

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.016

· 综述 ·

## IKK $\epsilon$ 和 TBK1 通路及其抑制剂在肿瘤中的作用

### IKK $\epsilon$ and TBK1 pathways and their inhibitors in tumor

黄炜祺<sup>a</sup>综述;江高峰<sup>b</sup>,周咏明<sup>a</sup>审阅(武汉科技大学附属天佑医院 a. 肾内科; b. 中心实验室,湖北 武汉 430064)

**[摘要]** 非经典信号通路IKK $\epsilon$ 和TBK1与恶性肿瘤密切相关,多种因素激活IKK $\epsilon$ 和TBK1通路,可引起NF- $\kappa$ B途径的激活,导致肿瘤细胞的凋亡减少、细胞周期加快,促进肿瘤发生和发展。抑制IKK $\epsilon$ 和TBK1信号通路,可增加多种细胞凋亡因子的表达,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,同时提高化疗和放疗的敏感性。因此,阻断IKK $\epsilon$ 和TBK1信号通路可有效治疗恶性肿瘤,已有的实验证实有多种阻断IKK $\epsilon$ 和TBK1通路的药物均具有良好的抗肿瘤作用。

**[关键词]** IKK $\epsilon$ ;TBK1;核转录因子 $\kappa$ B;干扰素;肿瘤;药物治疗

**[中图分类号]** R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)02-0204-05

IKK家族有经典通路IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ 、非经典通路IKK $\epsilon$ 和TBK1(TANK binding kinase 1),以及调节亚单位IKK $\gamma$ 。恶性肿瘤的发生与IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ 、IKK $\epsilon$ 和TBK1密切相关<sup>[1]</sup>。近年研究<sup>[2-3]</sup>发现,IKK $\epsilon$ 和TBK1在不同类型的肿瘤发生与进展过程中作用多样:包括促进乳腺上皮细胞的转化和侵袭,导致乳腺癌的发生。上调细胞内表皮生长因子受体(epidermal growth factor/-receptor,EGR)表达水平,促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和血管生成,导致肿瘤细胞分化、侵袭性及恶性程度增强。抑制IKK $\epsilon$ 和TBK1通路,可抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,增加化疗和放疗的敏感性。因此,阻断IKK $\epsilon$ 和TBK1通路,就成了研究治疗恶性肿瘤新的方向。现已发现有多种阻断IKK $\epsilon$ 和TBK1通路的药物,如莫洛替尼、BX795、MRT67307、TBK1-II、INF- $\alpha$ 和氨来占诺等,它们在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡方面取得了良好的效果。

#### 1 IKK $\epsilon$ 和TBK1通路的组成与基本功能

IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、TBK1在大多数细胞中均有组成性表达,而基础IKK $\epsilon$ 仅在特定组织(胰腺、胸腺、脾)和细胞(T细胞、外周血白细胞)中表达。然而,在其他细胞(如成纤维细胞)中,IKK $\epsilon$ 可以被细胞因子TNF、IL-1、IL-6、INF、脂多糖、病毒RNA快速上调,因此也被称为诱导型IKK。目前发现,IKK $\epsilon$ 与人类肿瘤,尤其与乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌的发生、发展密切相关,其功能可能是作为恶性肿瘤转移的致癌基因而发挥作用<sup>[4]</sup>。IKK $\epsilon$ 和TBK1参与多种信号通路,而与肿瘤发生重要相关的信号通路则是导致NF- $\kappa$ B的激活和I型INF的产生。NF- $\kappa$ B是负责调控先天性和适应性免疫应答的主要转录因子,静息状态下与抑制因子

I $\kappa$ B(inhibitor of  $\kappa$ B)结合呈无活性的状态。经典通路IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ 、非经典通路IKK $\epsilon$ 和TBK1均可使NF- $\kappa$ B和IKK复合物解聚,暴露出其核定位序列,从而被转运至细胞核内,与其相关的DNA序列结合,启动基因转录并释放细胞因子<sup>[5]</sup>。IKK $\epsilon$ /TBK1还可以直接磷酸化激活干扰素调节因子3(interferon regulation factor 3, IRF3)和IRF7调控INF水平,TBK1在细胞自噬(autophagy)过程中磷酸化视神经蛋白、NDP52和p62受体,增强它们与泛素链和自噬体的结合,从而促进蛋白聚集物、细胞内细菌或受损线粒体的清除<sup>[6]</sup>。

