在结直肠癌患者中的临床证据有限。本文将总结NF- κ B如何参与结直肠癌的发展和进展的相关证据,并对未来的工作进行评论。

关键词

NF- κ B信号通路, 结直肠癌, 转移

Research Progress on the Mechanism of NF- κ B Signaling Pathway in Colorectal Cancer and New Therapeutic Strategies

Wei Li*, Mingxing Hou[#]

Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 26th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 29th, 2025

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 李伟, 侯明星. NF- κ B 信号通路在结直肠癌中的作用机制及治疗新策略的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(4): 839-845. DOI: 10.12677/hjbm.2025.154089

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors. In recent years, with the development of treatment methods such as surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy, the 5-year survival rate of CRC patients has significantly improved. However, metastasis and recurrence of the disease remain major challenges in the clinical treatment of CRC. Therefore, identifying effective therapeutic targets for colorectal cancer and enhancing treatment sensitivity are crucial for improving patient survival rates. Through literature review, it can be found that the NF- κ B signaling pathway is widely involved in the occurrence and development of cancer. In colorectal cancer, NF- κ B plays a key role in cancer-related processes such as cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and metastasis. However, the evidence indicating the involvement of NF- κ B in these cancer-related processes is mainly obtained from cell lines and animal models. Due to the lack of studies on human tissues, the clinical evidence for NF- κ B in CRC patients is limited. This article will summarize the relevant evidence on how NF- κ B participates in the development and progression of colorectal cancer and comment on future work.

Keywords

NF- κ B Signaling Pathway, Colorectal Cancer, Metastasis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠肿瘤(colorectal neoplasia and colorectal cancer, CRC)是全球范围内发病率排名第三位[1], 被认为是全球癌症相关死亡的主要原因, 在中国, 男性与女性结直肠癌的发病率则均居于第四位, 死亡率居于第五位[2]。尽管近年来随着手术切除、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等治疗手段的发展, CRC 患者的 5 年生存率显著提高[3], 但是, 疾病的转移和复发仍然是 CRC 临床治疗的挑战。因此, 确定 CRC 的有效治疗靶点, 提高治疗的敏感性是提高患者生存率的关键, 然而随着化疗和靶向治疗的获益已达到平台期, 所以目前迫切需要新的预后生物标志物以及有效的治疗策略从而提高患者生存结局。通过阅读文献发现, NF- κ B 信号通路作为调控细胞应激反应、炎症与免疫的关键通路, 其异常活化与多种癌症的发生发展密切相关。在 CRC 中, 该通路通过调控细胞增殖、凋亡、血管生成及转移等过程, 参与肿瘤微环境的构建与恶性表型的维持。

2. NF- κ B 通路

2.1 NF- κ B 结构

NF- κ B 是一个转录因子家族, 在多种生理病理过程中发挥重要作用。NF- κ B 蛋白有一个 N 端 DNA 结合和二聚化区域, 这个区域被称为 Rel 同源结构域(Rel homology domain, RHD), 且包含一个核定位序列(nuclear localization sequence, NLS), RHD 允许 NF- κ B 蛋白进入细胞核, 结合特定的 DNA 位点(κ B 位点), 并激活或抑制靶基因的转录, 以实现特定的生物学结果[4]。此外, NF- κ B 家族有 5 个转录因子, 分别是 p65 (RelA)、RelB、c-Rel、p105/p50 和 p100/p52, 这些转录因子会对参与生物过程中的基因表达进行调

节。这些过程包括炎症、细胞的发育和分化、细胞周期的进程、细胞迁移等。

在脊椎动物中, NF- κ B 超家族可以分为两个亚家族: ① 以前体形式合成的 NF- κ B 蛋白, 包括脊椎动物 p100 和 p105, p100 和 p105 会进一步被 20S 蛋白酶体加工成小体, 消除它们的 c 端半体, 从而形成 p50 和 p52 的活性形式, ② 以及以成熟形式产生的 Rel 蛋白, 包括脊椎动物 RelA、RelB 和 c-Rel。这两个亚家族可以通过其 RHD 的序列比对和序列 C 末端到 RHD 的序列比对来区分[5]。即 NF- κ B 蛋白含有 c 端抑制锚蛋白(ankyrin, ANK)重复结构域, Rel 蛋白含有 c 端转激活结构域[5]。

