

Le facteur transcriptionnel NF- κ B : rôle au cours de l'oncogenèse et de la réponse au traitement anticancéreux

**Vincent Bours
Emmanuel Dejaradin
Giuseppina Bonizzi
Marie-Paule Merville
Jacques Piette**

Le facteur transcriptionnel NF- κ B joue un rôle central dans la réponse immunitaire et dans les réactions inflammatoires. Diverses observations indiquent, en outre, que NF- κ B est probablement impliqué dans le développement et la progression de cancers humains. Un rôle oncogénique direct des protéines Rel/NF- κ B n'a pas pu être mis en évidence à ce jour, à l'exception de l'oncoprotéine virale v-Rel. Il est cependant concevable qu'une activation, ou une inhibition, du facteur NF- κ B puisse participer à la progression de la maladie cancéreuse. En effet, NF- κ B inhibe l'apoptose provoquée par le TNF- α et est impliqué dans la réponse cellulaire aux dommages induits sur l'ADN par les thérapeutiques anticancéreuses. Cela conduit à suggérer que des agents inhibiteurs de l'activité NF- κ B pourraient accroître l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse.

ADRESSES

V. Bours: *chercheur qualifié FNRS*. E. Dejaradin: *boursier FRIA*. G. Bonizzi: *boursière*. Centre anticancéreux près de l'Université de Liège. M.P. Merville: *chercheur qualifié FNRS*. Laboratoire de chimie médicale et d'oncologie médicale, CHU B35, Université de Liège, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique. J. Piette: *directeur de recherche FNRS*. Laboratoire de virologie fondamentale. Laboratoire de chimie médicale et d'oncologie médicale, CHU B35, Université de Liège et Laboratoire de virologie fondamentale et d'immunologie, Institut de pathologie B23, Université de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

TIRÉS À PART

V. Bours.

Découvert en 1986, le facteur transcriptionnel NF- κ B a fait l'objet de très nombreuses études en raison de son caractère ubiquiste et de ses importantes fonctions biologiques [1, 2]. Les expériences de recombinaison homologue ont confirmé que ce complexe protéique jouait un rôle central dans la réponse immunitaire et dans les réactions inflammatoires [3, 4]. De nombreuses molécules anti-inflammatoires ou immunodépresseives modifient d'ailleurs l'activité de NF- κ B. Cependant, plusieurs observations indiquent que NF- κ B est également

impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire et le développement de cancers. Enfin, de nombreux agents anticancéreux sont capables d'activer le facteur transcriptionnel NF- κ B et le rôle joué par ce dernier dans l'apoptose et dans la réponse cellulaire aux dommages produits sur l'ADN est l'objet d'un important débat scientifique.

Structure et activation de NF- κ B

Les complexes NF- κ B sont constitués de dimères. Toutes les protéines intervenant dans la composition de

ces dimères appartiennent à une même famille : la famille Rel [4]. Ces protéines se caractérisent effectivement par la présence d'un domaine conservé, responsable des propriétés de liaison à l'ADN, de dimérisation et de localisation nucléaire. Ce domaine est retrouvé au sein du produit de l'oncogène viral *v-Rel* et du proto-oncogène *c-Rel* et est dès lors appelé « domaine Rel ».

Les protéines de la famille Rel sont généralement divisées en deux groupes en fonction de caractéristiques structurales et fonctionnelles (figure 1). Le premier groupe comprend les protéines p50 et p52, synthétisées sous la forme de précurseurs cytoplasmiques appelés respectivement p105 et p100. Après clivage protéolytique des précurseurs, les protéines p50 et p52 contiennent un domaine Rel mais sont dépourvues de domaines transactivateurs. Les protéines du deuxième groupe ne sont pas synthétisées sous la forme de précurseurs et possèdent un ou deux domaines d'activation de la transcription. Ces protéines sont c-Rel, RelA (p65), RelB, et les protéines de drosophile Dorsal et Dif.