#### 2 IKK $\epsilon$ 和TBK1在肿瘤中的作用

IKK $\epsilon$ 在乳腺上皮细胞的转化和侵袭中起关键作用,已被确定为乳腺癌的致癌基因,抑制IKK $\epsilon$ 的表达可明显抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭<sup>[7]</sup>。在乳腺癌细胞中,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和IL-1 $\beta$ 与细胞膜上的TNF受体相关因子1(TNF receptor-associated factor 1, TRAF1)结合,活化的TRAF1激活TRAF2,后者作为支架蛋白募集IAP1/cIAP2,形成E3连接酶复合物,从而诱导IKK $\epsilon$ 泛素化,泛素化的IKK $\epsilon$ 激活下游的I $\kappa$ B导致蛋白酶的降解,使NF- $\kappa$ B进入细胞核内与靶基因结合,上

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81773264, No. 81572495)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81773264, No. 81572495)

**[作者简介]** 黄炜祺(1989-),男,硕士生,主要从事内分泌和恶性肿瘤的药物研究,E-mail:593252068@qq.com

**[通信作者]** 周咏明(ZHOU Yongming, corresponding author),博士,教授、主任医师,主要从事内分泌和恶性血液病的药物研究,E-mail:zhym112@126.com

调细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)和原癌基因c-Myc的表达,该过程驱动细胞周期连续进行并导致细胞不可控的增殖,诱导乳腺癌细胞的增殖、分化<sup>[8]</sup>。同时,已有研究<sup>[9]</sup>证实,IKK $\epsilon$ 与EGFR的表达呈正相关,EGFR表达水平是由IKK $\epsilon$ 信号通路所调控的。当IKK $\epsilon$ 活化引起EGFR过表达后,导致其下游PI3K/Akt信号通路的激活和NF- $\kappa$ B的活化,活化的NF- $\kappa$ B转移至细胞核内与特定靶基因启动子结合,提高癌细胞内转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和血小板源性生长因子-A(platelet-derived growth factor-A, PDGF-A)的表达水平,促进EMT和血管生成,导致细胞分化、侵袭性及恶性程度增强<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,人卵巢癌细胞系和原发性卵巢癌也显示有IKK $\epsilon$ 表达和IKK $\epsilon$ 的活化增加,并与卵巢癌的低生存率有关。而且,IKK $\epsilon$ 表达的改变也同卵巢癌的分期有关,提示IKK $\epsilon$ 在卵巢癌进展中作用更大,而不是卵巢癌的发生。

IKK $\epsilon$ 也被认为是前列腺癌和食管癌的致癌基因,在这些肿瘤中不同的NF- $\kappa$ B家族成员表达均有提高。在前列腺癌细胞中发现,过表达IKK $\epsilon$ 也会分泌炎症因子IL-6和IL-8,促进前列腺癌细胞的增殖<sup>[12]</sup>。在肾透明细胞癌中,IKK $\epsilon$ 高表达是同细胞高抵抗化疗相关的,NF- $\kappa$ B的大量活化有助于肿瘤细胞的生存和减少化疗和放疗的敏感性<sup>[13]</sup>。在一项关于胃癌的研究<sup>[2]</sup>中,IKK $\epsilon$ 表达占研究人群的13.6%,TBK1表达占3.4%,同时表达IKK $\epsilon$ 和TBK1则仅占1.5%,联合表达IKK $\epsilon$ 和TBK1的见于分化型肠组织。