2.2. NF- κ B 活化及信号通路

NF- κ B 有两种不同的通路, 典型的和非典型的 NF- κ B 通路, 两种通路具有不同的激活机制。典型 NF- κ B 通路可被多种炎症细胞因子激活, 其中常见的是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), TNF- α 是一种强有力的促炎细胞因子, 在免疫功能、炎症、细胞生长、分化和凋亡的调节中起着至关重要的作用。同时也有报道称 TNF- α 作为 NF- κ B 信号传导的上游介质, 其可诱导 RelA 核易位, 从而促进癌细胞转移以及促进其恶性转化[6]。典型 NF- κ B 通路也可被病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)激活, 像细胞上的模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRRs)、toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)和 t 细胞受体(T cell receptor, TCR), 被 PAMPs 激活时, 典型途径就启动了。

典型 NF- κ B 通路的激活最重要的是依赖于 I κ B 激酶(IKK)复合物的形成, IKK 复合物则是由三个亚基组成: 催化亚基 IKK α 和 IKK β , 以及调节亚基 NF- κ B 必需调节剂(NEMO 或 IKK γ) [7]。在静息细胞中, 典型的 NF- κ B 蛋白通常与其抑制剂 I κ B 结合, 并在细胞质中处于失活状态。在炎症因子的刺激下, 比如 TNF- α 和 IL-6, I κ B 被 IKK 复合物磷酸化, 然后发生泛素化和蛋白酶体降解, 导致释放游离的 NF- κ B 二聚体(含 p50 和 p65 亚基) [8]。二聚体随后易位进入细胞核并激活下游靶基因的转录。在典型通路中, NF- κ B 还能诱导 i κ B α , 并且 i κ B α 通过负反馈机制抑制 NF- κ B, 这一途径是快速作用和可逆的, 而非典型途径主要通过 IKK α 激活 p52 和 RelB, 与典型途径相比, 非典型途径中 NF- κ B 的激活速度较慢且持续时间较长[4]。而且非典型途径只对一小部分受体有反应, 比如淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin- β receptor, LT β R)、TNF 家族 b 细胞活化因子受体(B cell activating factor receptor, BAFFR)、CD40 和 NF- κ B 受体激活因子(receptor activator of NF- κ B, RANK), 这些受体在与特定配体结合后, 会激活 NF- κ B 诱导激酶(NIK), 进而磷酸化并激活 IKK α [9]。激活的 IKK α 随后磷酸化 p100/RelB 异源二聚体的羧基末端丝氨酸残基, 之后再降解 p100 的 c 端 i κ b 样结构蛋白酶体, 最后导致 p100 到 p52 的加工和 p52/RelB 的核易位[8]。激活的 p52/RelB 异源二聚体随后与特异性 κ B 增强子结合, 随后激活其靶基因的转录, 这些基因参与许多生物学功能, 包括继发性淋巴细胞器官发生、b 细胞成熟和存活、树突状细胞成熟和破骨细胞分化[10]。

2.3. 炎症通过 NF- κ B 促进肿瘤的发生和发展

NF- κ B 尽管最初是在 B 细胞中发现的, 但 NF- κ B 几乎在所有的细胞中表达, 同时它也是一个更复杂的炎症调节剂。当 NF- κ B 激活后, 可诱导炎症加速向癌症方向发展。比如人类乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)是肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的主要危险因素, 慢性幽门螺杆菌感染与粘膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌有关。还有相关文献提到 NF- κ B 可能在结肠炎相关肿瘤发生过程中发挥着重要作用, 且有超过 50%的结肠炎相关肿瘤的小鼠研究中都检测到异常的 NF- κ B 活化[11]。同时在炎症反应中, NF- κ B 可通过上调许多趋化因子(CXCL1、CXCL2、CXCL3 等)和细胞因子(TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等), 在免疫反应和炎症中起中枢调节作用。并且 NF- κ B 蛋白激活引起的长期慢性炎症可导致组织损伤, 受损组织部位遗传稳定性和表观遗传状态的改变有助于产生促肿瘤微环境, 从而进一步促进肿瘤的发生与发展[10]。

3. NF- κ B 信号传导及其在结直肠癌中的重要作用

CRC 的进展可以通过多种信号通路进行调节, 比如 Int-1 (WNT)信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)通路、表皮生长因子受体通路、Ras 同源家族成员 A 通路、丝裂原活化蛋白激酶通路以及 NF- κ B 信号通路[12]。这些不同的信号通路对 CRC 的调控复杂且相互关联。本文将重点讨论 NF- κ B 信号通路是如何传导并且影响 CRC 的进展。在肿瘤进展过程中, 刺激 NF- κ B 信号通路可促进肿瘤细胞的增殖、血管生成、和抑制细胞凋亡等不同特征。