Les complexes NF- κ B sont maintenus dans le cytoplasme des cellules par

une protéine de la famille I κ B [4] dont les membres sont I κ B- α , I κ B- β , I κ B- ϵ , p100 et p105 [4, 5]. Bcl-3 appartient à la même famille protéique mais exerce une activité différente dans le contrôle de l'activité NF- κ B [4, 6, 7]. Toutes ces protéines se caractérisent par un domaine formé de séquences répétitives dénommées « répétitions ankyrine » requises pour l'interaction avec les protéines Rel (figure 2). Les précurseurs p100 et p105 appartiennent également à la famille I κ B; ces protéines contiennent effectivement un domaine « ankyrine » dans leur portion carboxy-terminale et séquestrent dans le cytoplasme les complexes NF- κ B. Chaque protéine de la famille I κ B exerce une fonction qui lui est propre. En effet, ces protéines interagissent spécifiquement ou préférentiellement avec certains complexes dimériques NF- κ B. Par exemple, il semble bien établi que les complexes contenant la protéine RelB n'interagissent que faiblement avec I κ B- α mais sont principalement contrôlés par la protéine p100. Enfin, ces inhibiteurs répondent à des signaux différents. I κ B- α est dégradé lorsqu'une activation rapide de NF- κ B est requise (stimulation au TNF- α , par exemple) tandis qu'une activation

plus prolongée du facteur transcriptionnel, par exemple après traitement des cellules avec du LPS bactérien, requiert une phosphorylation et une dégradation d'I κ B- α et d'I κ B- β [4].

De nombreux signaux sont capables d'activer le facteur transcriptionnel NF- κ B (cytokines pro-inflammatoires, agents infectieux, stress oxydatif, etc.) [4]. Ces signaux entraînent la phosphorylation de la protéine I κ B, par exemple la phosphorylation d'I κ B α au niveau des sérines 32 et 36, et ensuite son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome (figure 3). Un mécanisme alternatif d'activation de NF- κ B implique la phosphorylation d'I κ B α au niveau de la tyrosine 42 et la dissociation du complexe NF- κ B sans dégradation de l'inhibiteur [8]. Les complexes NF- κ B sont ainsi libérés de leur inhibiteur cytoplasmique et peuvent migrer dans le noyau. NF- κ B contrôle l'expression d'un grand nombre de gènes dont les fonctions sont variées [4]. En particulier, on retrouve parmi ces gènes des médiateurs de la réponse immunitaire et de la réaction inflammatoire [3], des gènes contrôlant le cycle cellulaire...

Il existe un mécanisme de rétrocontrôle limitant l'activation de NF- κ B [4, 9]. L'induction d'une activité NF- κ B intranucléaire entraîne la liaison du facteur au niveau du promoteur du gène codant pour la protéine inhibitrice I κ B α et une néosynthèse de celle-ci. I κ B α pourrait alors à son tour pénétrer dans le noyau, y « capturer » les complexes NF- κ B actifs et les ramener dans le cytoplasme.

Activation de NF- κ B et oncogenèse

De nombreux arguments expérimentaux indiquent que NF- κ B pourrait jouer un rôle primordial dans le développement ou la progression de cancers humains [10, 11]. Ces arguments sont de plusieurs types.

- **Le gène *v-Rel* du virus de la réticuloendothéliose T (Rev-T) est un puissant oncogène.** Ce virus est responsable de lymphomes agressifs, rapidement fatals, lorsqu'il est injecté à de jeunes poulets. Le gène *v-Rel* est capable de transformer des cellules spléniques et médullaires *in vitro* et