人T细胞白血病病毒1(human T cell leukemia virus type 1, HTLV-1)是成人T细胞白血病(adult T-cell leukemia, ATL)和HTLV-1相关性脊髓病(HTLV-1 associated myelopathy, HAM)的两种病原体,持续性NF- $\kappa$ B的激活是HTLV-1引起ATL的先决条件<sup>[14]</sup>。HTLV-1基因组编码病毒转化蛋白Tax激活经典的IKK $\beta$ ,后者是NF- $\kappa$ B的中心调控因子,而非经典TBK1和IKK $\epsilon$ 在HTLV-1相关白血病中也起重要作用。保持STAT3的持续性活性,是TBK1/IKK $\epsilon$ 分子预生存的关键;同样地用特异性shRNA技术沉默STAT3或化学抑制剂卢索替尼(ruxolitinib),就能明显地抑制白血病细胞的增殖。把HTLV-1转运到T细胞表达Tax,都能把TBK1、经典的I $\kappa$ B激酶和Tax共同微定位在脂肪垫中。野生型Tax能促进TBK1转换到脂肪垫,这种现象是同NF- $\kappa$ B和STAT3上的Tax活化有关。Tax并不同TBK1/IKK $\epsilon$ 直接相互作用,主要是串联经典的IKKs和TBK1/IKK $\epsilon$ 的一个分子。有研究<sup>[3]</sup>证实,在HTLV-1转染T细胞存活和增殖中,

TBK1/IKK $\epsilon$ 起着关键作用。另有研究<sup>[15]</sup>表明,Tax-1激活TAK1诱导TBK1-IRF3的活化和增强INF诱导基因趋化因子CXCL10和CCL5的表达。这些研究结果表明,在控制HTLV-1介导的致癌过程中又找到了一个治疗靶标。

自噬是一种进化上保守的细胞降解过程,其作用是直接靶向细胞质,包括长生存周期的细胞质大分子和衰老受损的细胞器,是所有真核细胞对周围生存环境作出反应的一种生理相关的生存机制,同时有对体内蛋白质和细胞器质量控制的作用,自噬的失控已被证明与神经退行性疾病、炎症和肿瘤有关<sup>[16]</sup>。越来越多的研究<sup>[17]</sup>表明,自噬作用通过支持肿瘤高代谢的方式对于多种类型的肿瘤生长是必须的,还可以通过应对多种治疗方法诱导的应激,促进肿瘤的耐药性。自噬促进下游致癌基因KRAS表达,促进肿瘤进展,但也抑制炎症和异型增生,理解这种自相矛盾的结果对自噬在肿瘤中的作用有重要影响。应用蛙皮素诱导的胰腺炎的鼠模型,在体内通过删除Atg5引起自噬的丢失,可增加TBK1的活化,与提高的中性粒细胞和T细胞的浸润、细胞程序性死亡1-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的上调有关。同样地在胰腺导管腺癌中,用药物或基因抑制自噬,包括抑制自噬受体NDP52和p62,在体外可延长TBK1的活化和提高CCL5、IL-6和几种其他T细胞及中性粒细胞趋化细胞因子的表达。缺乏自噬也能上调PD-L1水平,PD-L1对下游IFN $\gamma$ 的信号和JAK途径有重要作用。用TBK1/IKK $\epsilon$ /JAK抑制剂CYT387治疗小鼠不仅能抑制自噬,也能抑制炎症反馈和减少PD-L1的表达,限制KRAS引起的胰腺异型增生<sup>[18]</sup>。

### 3 IKK $\epsilon$ 和TBK1抑制剂的抗癌作用

越来越多的证据显示,非经典IKKs在肿瘤发生和发展中起关键作用,因此抑制IKKs可能是肿瘤治疗的一个良好的研究方向。抑制IKK $\epsilon$ 和TBK1途径的抗肿瘤药物目前发现不多,在临床尚未应用,但在动物实验中表现出良好的抗肿瘤特性,控制肿瘤进展,均说明抑制IKK $\epsilon$ 和TBK1途径的抗肿瘤药物具有良好的发展前景。