3.1 NF κ B 促进癌细胞增殖

细胞周期从 G1 期到 S 期的准确过渡对于细胞增殖的控制至关重要, 其紊乱会导致细胞增殖不受控制, 而细胞异常增殖是癌症的关键标志之一, 也是细胞分裂失调的结果[13]。其中, 细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)是由染色体 11q13 CCND1 基因编码的细胞周期(G1 期)主要调节因子[14]。当 NF- κ B 信号通路异常激活时, 增殖基因 Cyclin D1 则会过表达, 然后导致细胞增殖并诱导细胞周期阻滞在 S 期, 也会使细胞在有丝分裂信号受损的情况下快速生长, 绕过主要的细胞检查点, 最终导致肿瘤生长[15]。

3.2 NF- κ B 通路可作为 VEGF 的上游通路去刺激血管的生成

恶性细胞需要氧气和营养物质才能生存和增殖, 因此需要靠近血管进入血液循环系统。所以血管的生成在恶性肿瘤的生长、侵袭和转移中起着非常重要的作用。在大多数癌症中, 微血管的形成是肿瘤转移、复发和生存的预后指标[16]。在此过程中 NF- κ B 可通过调节促血管生成基因如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、巨噬细胞炎症蛋白-1 和 cxc 趋化因子配体 8 促进血管生成, 从而促进肿瘤侵袭。同时在肿瘤的发生发展中, 其严重依赖于充足的血液供应, 但随着实体瘤不断的生长, 核心就会变得缺氧, 在缺氧的条件下, 细胞会进行糖酵解产生大量乳酸, 有文献报道, NF- κ B 和缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)被证明在内皮细胞中可作为乳酸反应的转录因子, 从而将癌症代谢和血管生成联系起来, NF- κ B 和 HIF-1 的激活分别激活自分泌 IL-8 信号传导和触发 VEGF 的释放, 随后 VEGF 通过激活内皮细胞表达的 VEGF 受体-2 (VEGFR-2)去调控血管的形成, 这样就会促进内皮细胞增殖和存活, 从而促进血管生成和对低营养肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的代谢适应[17][18]。

3.3. NF κ B 抑制癌细胞凋亡

NF- κ B 信号通路在多数癌组织中通常呈组成性活化, 这种异常活化通过干扰细胞凋亡与细胞正常周期, 在肿瘤细胞恶化增殖中发挥重要的作用。如上所述, NF- κ B 信号通路被 TNF α 刺激后, IKKs 降解细胞内的 $\text{I}\kappa\text{B}$, 随后释放出在 S536 位点磷酸化的 RelA 等 NF- κ B 分子, RelA 从细胞质进入细胞核, 在相应的结合位点与基因结合, 启动下游基因 CCND1、Bcl-2 的转录, 调控细胞周期进程、增殖和存活[19]。CCND1 是一种致癌基因和 G1/S 过渡特异性周期蛋白, 该基因的表达升高有助于细胞周期的进展和增殖。Bcl-2 则可以抑制癌细胞的凋亡。在细胞程序性死亡中, 促凋亡蛋白 Bax 会渗透到线粒体中促进细胞色素 c 的释放, 释放后的细胞色素 c 会与促凋亡 caspases9 相互作用去促进细胞凋亡, 但是在肿瘤细胞中, NF- κ B 上调 Bcl-2 的表达, 从而阻止 Bax 渗透到线粒体和细胞色素 c 的释放去抑制癌细胞的凋亡[20]。

4. 以 NF- κ B 信号通路为靶点的肿瘤免疫治疗策略

典型 NF- κ B 信号通路在肿瘤中起着促瘤作用, 故选择性抑制典型 NF- κ B 信号通路也许可用于临床治疗。在临床上最广泛使用的调节 NF- κ B 活化的药物是糖皮质激素、非甾体抗炎药(NSAIDs)和某些抗风湿