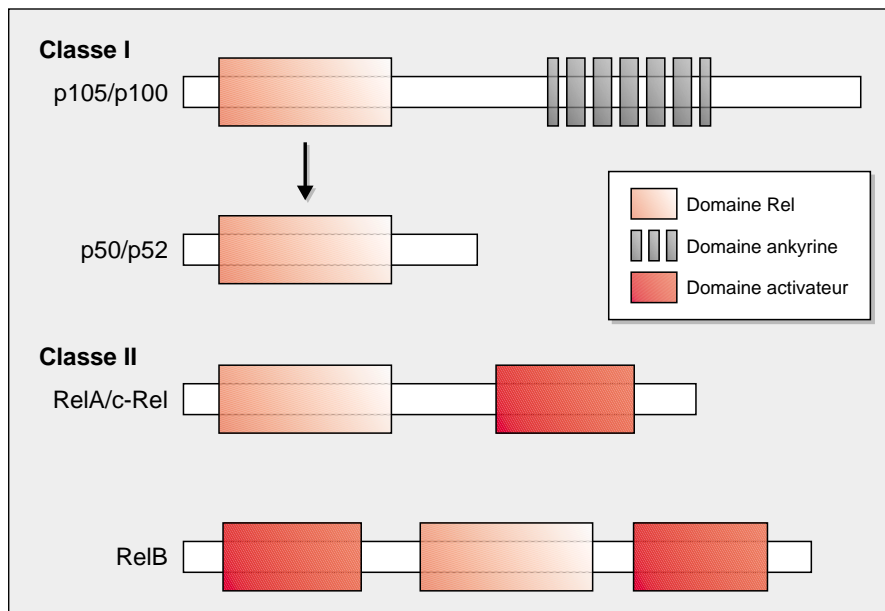


Figure 1. **Les protéines de la famille Rel/NF- κ B.** Les protéines de classe I sont synthétisées sous la forme de précurseurs cytoplasmiques. Ces précurseurs libèrent p50 ou p52 après clivage protéolytique et élimination du domaine ankyrine carboxy-terminale. Les protéines de classe II présentent un ou plusieurs domaines transactivateurs.

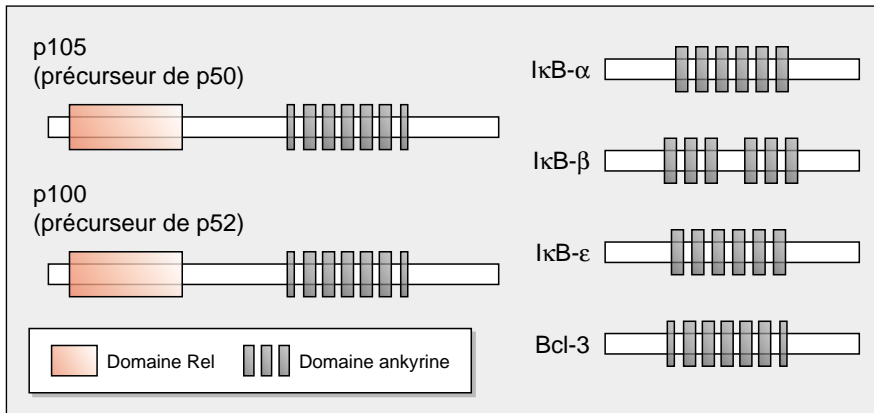


Figure 2. **Les membres de la famille IκB.** Toutes les protéines de cette famille renferment un domaine ankyrine.

provoque des leucémies et des lymphomes T lorsqu'il est exprimé chez des souris transgéniques sous le contrôle d'un promoteur spécifique des cellules lymphoïdes T [12].

• **La majorité des gènes codant pour des protéines NF-κB ou IκB sont situés sur des locus génomiques subissant des réarrangements chromosomiques dans des cancers humains** [10]. C'est le cas des gènes *c-REL*, *RELA*, *NFKB1*, *NFKB2* et *BCL-3*. Ces réarrangements chromosomiques récurrents suggèrent forte-

ment qu'une modification de l'activité NF-κB au sein de certains types cellulaires favorise la transformation cancéreuse et/ou la progression tumorale. De tels réarrangements géniques impliquant les gènes *NFKB* sont particulièrement fréquents au sein des tumeurs lymphoïdes. De plus, le locus du gène *RELA* est amplifié dans diverses tumeurs solides et il a été également observé une synthèse élevée des protéines c-Rel, p50, RelA et p100 au sein de cancers pulmonaires et de cancers du sein [10, 11].