#### 3.1 莫洛替尼(CYT387)

CYT387是一个有前景的TBK1/IKK $\epsilon$ 抑制剂,TBK1和IKK $\epsilon$ 促进KRAS驱动的由自分泌CCL5和IL-6调控的肿瘤形成。有研究<sup>[19]</sup>发现,在依赖KRAS肺癌细胞中CYT387抑制自分泌细胞因子(如CCL5和IL-6)循环,用CYT387治疗可抑制RAS相关的细胞因子信号和损害K驱动的鼠肺癌生长,IKK $\epsilon$ 诱导

CCL5 和 IL-6 的产生, 导致依赖 KRAS 肺癌细胞对 CYT387 治疗抵抗, 而使用 CYT387 和 MAPK 途径抑制剂联合治疗由 K 突变和 p53 丢失引起的鼠侵入性肺腺癌, 可观察到侵入性肿瘤细胞退化, 使用 K<sup>G12D</sup> 引起的肺癌鼠模型的瘤体减少。这些观察揭示了 TBK1/IKK $\epsilon$  通过激活 CCL5 和 IL-6 促进肿瘤的存活, 并因此确定了 TBK1/IKK $\epsilon$  的抑制剂。用 CYT387 处理高表达 IKK $\epsilon$  的三阴性乳腺癌细胞, 干扰促肿瘤细胞因子 CCL5 和 IL-6 的表达, 在培养液中添加 CCL5 和 IL-6 不仅增加肿瘤细胞的扩散, 并刺激内皮细胞增殖和迁移, 而在仅用 CYT387 处理未添加细胞因子 CCL5 和 IL-6 的乳腺癌细胞, 可以在体内阻断细胞因子信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖和移植瘤的生长<sup>[20]</sup>。在三阴性乳腺癌移植瘤模型鼠中, CYT387 联合 (1) 丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK) 抑制剂特别有效, 肿瘤不再生长和血管生成。在胰腺癌中, CYT387 治疗小鼠不仅能抑制自噬, 也能抑制炎症反馈和减少 PD-L1 的表达, 限制 KRAS 引起的胰腺异型增生<sup>[21]</sup>。

### 3.2 MRT67307

MRT67307 是一种新的 IKK $\epsilon$ /TBK1 抑制剂, 其作用通路不依赖 IKK $\alpha$ /IKK $\beta$  通路, 而是通过 IKK $\epsilon$ /TBK1 起抑制作用<sup>[22]</sup>。肿瘤抑制因子头帕肿瘤综合征蛋白 (cylindromatosis, CYLD) 是一种去泛素化酶, 是 NF- $\kappa$ B 转录的负调节因子, 也是免疫反应及炎症的关键调控因子, 这在多种 CYLD 基因小鼠模型中得到了证实<sup>[23]</sup>。实验<sup>[24]</sup>发现, 使用 MRT67307 可以完全抑制 CYLD 的磷酸化, 而在对照组中使用 IKK $\beta$  抑制剂 BI605906 则不能阻止 CYLD 的磷酸化。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 ULK1 在细胞自噬的初始阶段起着至关重要的作用, 抑制 ULK1 可以导致早期自噬体结构停滞。有研究<sup>[25]</sup>显示, MRT67307 和 MRT68921 两种化合物在体外能有效抑制 ULK1, 阻断细胞自噬。上述研究均提示 MRT67307 有望研发为抗肿瘤靶向药物。

### 3.3 BX795

TBK1 在调控先天免疫信号、炎症信号和致瘤信号中起重要作用。BX795 是 TBK1 抑制剂, 用其处理口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 细胞, 结果显示对 OSCC 细胞呈剂量依赖性抗细胞增殖效果, 并诱导细胞凋亡。BX795 可阻滞 Akt 和 NF- $\kappa$ B 通路, 在细胞有丝分裂期阻滞细胞增殖, 提高肿瘤细胞传代时的自噬作用。但 BX795 抗增殖作用与 OSCC 细胞的 TBK1 蛋白表达水平并不相关, 可能 TBK1 不依赖蛋白的效果同有丝