药。例如,糖皮质激素与其受体结合,糖皮质激素受体通过蛋白-蛋白相互作用抑制 NF- κ B 激活,阻断 NF- κ B 进入 DNA 结合位点,同时它还诱导 i κ B α 的转录和合成,从而增加 NF- κ B 在细胞质中的保留[21]。柳氮磺胺吡啶作用于 NF- κ B 的核易位。大剂量的阿司匹林可抑制 IKKs 的活性从而阻断 i κ B α 的降解。除了抑制典型 NF- κ B 通路的关键组分外,另一种选择是阻断其下游靶点或上游刺激物。

4.1. 细胞膜受体靶点的抑制作用

NF- κ B 信号级联主要通过肿瘤坏死因子- α 受体、白细胞介素-1 受体、toll 样受体等等在细胞膜上启动,所以我们可以选择性地抑制细胞表面受体。比如抗肿瘤坏死因子- α 受体,在临床研究中,新一代抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单域抗体 ozoralizumab 在皮下注射后不久就显示出很高的临床疗效[22]。以及市面上常用的抗肿瘤坏死因子- α 受体药物,比如英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗和戈利木单抗。但是尽管这些药物在抑制炎症过程中的细胞因子 TNF- α 方面发挥着重要作用,但越来越多的与抗 TNF- α 药物相关的不良反应报道已经出现。比如在抗 TNF- α 治疗中可出现皮肤病,包括局部皮肤刺激或反应,皮肤感染率增加,以及肝脏对慢性感染的易感性增加,特别是对乙型肝炎病毒的再激活等等副作用[23]。最后,不同分子结构的抗 TNF- α 药物可导致不同的副作用。在这种情况下,我们应该进行新的研究,以增加我们对这些副作用反应背后的致病机制的临床知识,并且及时地预防它们,并获得对癌症患者的更好的治疗。

4.2. NF- κ B 通路中 IKK 复合物的抑制作用

从上文我们可以知道 IKK 复合物的激活在典型的 NF- κ B 通路中起着核心作用。因此抑制 IKK 复合物的激活也许也可作为一种治疗方法。比如磺胺吡啶可以抑制 IKK 复合物从而抑制 NF- κ B 通路的激活[24]。然而,使用柳氮磺胺吡啶也有相关的副作用。单用时有许多严重的副作用,其中最重要的是肾损伤。或许我们可以联合治疗,同时使用两种或两种以上具有互补作用机制的药物。这样既可以提高疗效,减少副作用,又可以潜在地针对疾病发病机制中涉及的多种途径。比如磺胺氮噻和依折替米贝联合可以显著降低 NF κ B、TNF- α 、IL-1 β 、氧化标志物和粘附分子(如 E 选择素)的水平[25]。这或许对于治疗癌症是一种很有前途的治疗策略。

4.3. 通过抑制 IKK γ /NEMO 从而阻断通路的激活

IKK γ ,也被称为 NF- κ B 必需调节剂,是 IKK 复合物的调节亚基。其抑制或抑制其与复合物的结合可使 IKK 复合物失活。与抑制 IKK α 或 IKK β 导致严重毒性不同,抑制 IKK γ 仅影响 IKK 复合物介导的 NF- κ B 通路,而不会抑制 IKK α 或 IKK β 的单独活性或非典型途径。有文献报道糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase 3beta, GSK-3 β)可以通过磷酸化 NEMO n 端结构域的几个丝氨酸残基参与 IKK γ /NEMO 调控,当 GSK-3 β 存在时可增加 NEMO 聚集体的形成,反之当小鼠在发育过程中缺乏 GSK-3 β 时会因肝脏多灶性出血性变性而死亡,而这样的症状与缺乏 nemo 的动物类似,这些数据表明,GSK-3 β 的缺失导致 NF- κ B 信号通路在对 TNF α 刺激的反应中出现缺陷[26]。或许我们也可以使用巴弗洛霉素,一种液泡质子三磷酸腺苷酶的特异性抑制剂,这种药物不会改变 GSK-3 β 蛋白的表达,但会导致 NEMO 的下调,从而抑制 NF- κ B 信号转导。还有近几年研究的 NEMO Binding Domain (NBD)肽被开发用于抑制 NEMO 与 IKK α 或 IKK β 的结合,其仅抑制炎症诱导的 NF- κ B 激活途径,对 NF- κ B 基础活性影响很小或没有影响。但是由于这种肽的低血浆稳定性和药物性问题,阻碍了进一步的临床开发[27]。目前还不清楚其是否可以进一步发展成有效的和选择性的抑制剂。