• **Plusieurs virus oncogéniques activent NF-κB.** C'est le cas notamment de HTLV-I, du virus d'Epstein-Barr (EBV), du virus de l'hépatite B et du virus Moloney de la leucémie murine [11]. Cette activation de NF-κB dépend des protéines virales dont le rôle dans la transformation tumorale est reconnu (par exemple Tax de HTLV-I, LMP-1 d'EBV ou HBx du virus de l'hépatite B). Cependant, NF-κB n'est certainement pas le seul facteur cellulaire impliqué dans la transformation cancéreuse induite par ces virus. En revanche, l'adénovirus type 12 inhibe la fonction NF-κB; cette inhibition entraînerait une réduction de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité et permettrait ainsi aux cellules infectées d'échapper aux lymphocytes T cytotoxiques [13].

• **En dépit de ces arguments épidémiologiques et à l'exception de l'oncoprotéine v-Rel, le rôle oncogénique direct des protéines NF-κB et IκB reste à démontrer.** c-Rel ainsi que des mutants RelA et p100, ou un antisens anti-IκBα sont transformants *in vitro* mais les animaux transgéniques, ou dont le gène *NF-κB* a été invalidé, disponibles à ce jour n'ont pas montré de développement de cancers.

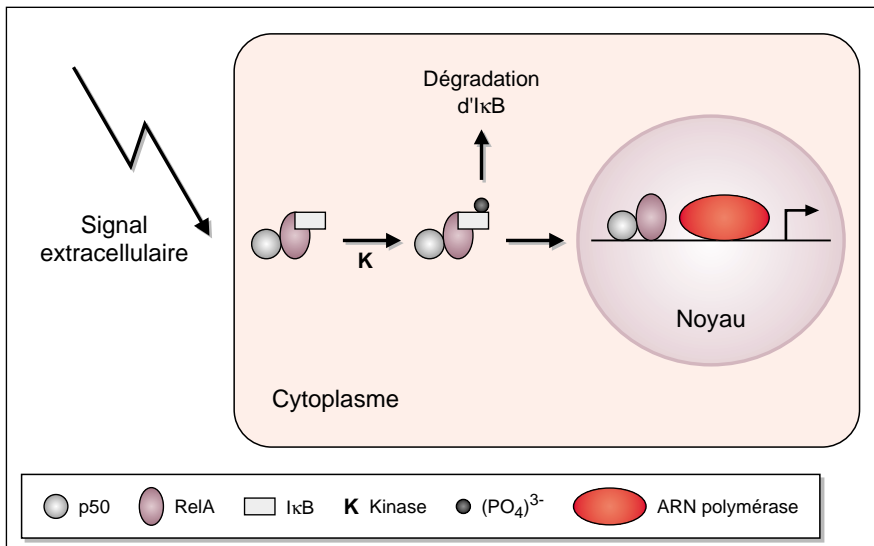


Figure 3. **Modèle d'activation du complexe NF-κB.** Dans la plupart des cellules, le facteur transcriptionnel NF-κB, ici représenté par l'hétérodimère p50/RelA, est séquestré dans le cytoplasme par un inhibiteur de la famille IκB. Un signal d'activation extracellulaire entraîne la phosphorylation et la dégradation de cet inhibiteur qui libère ainsi le complexe NF-κB actif. Celui-ci pénètre dans le noyau, se lie aux sites κB présents au niveau des promoteurs et/ou des activateurs des gènes cibles et active leur transcription.

Gènes cibles et oncogénèse

Dans la plupart des cas, il semble établi que les propriétés de liaison à l'ADN et de transactivation des protéines NF-κB soient liées à leur potentiel oncogénique. Cela est clairement établi pour v-Rel: les mutations qui détruisent ses capacités de liaison à l'ADN ou de transactivation abolissent également ses propriétés oncogéniques [11]. De façon similaire, la protéine p100 exprimée dans les tumeurs lymphoïdes à la suite des réarrangements géniques décrits est dépourvue d'une partie de ses « répétitions ankyrine ». Cette protéine tronquée est capable de pénétrer dans le noyau, de lier l'ADN et d'activer la transcription de gènes cibles [14]. Enfin, l'inactivation de l'inhibiteur IκBα par des antisens entraîne la transformation de cellules 3T3 *in vitro* tandis que la protéine Bcl-3,

dont le gène est transloqué dans certains lymphomes non hodgkiniens, est capable d'activer la transcription en s'associant aux protéines p50 ou p52 [6, 7, 15].

