

CARMA3 调控 NF- κ B 信号通路激活的研究进展

周 洋 郑文燕 胡帝宇 童智子 蒋松宏 王怡丹

西南大学动物科学学院, 重庆 402460

摘要 含半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白 3(caspase recruitment domain and membrane-associated guanylate kinase-like domain protein 3, CARMA3) 属于 CARMA 家族, 是一个新型的骨架蛋白。CARMA3 通过调控 NF- κ B 信号通路的激活, 影响细胞的周期进程、增殖和信号转导, 从而影响癌症的发生和细胞应答。论文介绍了 NF- κ B 信号通路的激活过程、G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs) 的配体、DNA 损伤和感染可激活 CARMA3 介导的 NF- κ B 信号通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的活性水平受 CARMA3 介导的 NF- κ B 信号通路的影响、A20 负调控 CARMA3 介导的 NF- κ B 信号通路, 以及 CARMA3 与癌症发生的关联, 旨在为基于 NF- κ B 信号通路的细胞周期进程、增殖和细胞应答方面的研究提供参考。

关键词 含半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白 3 (CARMA3); NF- κ B; G 蛋白偶联受体 (GPCRs); 血管内皮生长因子 (VEGF)

中图分类号 Q 71 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2019)04-0149-06

CARMA3 又名含募集半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶结构域的蛋白 10(caspase recruitment domain-containing protein 10, CARD10) 和 BCL10 互作 MAGUK 蛋白 1(BCL10 interacting MAGUK protein, Bimp1)。CARMA3 属于 CARMA 家族, 除造血细胞外, 绝大部分组织细胞均表达 CARMA3。CARMA3 与 BCL10 和 MALT1 互作形成 CBM 复合物, 调控 NF- κ B 通路的激活, 影响细胞的周期进程、增殖以及细胞应答^[1]。

NF- κ B 是由多个密切相关的转录因子组成的家族, 几乎在所有的动物细胞都表达, 参与应激、细胞因子、自由基、重金属、紫外线、氧化的低密度脂蛋白和细菌病毒抗原引起的细胞应答。NF- κ B 在调控感染后的免疫应答、DNA 转录、细胞因子生成、细胞存活等方面发挥重要作用。NF- κ B 通路的错误调控可引起癌症、炎性疾病、自体免疫性疾病等的发生^[2]。本文围绕 CARMA3 调控 NF- κ B 通路的激活以及与癌症发生的关联进行综述。

1 CARMA3 的结构与组织分布

1.1 CARMA3 的结构

CARMA3 是一个骨架蛋白, 结构如图 1 所示, 包含 N-端的 CARD 结构域、中间的卷曲螺旋(coiled-coil)结构域、连接片段(linker)、PDZ 结构域(在 PSD-95、DLG 和 ZO-1 蛋白上发现的结构域), SH3 结构域和 C-端的鸟苷酸激酶样(guanylate kinase-like, GUK)结构域。PDZ-SH3-GUK 又称为膜结合的鸟苷酸激酶样结构域(membrane-associated GUK domain, MAGUK domain)。

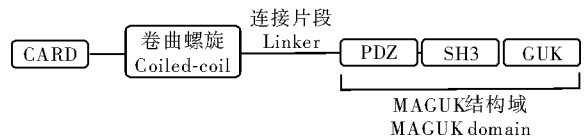


图 1 CARMA3 结构示意图

Fig.1 Structural representation of CARMA3

1.2 CARMA3 的组织分布

CARMA 家族含有 3 个成员, 尽管 3 个成员结

收稿日期: 2019-01-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(31802158); 重庆市基础科学与前沿技术研究专项(cstc2017jcyjAX0361); 西南大学博士基金(含引进人才计划)项目(20700504)

周 洋, 博士, 讲师. 研究方向: 天然免疫和耐药性. E-mail: anonymous17@163.com

构相似,但在不同的组织中表达。CARMA1主要在脾、胸腺和外周血白细胞中表达,CARMA2主要在胎盘中表达,CARMA3分布的范围较广,在肝、肾、心和脑中高水平表达,在脾、胸腺和外周血淋巴细胞中不表达^[3]。