NF- κ B 通路在几乎所有慢性疾病中都起着关键作用,并得到了充分的研究和绘制。它们涉及多个参

与者, 不仅在信号传导中发挥关键作用, 而且从药物发现方面也是可靶向的。但是在临床上单纯地阻断 NF- κ B 可能不足以使肿瘤消退。故 NF- κ B 抑制剂需联合化疗、放疗等常规治疗可能更有效。此外, 临床治疗也可以联合 NF- κ B 抑制剂和其他炎症参与信号的抑制剂, 来开发针对某些癌症的有效和特异性治疗。或者可以使用纳米技术, 其可用于药物递送, 可帮助我们使用最小剂量的药物, 靶向身体的有限区域。同时考虑到 NF- κ B 参与许多生理过程的重要作用, 避免全身 NF- κ B 抑制的方法是更可取的。展望未来, 我们肯定会看到更多抑制 NF- κ B 通路的化合物, 这些化合物不仅将有资格进行临床试验, 而且还将被批准用于患者治疗。随着我们对这一途径的理解的提高, 我们将在设计抑制剂方面看到更多的重点研究, 以应用于治疗领域。

参考文献

- [1] Wu, Y., Jia, H., Zhou, H., Liu, X., Sun, J., Zhou, X., *et al.* (2021) Immune and Stromal Related Genes in Colon Cancer: Analysis of Tumour Microenvironment Based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) Databases. *Scandinavian Journal of Immunology*, **95**, e13119. <https://doi.org/10.1111/sji.13119>
- [2] Wang, Y., Yan, Q., Fan, C., Mo, Y., Wang, Y., Li, X., *et al.* (2023) Overview and Countermeasures of Cancer Burden in China. *Science China Life Sciences*, **66**, 2515-2526. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2240-6>
- [3] Pericay, C., Montagut, C., Reina, J.J., Melian, M., Alcaide, J., Tarazona, N., *et al.* (2024) SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guidelines for the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (2023). *Clinical and Translational Oncology*, **26**, 2812-2825. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03559-5>
- [4] Chadha, A. and Chadee, K. (2021) The NF- κ B Pathway: Modulation by Entamoeba Histolytica and Other Protozoan Parasites. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 748404. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.748404>
- [5] Williams, L.M. and Gilmore, T.D. (2020) Looking down on NF- κ B. *Molecular and Cellular Biology*, **40**, e00104-20. <https://doi.org/10.1128/mcb.00104-20>
- [6] Mirzaei, S., Zarrabi, A., Hashemi, F., Zabolian, A., Saleki, H., Ranjbar, A., *et al.* (2021) Regulation of Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B) Signaling Pathway by Non-Coding RNAs in Cancer: Inhibiting or Promoting Carcinogenesis? *Cancer Letters*, **509**, 63-80. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.03.025>
- [7] Yu, Z., Gao, J., Zhang, X., Peng, Y., Wei, W., Xu, J., *et al.* (2022) Characterization of a Small-Molecule Inhibitor Targeting NEMO/IKK β to Suppress Colorectal Cancer Growth. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00888-1>
- [8] Ye, Y. and Zhou, J. (2023) The Protective Activity of Natural Flavonoids against Osteoarthritis by Targeting NF- κ B Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1117489. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117489>
- [9] Sun, E., Motolani, A., Campos, L. and Lu, T. (2022) The Pivotal Role of NF- κ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8972. <https://doi.org/10.3390/ijms23168972>
- [10] Kubatka, P., Koklesova, L., Mazurakova, A., Brockmueller, A., Büsselberg, D., Kello, M., *et al.* (2023) Cell Plasticity Modulation by Flavonoids in Resistant Breast Carcinoma Targeting the Nuclear Factor Kappa B Signaling. *Cancer and Metastasis Reviews*, **43**, 87-113. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10134-x>
- [11] Zhao, H., Pan, W.M., Zhang, H.H., *et al.* (2019) Cancer Testis Antigen 55 Deficiency Attenuates Colitis-Associated Colorectal Cancer by Inhibiting NF- κ B Signaling. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1537-x>
- [12] Martin, M., Sun, M., Motolani, A. and Lu, T. (2021) The Pivotal Player: Components of NF- κ B Pathway as Promising Biomarkers in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7429. <https://doi.org/10.3390/ijms22147429>
- [13] Deng, B., Li, A., Zhu, Y., Zhou, Y., Fei, J. and Miao, Y. (2023) SHCBP1 Contributes to the Proliferation and Self-Renewal of Cervical Cancer Cells and Activation of the NF- κ B Signaling Pathway through EIF5A. *Oncology Letters*, **25**, Article No. 246. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13832>
- [14] Gesmundo, I., Pedrolli, F., Vitale, N., Bertoldo, A., Orlando, G., Banfi, D., *et al.* (2022) Antagonist of Growth Hormone-Releasing Hormone Potentiates the Antitumor Effect of Pemetrexed and Cisplatin in Pleural Mesothelioma. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11248. <https://doi.org/10.3390/ijms231911248>
- [15] Wang, X., Liu, X., Yang, Y. and Yang, D. (2022) Cyclin D1 Mediated by the Nuclear Translocation of Nuclear Factor Kappa B Exerts an Oncogenic Role in Lung Cancer. *Bioengineered*, **13**, 6866-6879.