NF-κB participerait donc au développement ou à la progression de certains cancers en stimulant la transcription de gènes cibles. Les cellules transformées par v-Rel expriment, notamment, les facteurs de transcription HMG-14b et c-Jun, le récepteur α de l'interleukine 2, les cytokines IL-6 et MIP-1β ainsi que les molécules d'adhérence cellulaire ICAM-1 et DM-GRASP [11]. Cependant, le rôle respectif de ces différentes protéines dont l'expression est modulée par v-Rel et par NF-κB reste à définir.

Inhibition de NF-κB et cancer

Les éléments présentés ci-dessus indiquent qu'une activation du facteur transcriptionnel NF-κB pourrait favoriser le développement ou la progression de tumeurs malignes. L'inverse pourrait également se rencontrer.

L'expression des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) est réduite au sein de nombreuses tumeurs malignes humaines [16]. Il s'agit là probablement d'un des mécanismes permettant aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire. La transformation cellulaire par l'adénovirus 12 induit une réduction de l'activité NF-κB cellulaire *via* une inhibition du clivage protéolytique du précurseur p105 [13]. Cette inhibition de NF-κB serait responsable de la faible expression des protéines du CMH dans ces cellules. De façon similaire, l'inhibition de la transcription des gènes du CMH dans certaines lignées cellulaires métastatiques résultent d'une expression accrue de la protéine p50, dépourvue de domaine activateur de la transcription [17]. Enfin, notre laboratoire a récemment montré que l'expression des protéines du CMH-I au sein de cellules d'adénocarcinome mammaire est bien dépendante de NF-κB [18].

Par ailleurs, l'introduction dans les cellules coliques humaines Caco-2 de l'oncogène RAS ou de l'oncogène T moyen du virus polyoma induit une réduction de l'expression de p65 et de l'activité NF-κB cellulaire [19].

Cette inhibition de NF-κB est corrélée à une réduction de l'adhérence cellulaire à une matrice de collagène ou de laminine. Parallèlement, nous avons observé une expression abondante de la protéine inhibitrice p100 au sein de lignées d'adénocarcinome mammaire et de tumeurs du sein humaines [20]. Dans ces cellules, p100 séquestre les facteurs NF-κB dans le cytoplasme et inhibe l'activation de la transcription NF-κB-dépendante induite par le TNF-α ou les esters de phorbol. La signification biologique de ces dernières observations reste à établir mais on ne peut exclure qu'une inhibition de l'activité NF-κB puisse, en fonction du contexte cellulaire, favoriser certaines étapes de la progression tumorale.

NF-κB et apoptose

Le rôle joué par NF-κB dans les mécanismes conduisant à la mort cellulaire programmée ou apoptose est à l'heure actuelle l'objet d'un vaste débat [21]. Il a été récemment démontré par plusieurs laboratoires que l'activation de NF-κB protégeait des cellules lymphoïdes ou fibroblastiques de la mort cellulaire induite par le TNF-α ou par un agent cyto-

toxique (daunomycine) [22-24] (figure 4). En outre, l'inactivation du gène P65 par recombinaison homologue entraîne une apoptose massive des cellules hépatiques [25]. Cette protection contre l'apoptose dépendrait de la transcription de gènes cibles de NF-κB codant pour des protéines inhibitrices de l'apoptose, dont la molécule A20. Ces éléments indiquent que l'activité constitutive de NF-κB au sein de certaines cellules cancéreuses pourraient inhiber les phénomènes d'apoptose et favoriser ainsi la progression tumorale.