2 NF-κB 通路的激活

哺乳动物 NF-κB 包括 5 个成员: NF-κB1 (p50/p105)、NF-κB2 (p52/p100)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel。RelA、RelB 和 c-Rel 以成熟形式合成,C-端有反式激活结构域,NF-κB1 和 NF-κB2 以前体形式合成,前体名称分别为 p105 和 p100,C-端有锚蛋白重复序列,前体经蛋白酶体降解后形成具有活性的 NF-κB 亚基 p50 和 p52。p50 和 p52 具有 DNA 结合结构域,没有反式激活结构域。静息状态下, NF-κB 与 NF-κB 的抑制剂 (inhibitor of κB, IκB) 结合,IκB 的锚蛋白重复序列结构域掩盖 NF-κB 蛋白的核定位序列 (nuclear localization signals, NLS), 使其以失活状态滞留在胞浆^[4]。

IκB 的降解启动 NF-κB 的激活,该过程主要通过 IκB 激酶 (IκB kinase, IKK) 信号复合体活化后介导。IKK 信号复合体包含 3 个亚基: 2 个催化亚基 IKKα 和 IKKβ 和 1 个调节亚基 IKKγ^[5]。NF-κB 信号通路分为经典通路和非经典通路 (图 2)。经典通路中,肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor re-

ceptor, TNFR)、IL-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R)、toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和抗原受体识别相应刺激物后,IκB 激酶 β (inhibitor of κB kinase β, IKKβ) 活化环的 Ser177 和 Ser181 发生磷酸化,激活的 IKKβ 磷酸化 IκB,IκB 在 SCF (Skp1-Cul1-F-box) 泛素连接酶复合物的作用下发生 K48 位连接的多泛素化,被 26S 蛋白酶体降解,释放 NF-κB 进入细胞核,与相应的 DNA 反应元件结合,在共激活因子的共同作用下促进靶基因的转录。非经典通路中,细胞因子家族中的特定成员诱导 IKKα 的 Ser176 和 Ser180 发生磷酸化,激活的 IKKα 磷酸化 p100,p100 降解形成 p52,p52 和 RelB 生成 p52/RelB 复合物,进入细胞核促进靶基因的转录和翻译。IKKα 和 IKKβ 可通过其他信号通路建立联系直接调控特定基因的转录,如 p53、有丝分裂原激活蛋白 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和干扰素调控因子 (interferon regulatory factor, IRF) 通路^[6]。调节亚基 IKKγ 主要参与经典通路的激活,IKKγ 缺失后,TNFα、IL-1、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 poly (I:C) 刺激不能促进 IKK 复合物活性升高,IκBα 磷酸化和降解受损,NF-κB 与 DNA 结合的活性降低。IKKβ 缺失同样也可导致 NF-κB 与 DNA 结合的活性降低,但 IKKα 缺失后二者的结合活性不受影响。与 CARMA3 形成 CBM 复合物的 BCL10 和 MALT1 参与调控