- <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2043099>
- [16] Pan, S., Hu, Y., Hu, M., Xu, Y., Chen, M., Du, C., *et al.* (2020) S100A8 Facilitates Cholangiocarcinoma Metastasis via Upregulation of VEGF through Tlr4/NF- κ B Pathway Activation. *International Journal of Oncology*, **56**, 101-112. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4977>
 - [17] Camarda, N., Travers, R., Yang, V.K., London, C. and Jaffe, I.Z. (2022) VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. *Current Oncology Reports*, **24**, 463-474. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01224-0>
 - [18] Capece, D., Verzella, D., Di Francesco, B., Alesse, E., Franzoso, G. and Zazzeroni, F. (2020) NF- κ B and Mitochondria Cross Paths in Cancer: Mitochondrial Metabolism and Beyond. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **98**, 118-128. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2019.05.021>
 - [19] Hu, Z., Li, L., Lan, W., Wei, X., Wen, X., Wu, P., *et al.* (2022) Enrichment of Wee1/CDC2 and NF- κ B Signaling Pathway Constituents Mutually Contributes to CDDP Resistance in Human Osteosarcoma. *Cancer Research and Treatment*, **54**, 277-293. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.320>
 - [20] Liu, X., Jiang, M., Pang, C., Wang, J. and Hu, L. (2022) Sodium Selenite Inhibits Proliferation and Metastasis through ROS-Mediated NF- κ B Signaling in Renal Cell Carcinoma. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 870. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09965-8>
 - [21] Spinelli, G., Biddeci, G., Artale, A., Valentino, F., Tarantino, G., Gallo, G., *et al.* (2021) A New P65 Isoform That Bind the Glucocorticoid Hormone and Is Expressed in Inflammation Liver Diseases and COVID-19. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 22913. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02119-z>
 - [22] Oyama, S., Ebina, K., Etani, Y., Hirao, M., Kyuuma, M., Fujii, Y., *et al.* (2022) A Novel Anti-TNF- α Drug Ozoralizumab Rapidly Distributes to Inflamed Joint Tissues in a Mouse Model of Collagen Induced Arthritis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 18102. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23152-6>
 - [23] Lopetuso, L.R., Cuomo, C., Mignini, I., Gasbarrini, A. and Papa, A. (2023) Focus on Anti-Tumour Necrosis Factor (TNF)- α -Related Autoimmune Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8187. <https://doi.org/10.3390/ijms24098187>
 - [24] Lee, J.L.C. and Flavell, C.R. (2014) Inhibition and Enhancement of Contextual Fear Memory Destabilization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **8**, Article 144. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00144>
 - [25] Jaafar, F.R. and Abu-Raghif, A. (2023) Comparative Treatment of Sulfasalazine+Ezetimibe Combination and Sulfasalazine in a Rat Model with Induced Colitis. *Journal of Medicine and Life*, **16**, 1165-1169. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0194>
 - [26] Wackernagel, L.M., Abdi Sarabi, M., Weinert, S., Zusratter, W., Richter, K., Fischer, K.D., *et al.* (2022) IKK γ /NEMO Localization into Multivesicular Bodies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6778. <https://doi.org/10.3390/ijms23126778>
 - [27] Rhodes, C.A., Dougherty, P.G., Cooper, J.K., Qian, Z., Lindert, S., Wang, Q., *et al.* (2018) Cell-Permeable Bicyclic Peptidyl Inhibitors against NEMO-I κ B Kinase Interaction Directly from a Combinatorial Library. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 12102-12110. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b06738>