Cependant, dans d'autres systèmes cellulaires, NF-κB est nécessaire à l'induction de l'apoptose. C'est le cas des cellules neuronales traitées par le glutamate, de cellules embryonnaires rénales privées de sérum ou de cellules de carcinome infectées par le virus Sindbis [21, 26]. Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le fait que NF-κB contrôle l'expression de facteurs anti-apoptotiques mais également de gènes favorisant l'apoptose, notamment c-MYC et P53. En fonction du type cellulaire et du type de signal, NF-κB, en conjonction avec d'autres facteurs cellulaires, peut activer la voie pro-apoptotique ou anti-apoptotique.

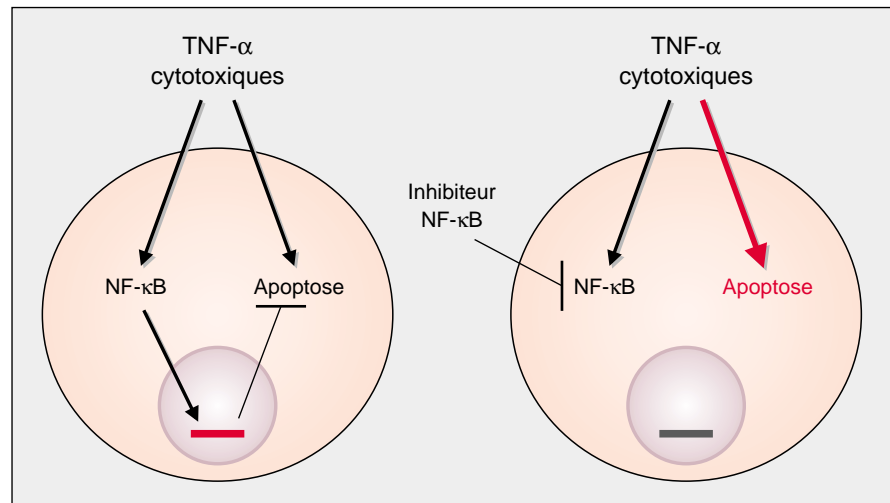


Figure 4. **NF-κB inhibe l'apoptose.** Des agents pro-apoptotiques tels que le TNF-α ou des agents responsables de dommages à l'ADN (médicaments cytotoxiques, radiations ionisantes) activent les mécanismes conduisant à l'apoptose et parallèlement activent le facteur transcriptionnel NF-κB. NF-κB pénètre alors dans le noyau et stimule la transcription de gènes codant pour des molécules inhibitrices de l'apoptose, limitant dès lors l'ampleur des phénomènes apoptotiques. Le traitement des cellules à l'aide d'inhibiteurs de NF-κB (schéma de droite), en empêchant l'action anti-apoptotique de NF-κB, accroît de manière importante l'effet cytotoxique.

NF- κ B et thérapie anticancéreuse

Les agents capables d'induire des dommages à l'ADN activent le facteur transcriptionnel NF- κ B [27]. C'est le cas, notamment, des rayons ultraviolets et des radiations ionisantes. Notre laboratoire a également montré que divers agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse (inhibiteurs de topoisomérases et anthracyclines) activent NF- κ B au sein de cellules lymphoïdes T et de cellules d'adénocarcinome [28, 29]. Comme déjà mentionné, l'activation de NF- κ B consécutive aux traitements des cellules par la daunomycine ou par des radiations ionisantes protège les cellules de la mort par apoptose [24] (figure 4). Deux hypothèses peuvent être émises à partir de ces observations. L'activité NF- κ B constitutive observée au sein de diverses tumeurs pourrait protéger les cellules de l'apoptose induite par les agents responsables de dommages à l'ADN et constituerait, dès lors, un des mécanismes de la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Enfin, la découverte d'agents inhibiteurs de NF- κ B permettrait probablement d'augmenter sensiblement l'effet cytotoxique des thérapeutiques anticancéreuses (figure 4). Le caractère ubiquitaire de NF- κ B rendra probablement nécessaire le développement d'inhibiteurs spécifiques et ciblés des mécanismes anti-apoptotiques dépendant de NF- κ B afin d'éviter des effets secondaires indésirables. Il s'agit là d'une voie de recherche activement poursuivie [21].