分裂期阻滞有关<sup>[26]</sup>。

### 3.4 TBK1-II

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌是高度侵入性肿瘤亚型, 占乳腺癌的 20%。目前治疗包括辅助治疗或新的辅助化疗加抗 HER2 药物如曲妥单抗 (直接对抗 HER2 的一种单克隆抗体), 尽管改善了乳腺癌患者的无病生存期, 但大多数患者最终还是死于肿瘤转移。因此, 迫切需要一种新药能有效杀灭 HER2<sup>+</sup> 乳腺癌细胞, 或有效地加强现有的抗 HER2 化疗药物的疗效。经过筛选发现, TBK1 是最有效的靶标, 敲除 TBK1 或使用有效的 TBK1 和 IKK $\epsilon$  (IKK $\epsilon$ ) 的抑制剂 TBK1-II, 可抑制人 HER2<sup>+</sup> 乳腺癌细胞的增殖、诱导细胞衰老。细胞衰老同抑制 p65-NF $\kappa$ B 磷酸化/活化有关, 并诱导细胞周期阻滞。另外, TBK1-II 联合 EGFR/HER2 抑制剂, 在体外加速细胞凋亡, 在 HER2<sup>+</sup> 乳腺癌移植瘤模型中抑制肿瘤生长, 因此 TBK1-II 能提高 HER2<sup>+</sup> 乳腺癌的疗效, 若联合应用抗 HER2 药物治疗, 则效果更好<sup>[27]</sup>。

### 3.5 INF- $\alpha$

人 T 细胞白血病病毒-1 感染是同 ATL 和热带痉挛性轻截瘫 (tropical spastic paraparesis, TSP) 相联系的。INF 是天然抗病毒反应的关键效应因子, INF- $\alpha$  联合核苷酸逆转录酶抑制剂齐多夫定 (zidovudine) 是治疗由 HTLV-1 感染后引起的 ATL 患者的一线治疗标准方案。其主要机制有两方面, 一是可以抑制 TBK1 激酶活性; 二是通过 HTLV-1 肿瘤蛋白 Tax 阻滞由 INF 形成的产物间相互作用, 从而导致 IRF3 磷酸化, 诱导 INF- $\beta$  转录, 最终造成 HTLV-1 在 ATL 患者中转移及感染淋巴细胞的能力下降。抑制 IRF3 的活化能力主要归功于 Tax, Tax 单独表达就能极大地抑制 INF 产物, 如 RIG-I 加 PACT, cGAMP 合成酶加 STING、TBK1、IKK $\epsilon$ 、IRF3 和 IRF7, 提示 Tax 抑制 INF 产物主要在 IRF3 磷酸化这一步<sup>[28]</sup>。因此, 在感染细胞中, HTLV-1 肿瘤蛋白 Tax 包围 INF 产物, 为 ATL 的治疗提供了一个新的靶点。

### 3.6 氨来占诺 (amlexanox)

肿瘤转移是前列腺癌患者死亡的主要原因, 转移性前列腺癌的治疗选择非常有限。EMT 已被证明为肿瘤转移的一个必不可少的步骤, 并被认为与获得肿瘤干细胞属性有关。氨来占诺是一种逆转 EMT 的强药物, 可以明显使 IKK- $\epsilon$ /TBK1/NF- $\kappa$ B 信号通路下调, 并对波形蛋白表达的抑制作用在 DU145 细胞中比在 PC3 细胞中更为明显。研究<sup>[29]</sup>发现, 氨来占诺对前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移具有较强的抑制作用, 全身给药可明显地抑制前列腺癌的体内

转移和肿瘤复发, 更进一步证明氨来占诺的作用效果依赖于抑制IKK $\epsilon$ /TBK1 NF- $\kappa$ B信号轴。

#### 4 结 语

非经典IKK $\epsilon$ 和TBK1是引起肿瘤的重要通路, 阻断IKK $\epsilon$ 和TBK1进展可抑制肿瘤细胞的增殖、提高凋亡因子的表达和增加肿瘤细胞的凋亡, 与其他抗肿瘤药物合用, 可减少肿瘤对放化疗的抵抗性, 加速肿瘤细胞的凋亡, 显示出良好的抗肿瘤作用。目前已发现, IKK $\epsilon$ 和TBK1可导致NF- $\kappa$ B的激活和I型INF的产生, 与肿瘤的发生密切相关。随着对IKK $\epsilon$ 和TBK1通路的深入研究, 必然会发现更多抗肿瘤相关机制, 而与此相关的更有效的抗肿瘤药物研发也将造福于人类。