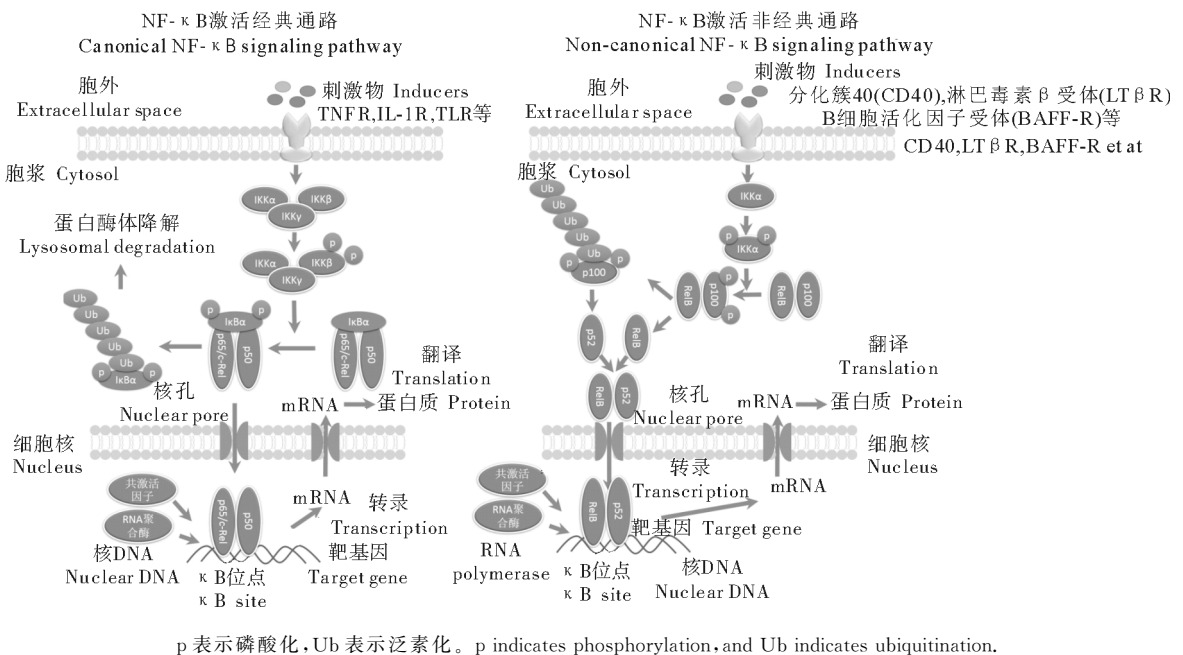


图 2 NF-κB 激活的经典通路和非经典通路

Fig.2 Canonical and non-canonical NF-κB signaling pathways

IKK γ 的泛素化,影响NF- κ B通路激活^[7]。IKK γ 的K399位点对其泛素化起关键作用,过表达BCL10对IKK γ 的K399R突变体的蛋白水平没有影响,也不能发生泛素化^[5]。激活NF- κ B通路的途径非常广泛。趋化因子,如CXCL8、CXCL1、CCL5和CCL2与GPCRs互作后激活G蛋白,G蛋白与GPCRs分离,启动第二信使信号转导,GPCRs同时也和GPCR互作蛋白(GPCR interacting proteins, GIPs) C-端的同源结构域互作,调控NF- κ B通路的激活^[8]。DNA损伤可引起NF- κ B激活。拓扑异构酶控制DNA超螺旋的程度。I型拓扑异构酶有助于DNA产生瞬时的单链断裂,为诱导转录所必需,II型拓扑异构酶参与DNA复制和细胞分裂,产生瞬时的DNA双链断裂。靶向拓扑异构酶的药物不仅抑制拓扑异构酶活性,同时干扰断裂DNA的再连接,导致永久的DNA断裂,激活NF- κ B通路,该过程细胞核保持完整性^[9]。病毒感染后,病毒被膜糖蛋白在宿主细胞受体的参与下激活NF- κ B通路。双链RNA在胞浆蓄积,激活蛋白激酶受体,引起IKK活化,另外,病毒糖蛋白的大量合成导致内质网过载,通过钙离子或氧化自由基激活NF- κ B^[10]。

3 CARMA3调控NF- κ B通路激活

3.1 CARMA3调控NF- κ B通路激活的机制

CARMA3通过募集IKK γ 、BCL10、TRAF6和IKK α/β 激酶激活NF- κ B。HEK293细胞转染CARMA3或BCL10均能激活内源IKK γ 的泛素化,诱导NF- κ B活化。人源CARMA3 11-163肽段是激活NF- κ B的关键肽段,与空载体比较,HEK293T细胞表达该肽段后NF- κ B活性升高80~100倍^[11]。酵母双杂交试验和免疫共沉淀试验表明PMA和离子霉素处理后促进IKK γ 的Leu51-Ala100区域与CARMA3的Ile600-Leu800区域互作^[12]。