Conclusions

Diverses observations indiquent que le facteur transcriptionnel NF- κ B joue probablement un rôle dans le développement et la progression de cancers humains. Un tel rôle est attendu en fonction des activités biologiques de NF- κ B et des gènes dont il contrôle l'expression. Cependant, à l'exception de l'oncoprotéine virale v-Rel, un rôle oncogénique direct des protéines Rel/NF- κ B n'a pas pu être mis en évidence à ce jour, probablement en raison de la redondance et de la complexité des mécanismes contrôlant l'activité de NF- κ B dans la

cellule. En fonction du contexte cellulaire et de l'évolution de la maladie cancéreuse, il est concevable qu'une activation ou une inhibition de NF- κ B puisse participer à la progression de la maladie.

NF- κ B est certainement impliqué dans les mécanismes d'apoptose et de réponse cellulaire aux dommages induits à l'ADN par les thérapeutiques anticancéreuses. Le développement d'agents inhibiteurs de NF- κ B ou de certaines protéines dont il contrôle l'expression pourrait permettre d'accroître l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse et constituerait, dès lors, une application directe des nombreux travaux de recherche portant sur ce facteur de transcription ■

Remerciements

Les auteurs remercient vivement le Docteur C. Gélinas pour leur avoir communiqué son manuscrit et le Professeur J. Gielen pour son support et ses commentaires sur le manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Costello R, Lecine P, Kahn-Perlès B, Algarté M, Lipcey C, Olive D, Imbert J. Activation du système de facteurs de transcription Rel/NF- κ B. *Med Sci* 1995; 11: 957-65.
2. Israël A. Les protéines Rel/NF- κ B et I κ B: nouvelles données sur la structure, la fonction et la régulation. *Med Sci* 1995; 11: 1017-20.
3. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
4. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF- κ B. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 405-55.
5. Whiteside ST, Epinat JC, Rice NR, Israël A. I kappa B epsilon, a novel member of the I κ B family, controls RelA and cRel NF- κ B activity. *EMBO J* 1997; 16: 1413-26.
6. Lenardo M, Siebenlist U. Bcl-3-mediated nuclear regulation of the NF- κ B transactivating factor. *Immunol Today* 1994; 15: 145-7.
7. Bours V, Franzoso G, Azarenko V, Park S, Kanno T, Brown K, Siebenlist U. The oncoprotein Bcl-3 directly transactivates through κ B motifs via association with DNA-binding p50B homodimers. *Cell* 1993; 72: 729-39.
8. Imbert V, Rupec RA, Livolsi A, Pahl HL, Traenckner EBM, Mueller-Dieckmann C, Farahifar D, Rossi B, Auberger P, Baeuerle PA, Peyron JF. Tyrosine phosphorylation of I κ B- α activates NF- κ B without proteolytic degradation of I κ B- α . *Cell* 1996; 86: 787-98.
9. Brown K, Park S, Kanno T, Franzoso G, Siebenlist U. Mutual regulation of the transcriptional activator NF- κ B and its inhibitor, I κ B- α . *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2532-6.
10. Luque I, Gélinas C. Rel/NF- κ B and I κ B factors in oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 103-11.
11. Gilmore TD, Koedood M, Piffat KA, White DW. Rel/NF- κ B/I κ B proteins and cancer. *Oncogene* 1996; 13: 1367-78.
12. Carrasco D, Risso CA, Dorfman K, Bravo R. The v-Rel oncogene promotes malignant T-cell leukemia/lymphoma in transgenic mice. *EMBO J* 1996; 15: 3640-50.
13. Schouten JG, Van der Eb AJ, Zantema A. Downregulation of MHC class I expression due to interference with p105-NF κ B processing by Ad12E1A. *EMBO J* 1995; 14: 1498-1507.
14. Chang CC, Zhang J, Lombardi L, Neri A, Dalla-Favera R. Rearranged NF- κ B2 genes in lymphoid neoplasms code for constitutively active nuclear transactivators. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5180-7.
15. Beauparlant P, Kwan I, Bitar R, Chou P, Koromilas AE, Sonenberg N, Hiscott J. Disruption of I κ B α by antisense RNA expression leads to malignant transformation. *Oncogene* 1994; 9: 3189-97.
16. Garrido F, Cabrera T, Lopez-Nevot MA, Ruiz-Cabello F. HLA Class I antigens in human tumors. *Adv Cancer Res* 1995; 67: 155-95.
17. Plaskin D, Baeuerle PA, Eisenbach L. KBF1 (p50 NF- κ B homodimer) acts as a repressor of H-2K^b gene expression in metastatic tumor cells. *J Exp Med* 1993; 177: 1651-62.
18. Dejardin E, Derogowski V, Greimers R, Cai Z, Chouaib S, Merville MP, Bours V. Regulation of Major Histocompatibility Complex Class I expression by NF- κ B-related proteins in breast cancer cells. *Oncogene* 1998 (sous presse).
19. Cadoret A, Bertrand F, Baron-Delage S, Lévy P, Courtois G, Gespach C, Capeau J, Cherqui G. Down-regulation of NF- κ B activity and NF- κ B p65 subunit expression by ras and polyoma middle T oncogenes in human colonic Caco-2 cells. *Oncogene* 1997; 14: 1589-600.
20. Dejardin E, Bonizzi G, Bellahcène A, Castronovo V, Merville MP, Bours V. Highly-expressed p100/p52 (NF κ B2) sequesters other NF- κ B-related proteins in the cytoplasm of human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 11: 1835-41.
21. Baichwal VR, Baeuerle PA. Apoptosis: activate NF- κ B or die? *Curr Biol* 1997; 7: R94-R96.
22. Beg AA., Baltimore D. An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α -induced cell death. *Science* 1996; 274: 782-4.
23. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM. Suppression of TNF- α -induced apoptosis by NF- κ B. *Science* 1996; 274: 787-9.
24. Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS. TNF and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF- κ B. *Science* 1996; 274: 784-7.