#### [参 考 文 献]

- [1] NIEDERBERGER E, MÖSER C V, KYNAST K L, et al. The non-canonical I $\kappa$ B kinases IKK $\epsilon$  and TBK1 as potential targets for the development of novel therapeutic drugs[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(7): 1089-1097. DOI:10.2174/1566524011313070004.
- [2] LEE S E, HONG M, CHO J, et al. IKK $\epsilon$  and TBK1 expression in gastric cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16233-16242[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369959/>. DOI:10.18632/oncotarget.9069.
- [3] ZHANG H, CHEN L, CAI S H, et al. Identification of TBK1 and IKK $\epsilon$ , the non-canonical I $\kappa$ B kinases, as crucial pro-survival factors in HTLV-1-transformed T lymphocytes[J/OL]. *Leuk Res*, 2016, 46: 37-44[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899189/>. DOI:10.1016/j.leukres.2016.04.012.
- [4] VERHELST K, VERSTREPEN L, CARPENTIER I, et al. I $\kappa$ B kinase  $\epsilon$  (IKK $\epsilon$ ): a therapeutic target in inflammation and cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(7): 873-880. DOI:10.1016/j.bcp.2013.01.007.
- [5] 黄宇贤, 陈心彤, 蔡宋浩, 等. siRNA干扰NF- $\kappa$ B家族成员表达抑制人肝癌HepG2细胞表达NKG2DLs[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(6): 696-702. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.004.
- [6] HEGER K, DIXIT V M. TBK1 and IKK $\epsilon$  restrain cell death[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(12): 1330-1331. DOI:10.1038/s41556-018-0239-4.
- [7] BARBIE T U, ALEXE G, AREF A R, et al. Targeting an IKBKE cytokine network impairs triple-negative breast cancer growth[J/OL]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5411-5423[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348940/>. DOI:10.1172/JCI75661.
- [8] LAFONT E, DRABER P, RIESER E, et al. TBK1 and IKK $\epsilon$  prevent TNF-induced cell death by RIPK1 phosphorylation[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(12): 1389-1399[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6268100/>. DOI:10.1038/s41556-018-0229-6.
- [9] WILLIAMS V, GROSSET A A, ZAMORANO CUERVO N, et al. Detection of IKK $\epsilon$  by immunohistochemistry in primary breast cancer: association with EGFR expression and absence of lymph node metastasis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 356[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441089/>. DOI:10.1186/s12885-017-3321-6.
- [10] HARQUAIL J, LEBLANC N, LANDRY C, et al. Pax-5 inhibits NF- $\kappa$ B activity in breast cancer cells through IKK $\epsilon$  and miRNA-155 effectors[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2018, 23(3): 177-187. DOI:10.1007/s10911-018-9404-4.
- [11] HSU S, KIM M, HERNANDEZ L, et al. IKK- $\epsilon$  coordinates invasion and metastasis of ovarian cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5494-5504[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488159/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-3993.
- [12] PÉANT B, DIALLO J S, DUFOUR F, et al. Over-expression of I $\kappa$ kinase-epsilon (IKK $\epsilon$ ) induces secretion of inflammatory cytokines in prostate cancer cell lines[J]. *Prostate*, 2009, 69(7): 706-718. DOI:10.1002/pros.20912.
- [13] MORAIS C, HEALY H, JOHNSON D W, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates tumour progression in an animal model of renal cell carcinoma[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1462-1474. DOI:10.1093/ndt/gfp673.
- [14] GESSAIN A, MAHIEUX R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2012, 168(3): 257-269. DOI:10.1016/j.neurol.2011.12.006.
- [15] DIANI E, AVESANI F, BERGAMO E, et al. HTLV-1 Tax protein recruitment into IKK $\epsilon$  and TBK1 kinase complexes enhances IFN-I expression[J]. *Virology*, 2015, 476: 92-99. DOI: 10.1016/j.virol.2014.12.005.
- [16] YIN Z Y, PASCUAL C, KLIONSKY D J. Autophagy: machinery and regulation[J/OL]. *Microb Cell*, 2016, 3(12): 588-596[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5348978/>. DOI:10.15698/mic2016.12.546.
- [17] KIMMELMAN A C, WHITE E. Autophagy and tumor metabolism [J/OL]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1037-1043[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604466/>. DOI:10.1016/j.cmet.2017.04.004.
- [18] YANG S H, IMAMURA Y, JENKINS R W, et al. Autophagy inhibition dysregulates TBK1 signaling and promotes pancreatic inflammation[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(6): 520-530[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891226/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0235.
- [19] ZHU Z H, AREF A R, COHOON T J, et al. Inhibition of KRAS-driven tumorigenicity by interruption of an autocrine cytokine circuit[J/OL]. *Cancer Discov*, 2014, 4(4): 452-465[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3980023/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-0646.
- [20] BARBIE T U, ALEXE G, AREF A R, et al. Targeting an IKBKE cytokine network impairs triple-negative breast cancer growth[J/OL]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5411-5423[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348940/>. DOI:10.1172/JCI75661.
- [21] YANG S H, IMAMURA Y, JENKINS R W, et al. Autophagy inhibition dysregulates TBK1 signaling and promotes pancreatic inflammation[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(6): 520-530[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891226/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0235.
- [22] LORK M, KREIKE M, STAAL J, et al. Importance of validating antibodies and small compound inhibitors using genetic knockout studies-T cell receptor-induced CYLD phosphorylation by IKK $\epsilon$ /TBK1 as a case study[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 40[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932415/>.