以往认为,CBM信号复合体调控IKK活性的主要机制是:CARMA作为骨架蛋白募集BCL10、MALT1和IKK γ ,促进IKK γ 和MALT1空间上相互邻近,导致IKK γ 成为MALT1的K63位连接多泛素化底物^[13]。然而,虽然发现过表达CARMA3后IKK γ 与CARMA3互作,免疫共沉淀试验发现促进IKK γ 多泛素化,但通过尿素和SDS破坏与IKK γ 互作的蛋白、再次免疫共沉淀后检测不到泛素化,表明过表达CARMA3后是促进与IKK γ 互

作蛋白的泛素化,而非IKK γ 的泛素化,并且,LPA或PMA加离子霉素处理MEFs后也不能诱导IKK γ 泛素化^[14]。

3.2 CARMA3调控G蛋白偶联受体(GPCRs)介导的NF- κ B通路激活

GPCRs是细胞表面受体中的一个大家族,在调控细胞游走、分化、增殖和存活方面发挥重要作用。GPCRs通过触发异源三聚体G蛋白的鸟嘌呤核苷酸交换转导环境信号。G蛋白在信号转导过程中起分子开关的作用。G蛋白与GDP结合时处于失活状态,GTP取代和G蛋白结合的GDP后,G蛋白活化,激活腺苷酸环化酶,催化腺苷酸生成cAMP,激活下游通路;同时,G蛋白发挥GTP酶活性,水解GTP成为GDP,释放磷酸,成为失活状态^[14]。

CARMA3在GPCRs介导的NF- κ B通路激活的过程中起重要的调控作用。GPCRs的配体溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)^[15]、内皮缩血管肽II^[16]、凝血酶^[17]、PKC激动剂PMA加离子霉素^[14]诱导I κ B α 磷酸化并降解,以及p65在Ser536位的磷酸化,但不能激活CARMA3^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)的NF- κ B通路,并且敲除CARMA3对IKK β 磷酸化没有影响。

蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)参与GPCRs诱导NF- κ B激活。PKC属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,包括3类同工酶:传统PKC(conventional PKC, cPKC),新型PKC(novel PKC, nPKC)和非典型PKC(atypical PKC, aPKC)。cPKC的激活依赖于钙离子和甘油二酯,nPKC的激活独立于钙离子,而aPKC的激活同时独立于钙离子和甘油二酯。3类PKC均可激活NF- κ B^[15]。cPKC抑制剂Go6097预处理细胞后阻断LPA激活NF- κ B,其中cPKC的亚型PKC α 在该过程起关键作用,突变后NF- κ B活化减弱。LPA处理细胞后诱导PKC α 迁移到浆膜,与附着在浆膜上的Ras互作,促进PKC α 的Ser657位点发生磷酸化,促进CBM复合物形成,激活NF- κ B通路^[15,18-19]。

3.3 CARMA3调控NF- κ B通路介导的血管内皮生长因子的活性水平

VEGF是胚胎发生期、骨骼生长和再生过程中血管再生的关键调控蛋白,促进动脉、静脉和淋巴系统血管内皮细胞的生长,诱导抗凋亡蛋白Bcl-2和A1的表达,通过3-磷酸肌醇激酶(phosphati-

dylinositol-3 kinase, PI3K)-Akt 通路抑制凋亡。VEGF 也和病理条件下血管增生有关,如实体瘤、眼内血管再生综合征、炎症和脑水肿情况下 VEGF 转录水平升高。使用 VEGF 抗体或抑制剂处理后可减慢细胞再生,减轻症状^[20]。