RÉFÉRENCES

25. Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- κ B. *Nature* 1995; 376: 167-70.
26. Grimm S, Bauer MKA, Baeuerle PA, Schulze-Osthoff K. Bcl-2 down-regulates the activity of transcription factor NF- κ B induced upon apoptosis. *J Cell Biol* 1996; 134: 13-23.
27. Piette J, Piret B, Bonizzi G, Schoonbroodt S, Merville MP, Legrand-Poels S, Bours V. Multiple redox regulation in NF- κ B transcription factor activation. *Biol Chem* 1997; 378: 1237-45.
28. Hellin AC, Calmant P, Gielen J, Bours V, Merville MP. Nuclear Factor- κ B-dependent regulation of p53 gene expression induced by daunomycin genotoxic drug. *Oncogene* 1998; 16: 1187-96.
29. Piret B, Piette J. Topoisomerase poisons activate the transcription factor NF- κ B in ACH-2 and CEM cells. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 4242-8.

Summary

The NF- κ B transcription factor: role in oncogenesis and in response to anticancer therapeutics

The NF- κ B transcription factor is a central mediator of immune response and inflammation. Several lines of evidence also support a role for NF- κ B in oncogenesis and cancer progression. However, with the exception of the oncoprotein v-Rel, a direct oncogenicity by Rel/NF- κ B proteins has not yet been demonstrated. It is conceivable that, according to the cellular context and the stage of cancer, an activation or an inhibition of cellular NF- κ B activity might participate in tumor progression. On another hand, NF- κ B is clearly involved in the control of apoptosis and cellular response to DNA damage following treatment with cytotoxic anticancer treatments. NF- κ B inhibits apoptosis after cellular treatment with TNF- α or DNA-damaging agents. Therefore, the development of drugs that inhibit NF- κ B should allow a significant increase of cytotoxicity induced by anticancer chemotherapy.