- DOI:10.3389/fcell.2018.00040.
- [23] LORK M, VERHELST K, BEYAERT R. CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF- $\kappa$ B signaling and cell death: so similar, yet so different[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1172-1183[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520167/>. DOI:10.1038/cdd.2017.46.
- [24] LORK M, KREIKE M, STAAL J, et al. Importance of validating antibodies and small compound inhibitors using genetic knockout studies-T cell receptor-induced CYLD phosphorylation by IKK $\epsilon$ /TBK1 as a case study[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 40[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932415/>. DOI:10.3389/fcell.2018.00040.
- [25] PETHERICK K J, CONWAY O J, MPAMHANGA C, et al. Pharmacological inhibition of ULK1 kinase blocks mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent autophagy[J/OL]. *J Biol Chem*, 2015, 290(48): 28726[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661389/>. DOI:10.1074/jbc.A114.627778.
- [26] BAI L Y, CHIU C F, KAPURIYA N P, et al. BX795, a TBK1 inhibitor, exhibits antitumor activity in human oral squamous cell carcinoma through apoptosis induction and mitotic phase arrest[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 287-296. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.11.032.
- [27] JIANG Z, LIU J C, CHUNG P E, et al. Targeting HER2(+) breast cancer: the TBK1/IKK $\epsilon$  axis[J/OL]. *Oncoscience*, 2014, 1(2): 180-182[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278282/>. DOI:10.18632/oncoscience.18.
- [28] YUEN C K, CHAN C P, FUNG S Y, et al. Suppression of type I interferon production by human T-cell leukemia virus type 1 oncoprotein tax through inhibition of IRF3 phosphorylation[J/OL]. *J Virol*, 2016, 90(8): 3902-3912[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810532/>. DOI:10.1128/JVI.00129-16.
- [29] CHENG C P, JI Z Z, SHENG Y R, et al. Aphthous ulcer drug inhibits prostate tumor metastasis by targeting IKK $\epsilon$ /TBK1/NF- $\kappa$ B signaling[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(17): 4633-4648[2019-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160770/>. DOI:10.7150/thno.26687.
- [收稿日期] 2019-08-07 [修回日期] 2019-11-12  
[本文编辑] 党瑞山