IL-8 是促血管生成因子,作用于血管内皮细胞引起 I κ B α 磷酸化和降解, NF- κ B 的核结合活性增强,促进 VEGF 转录和翻译水平升高。使用 I κ B 突变蛋白(I κ B S32A/S36A)抑制 I κ B α 磷酸化和降解后, VEGF 转录、翻译和分泌水平降低。同时, siRNA 沉默 CARMA3、BCL10 或 MALT1 均引起 NF- κ B 活化减弱, VEGF 转录、翻译和分泌水平降低,表明 IL-8 促进 CBM 复合物形成,激活 NF- κ B 通路,促进 VEGF 活性升高^[21]。

3.4 CARMA3 调控 DNA 损伤引起的 NF- κ B 活化

癌症治疗过程中常采用基因毒性策略,如电离辐射和特定类型的化学治疗。许多治疗导致特异的 DNA 损伤,形成双链断裂,细胞核激酶毛细血管扩张性共济失调突变因子(ataxia telangiectasia mutated, ATM)识别双链断裂后激活细胞因子分泌和细胞程序性死亡^[22]。基因毒性试剂亚德里亚霉素、VP16 和 CPT 处理 MEFs 后引起 NF- κ B 活化,敲除 CARMA3、BCL10、MALT1 或 PKC 抑制剂 GF109203X 预处理后 NF- κ B 活化减弱。敲除 CARMA3、BCL10 或 MALT1 后亚德里亚霉素处理 MEFs,细胞凋亡数量显著增加,表明 CBM 复合物通过激活 NF- κ B 促进细胞存活。与体外试验结果一致,动物试验结果表明,辐射 14 d 内野生型未见死亡,23% 的 CARMA3 敲除小鼠死亡,结肠样品中依赖于 NF- κ B 活化生成的 IL-6 和 TNF- α 减少,表明 DNA 损伤介导依赖于 CARMA3 的 NF- κ B 通路激活^[23]。

3.5 CARMA3 调控感染引起的细胞因子的释放

CARMA3 正调控由感染引起的依赖于 NF- κ B 通路的细胞因子的释放。RNA 病毒侵入宿主细胞后快速激活 NF- κ B 通路,促进炎症因子的合成和释放。与野生型小鼠比较, CARMA3^{-/-} 小鼠感染单链 RNA 病毒甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)后抑制 NF- κ B 通路激活, IL-1 α 、IL- β 和 IL-6 分泌减少,肺组织中病毒载量降低,肺损伤减弱,感染口膜炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)后血清中 IL-1 α 、IL- β 和 IL-6 分泌减少,脑组织病毒载量降低,MEFs 中 NF- κ B 活化部分受阻, IL-6 转录水平下调。炎症因子释放早期, CARMA3 通

过其 C 端的 GUK 结构域与线粒体上的线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS)结合,抑制 MAVS 形成肌蛋白样高分子聚合物,炎症因子释放后一段时间, CARMA3 通过蛋白酶体途径降解,释放 MAVS,激活 TBK1/IRF3 通路,分泌 I 型干扰素^[24]。与野生型小鼠比较, CARMA3^{-/-} 小鼠感染链格孢引起嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润更少,炎症强度更小, IL-8、CCL20、CXCL1、CXCL2 和 CXCL5 转录水平降低, IL-33 释放减少^[25-26]。

3.6 A20 负调控 CARMA3 介导 NF- κ B 的激活

A20 抑制 TNF α 介导的 NF- κ B 的活化。A20 通过泛素化过程调控 NF- κ B 的活化。A20 属于胞浆蛋白,结构上包含 N-端的卵巢肿瘤(ovarian tumor) OTU 结构域和 C-端的 7 个锌指结构,二者活性相反, OTU 结构域介导去泛素化,锌指结构介导泛素连接酶活性。A20 的 OTU 结构域催化信号分子的去泛素化,导致 TNF α 和 TRAF6 诱导的 NF- κ B 活性减弱, A20 介导的 K48 连接的多泛素化对 NF- κ B 无抑制作用。BCL10 或 CARMA3 介导 IKK γ 泛素化,当 HEK293 细胞共转 A20 和 CARMA 11-126 或 BCL10 时, A20 通过其 N-端的 OTU 结构域的去泛素化活性抑制 CARMA3 11-126 或 BCL10 与 IKK γ 结合,导致 CARMA3 11-126 或 BCL10 诱导 IKK γ 泛素化受阻, I- κ B α 降解受到抑制,从而抑制了 NF- κ B 通路的活化。A20 不介导对 CARMA3 或 BCL10 的蛋白降解^[11]。

4 CARMA3 与癌症的发生

越来越多的研究表明, CARMA3 转录和翻译水平的升高与癌症的发生呈正相关,降低 CARMA3 的表达水平抑制癌细胞的增殖。30.8% (33/107) 结肠癌患者的结肠黏膜 CARMA3 的蛋白表达水平升高。敲低 CARMA3 后 NF- κ B 活化减弱,细胞增殖和细胞周期进程减慢,过表达 CARMA3 后则相反^[27]。过表达 CARMA3 促进人乳腺癌 MCF-7 细胞系的增殖^[28]。人膀胱癌细胞系 CARMA3 转录和翻译水平升高, miR-24 降低。过表达 miR-24 降低 CARMA3 的 mRNA 和蛋白表达水平,并抑制细胞增殖和细胞周期进程,促进凋亡的发生^[29]。同样,胃癌细胞株 AGS、MKN74 和 HGC27 细胞中 miR-24 的表达水平低于胃黏膜上皮 GES-1 细胞^[30]。过表达 CARMA3 可抑制 miR-24^[31]。表达 miR-195 后结肠直肠癌组织降低

CARMA3的活性,减弱了癌细胞侵袭性^[32]。C-X-C模体趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)在20多种恶性肿瘤中高表达,促进癌症扩散^[33]。表达CXCR4的细胞顺基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)梯度游走,激活依赖于CBM复合物的NF- κ B通路,促进癌细胞侵袭^[34]。

尽管在细胞水平通过抑制或过表达CARMA3的蛋白水平显示CARMA3转录和翻译与癌症的发生呈现明显的相关性,但仍然需要进一步探索CARMA3与癌症发生的因果关系:是CARMA3在细胞的蓄积引起癌症的发生,还是癌症的发生促进了CARMA3蛋白在胞内的蓄积?后者可作为癌症的诊断和预后提供指标,前者还可为癌症的预防和治疗提供靶点,因此,无论是前者还是后者,对临床都有重要意义。

5 结 语

NF- κ B几乎在所有的哺乳动物细胞中都表达,并参与机体对各种刺激作出的应答,因此,NF- κ B得到了深入的研究。CARMA3与BCL10和MALT1结合形成CBM复合物后募集IKK γ ,调控GPCRs、VEGF、DNA损伤和感染等诱导的NF- κ B通路的激活。CARMA3的研究多集中于影响癌症的发生,癌症组织中CARMA3的蛋白表达量升高,但通过干扰CARMA3能否有效地抑制癌症的发生仍需要更深入的机制研究和临床试验;另外,关于CARMA3的研究在调控感染等刺激因素诱导依赖于NF- κ B通路的细胞因子释放方面的研究较少,因此,在调控机体免疫应答方面仍有待更深入的探索。

参 考 文 献

- [1] MEROLLE M I, AHMED M, NOMIE K, et al. The B cell receptor signaling pathway in mantle cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(38): 25332-25341.
- [2] DOLCET X, LLOBET D, PALLARES J, et al. NF- κ B in development and progression of human cancer[J]. *Virchows archiv*, 2005, 446(5): 475-482.
- [3] SUN J. CARMA3: a novel scaffold protein in regulation of NF- κ B activation and diseases[J/OL]. *World journal of biological chemistry*, 2010, 1(12): 353[2019-01-14]. <https://www.wjg-net.com/1949-8454/full/v1/i12/353.htm>.
- [4] DOLCET X, LLOBET D, PALLARES J, et al. NF- κ B in development and progression of human cancer[J]. *Virchows archiv*, 2005, 446(5): 475-482.
- [5] ZHOU H L, WERTZ I, O'ROURKE K, et al. Bcl10 activates the NF- κ B pathway through ubiquitination of NEMO[J]. *Nature*, 2004, 427(6970): 167-171.
- [6] SIVANDZADE F, PRASAD S, BHALERAO A, et al. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: molecular mechanisms and possible therapeutic approaches[J/OL]. *Redox biology*, 2019, 21(2): 101059[2019-01-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718309571>.
- [7] RUDOLPH D, YE H W C, WAKEHAM A, et al. Severe liver degeneration and lack of NF- κ B activation in NEMO/IKK gamma-deficient mice[J]. *Genes & development*, 2000, 14(7): 854-862.
- [8] UEDA Y, RICHMOND A. NF- κ B activation in melanoma[J]. *Pigment cell research*, 2006, 19(2): 112-124.
- [9] JANSSENS S, TSCHOPP J. Signals from within: the DNA-damage-induced NF- κ B response[J]. *Cell death and differentiation*, 2006, 13(5): 773-784.
- [10] SANTORO M G, ROSSI A, AMICI C. New embo member's review-NF- κ B and virus infection: who controls whom[J]. *EMBO journal*, 2003, 22(11): 2552-2560.
- [11] STILO R, VARRICCHIO E, LIGUORO D, et al. A20 is a negative regulator of BCL10- and CARMA3-mediated activation of NF- κ B[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(8): 1165-1171.
- [12] STILO R, LIGUORO D, DI JESU B, et al. Physical and functional interaction of CARMA1 and CARMA3 with Ikappa kinase gamma-NF- κ B essential modulator[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34323-34331.
- [13] MCALLISTER-LUCAS L M, JIN X, GU S, et al. The CARMA3/Bcl10/MALT1 signalosome promotes angiotensin II-dependent vascular inflammation and atherogenesis[J]. *Journal of biological chemistry*, 2010, 285(34): 25880-25884.
- [14] GRABINER B C, BLONSKA M, LIN P C, et al. CARMA3 deficiency abrogates G protein-coupled receptor-induced NF- κ B activation[J]. *Genes & development*, 2007, 21(8): 984-996.
- [15] MAHANIVONG C, CHEN H M, YEE S W, et al. Protein kinase C alpha-CARMA3 signaling axis links Ras to NF- κ B for lysophosphatidic acid-induced urokinase plasminogen activator expression in ovarian cancer cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(9): 1273-1280.
- [16] MCALLISTER-LUCAS L M, RULAND J, SIU K, et al. CARMA3/Bcl10/MALT1-dependent NF- κ B activation mediates angiotensin II-responsive inflammatory signaling in nonimmune cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(1): 139-144.
- [17] DELEKTA P C, APEL I J, GU S, et al. Thrombin-dependent NF- κ B activation and monocyte/endothelial adhesion are mediated by the CARMA3-Bcl10-MALT1 signalosome[J]. *Journal of biological chemistry*, 2010, 285(53): 41432-41442.
- [18] JIANG T, GRABINER B, ZHU Y, et al. CARMA3 is crucial for EGFR-induced activation of NF- κ B and tumor progression[J]. *Cancer research*, 2011, 71(6): 2183-2192.
- [19] LI H, YE X, MAHANIVONG C, et al. Signaling mechanisms

- responsible for lysophosphatidic acid-induced urokinase plasminogen activator expression in ovarian cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(11):10564-10571.
- [20] LECOUTER J, GERBER H, FERRARA N. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nature medicine*, 2003, 9(6):669-676.
- [21] MARTIN D, GALISTEO R, GUTKIND J S. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NF kappa B through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex[J]. *Journal of biological chemistry*, 2009, 284(10):6038-6042.
- [22] BITON S, ASHKENAZI A. NEMO and RIP1 control cell fate in response to extensive DNA damage via TNF- α feedforward signaling[J]. *Cell*, 2011, 145(1):92-103.
- [23] ZHANG S, PAN D, JIA X, et al. The CARMA3-BCL10-MALT1 (CBM) complex contributes to DNA damage-induced NF- κ B activation and cell survival[J]. *Protein & cell*, 2017, 8(11):856-860.
- [24] JIANG C, ZHOU Z, QUAN Y, et al. CARMA3 is a host factor regulating the balance of inflammatory and antiviral responses against viral infection[J]. *Cell reports*, 2016, 14(10):2389-2401.
- [25] CAUSTON B, PARDO-SAGANTA A, GILLIS J, et al. CARMA3 mediates allergic lung inflammation in response to *alternaria alternata*[J]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2018, 59(6):684-694.
- [26] CAUSTON B, RAMADAS R A, CHO J L, et al. CARMA3 is critical for the initiation of allergic airway inflammation[J]. *Journal of immunology*, 2015, 195(2):683-694.
- [27] MIAO Z, ZHAO T, WANG Z, et al. CARMA3 is overexpressed in colon cancer and regulates NF- κ B activity and cyclin D1 expression[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2012, 425(4):781-787.
- [28] 杨威, 冯辉. CARMA3 过表达促进乳腺肿瘤细胞生长[J]. *解剖科学进展*, 2013, 19(6):528-530.
- [29] ZHANG S, ZHANG C, LIU W, et al. MicroRNA-24 upregulation inhibits proliferation, metastasis and induces apoptosis in bladder cancer cells by targeting CARMA3[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1351-1360.
- [30] 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤, 等. miRNA-24 通过靶向 CARMA3 基因调控胃癌 AGS 细胞的增殖和凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10):1093-1100.
- [31] 王小英, 姚宗江, 李亚男, 等. miR-24 靶向调控 CARMA3 抑制人结肠癌细胞系 SW620 增殖[J]. *基础医学与临床*, 2019(1):70-75.
- [32] WANG L, QIAN L, LI X, et al. MicroRNA-195 inhibits colorectal cancer cell proliferation, colony-formation and invasion through targeting CARMA3[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):473-478.
- [33] ZLOTNIK A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis [J/OL]. *Contributions to microbiology*, 2006, 13(2):191[2019-01-14]. <https://www.karger.com/Article/Abstract/92973>.
- [34] REHMAN A O, WANG C Y. CXCL12/SDF-1 α activates NF- κ B and promotes oral cancer invasion through the Carma3/Bcl10/Malt1 complex[J]. *International journal of oral science*, 2009, 1(3):105-118.

Progress on regulation of NF- κ B signaling pathway by CARMA3

ZHOU Yang ZHENG Wenyan HU Diyu TONG Zhizi JIANG Songhong WANG Yidan

College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 402460, China

Abstract CARMA3 (caspase recruitment domain and membrane-associated guanylate kinase-like domain protein 3) belongs to CARMA family and is a novel scaffold protein. By regulating the activation of NF- κ B signaling pathway, CARMA3 controls cell cycle, proliferation and signal transduction, and consequently influences progression of cancers and cellular responses. Here, we comprehensively reviewed NF- κ B signaling pathway activation process, including CARMA3-mediated NF- κ B activation triggered by ligands of GPCRs (G protein-coupled receptors), DNA damage or infection, influence of CARMA3-mediated NF- κ B activation on VEGF (vascular endothelial growth factor) activity, negative regulation of A20 on CARMA3-mediated NF- κ B activation, and the link between CARMA3 and cancers, aiming to provide reference for the study of cell cycle progression, proliferation and cellular responses based on NF- κ B signaling pathway.

Keywords caspase recruitment domain and membrane-associated guanylate kinase-like domain protein 3 (CARMA3); NF- κ B; GPCRs; VEGF

(责任编辑:边书京)