

核因子 κ B激活蛋白与疾病关系的研究进展

张馨蕾^{1,2,3*}, 赵雪娜^{1,2,3}, 舒政^{1,2,3}, 张梅^{2,3#}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生院, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)普通外科学, 山东第一医科大学第一附属医院腹腔镜技术实验室, 山东省医药卫生普外中心重点实验室, 山东 济南

³山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)乳腺外科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月8日

摘要

NKAP是一种高度保守的47kD蛋白质, 在转录抑制、T细胞发育、成熟和功能获得、造血干细胞的维持和存活以及RNA剪接中发挥重要作用。近年来, 对NKAP与疾病发生发展关系的研究越来越多, 诸如肺炎、肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、肾细胞癌等。多数研究表明NKAP作为一个癌基因在肿瘤疾病中发挥作用, 其对细胞的增殖、侵袭、迁移有促进作用。但目前对NKAP在疾病中的研究仍较为局限。本文主要就近年来NKAP的研究情况予以综述。

关键词

核因子 κ B激活蛋白, 核因子 κ B, 肿瘤, 机制

Research Progress on the Relationship between NF- κ B Activating Protein and Disease

Xinlei Zhang^{1,2,3*}, Xuena Zhao^{1,2,3}, Zheng Shu^{1,2,3}, Mei Zhang^{2,3#}

¹Graduate School, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Key Laboratory of Laparoscopic Technology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Medicine and Health Key Laboratory of General Surgery, Jinan Shandong

³Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张馨蕾, 赵雪娜, 舒政, 张梅. 核因子 κ B 激活蛋白与疾病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 142-148. DOI: 10.12677/acm.2024.143677

Abstract

NKAP is a highly conserved 47kD protein that plays important roles in transcriptional suppression, T cell development, maturation and functional acquisition, maintenance and survival of hematopoietic stem cells, and RNA splicing. In recent years, more and more studies have been conducted on the relationship between NKAP and the occurrence and development of diseases, such as pneumonia, lung cancer, breast cancer, hepatocellular carcinoma, colon cancer, renal cell carcinoma, etc. Most research results indicate that NKAP plays a role as an oncogene in tumor diseases, promoting cell proliferation, invasion, and migration. However, current research on NKAP in diseases is still relatively limited. This article mainly reviews the research status of NKAP in recent years.

Keywords

NF- κ B Activating Protein, NF- κ B, Tumor, Mechanism

Copyright © 2024 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. 核因子 κ B 激活蛋白(NF- κ B Activating Protein, NKAP)

核因子 κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种具有多向调节功能的转录因子,其调控参与免疫调节、炎症反应和抗凋亡作用等基因的表达[1],还能通过与多种启动子及增强子的相应位点结合而调控细胞增殖、分化、凋亡及恶性转化[2]。受体相互作用蛋白(Receptor-interacting protein, RIP)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在肿瘤坏死因子受体-1 (TNF-R1)诱导的 NF- κ B 激活中起重要作用[3]。Danying Chen 等人[4]在酵母双杂交筛选潜在的 RIP 相互作用蛋白时鉴定了一种新的蛋白并命名为 NF- κ B 激活蛋白(NF- κ B Activating protein, NKAP),是一种高度保守的蛋白质。该研究通过免疫荧光实验证明 NKAP 是一个核蛋白,它与细胞质蛋白 RIP 有不同的细胞定位;抑制 NKAP 表达可抑制 TNF-和 IL1-诱导的 NF- κ B 激活。因此得出结论, NKAP 在 TNF-和 IL1-诱导的 NF- κ B 激活的一种新的核调节因子,但 NKAP 作用的确切机制有待进一步研究。随着国内外研究的深入, NKAP 在生物体内的多重作用逐渐被揭露。

2. NKAP 与疾病的关系

2.1. NKAP 与 T 细胞的关系

T 细胞的发育依赖于受体信号转导和转录调控之间的协调相互作用。Anthony G. Pajerowski 等人[5]研究显示 NKAP 与组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3)相关,是 DNA 结合复合物的一部分。此外, NKAP 也与 Notch 辅抑制复合物相关。进一步研究发现在 T 细胞发育过程中 NKAP 的表达与 Notch 靶基因的表达呈负相关,该结果表明 NKAP 可作为 Notch 信号的一种转录抑制因子,作用于 Notch 靶基因,是 T 细胞发育所必需的。骨髓中的 B 细胞或胸腺中的 T 细胞发育完成后,并不会产生参与免疫应答的淋巴细胞,这些新产生的 B 细胞和 T 细胞还没有能力,必须经历一个成熟的步骤。Fan-ChiHsu 等人[6]通过动物实验发现 NKAP 条件敲除 T 细胞是功能不成熟的近期胸腺迁出细胞,证明了转录抑制因子 NKAP 的丢失完全

阻断 T 细胞的成熟, NKAP 是 T 细胞成熟和获得功能能力所必需的。Barsha Dash 等人[7]的研究结果也证明 NKAP 和 HDAC3 的相关性对 T 细胞成熟至关重要。不变性自然杀伤 T 细胞(iNKT)细胞是一种具有适应性和固有淋巴细胞特征的独特细胞系。研究显示[8], 在 iNKT 发育中, NKAP 可调节 iNKT 的增殖和分化, NKAP 相关蛋白组蛋白去乙酰化酶 3 的缺失导致了不变性自然杀伤 T 细胞发育的阻滞, 这表明 NKAP 和 HDAC3 在功能上相互作用, 控制不变自然杀伤 T 细胞的发育, 进一步证明了转录抑制因子 NKAP 是 iNKT 发育所必需的。Puspa Thapa 等[9]研究结果同样表明 NKAP 调控了不变性自然杀伤 T 细胞发育和分化的多个步骤。

2.2. NKAP 与造血细胞的关系

造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的稳定状态是平衡分化、增殖和自我更新等过程来维持的, 这种平衡的破坏会导致造血功能衰竭。Anthony G. Pajeroski 等人[10]发现, 胚胎发育期间在造血干细胞和所有造血细胞系中敲除转录抑制因子 NKAP 的条件敲除小鼠表现出围产期致命性和造血功能的丧失。成年小鼠因 NKAP 的诱导缺失而在 2 周内死亡, 此时骨髓造血功能停止, 造血干细胞消失, 并且这种造血功能衰竭和致死率是细胞固有的。该研究的结果表明, NKAP 是成人造血干细胞维持和生存所必需的极少数转录调节因子之一。NKAP 可与 HDAC3 结合, 且都对 HSC 的维持和生存至关重要。Shapiro MJ 教授等人[11]对 NKAP 进行了一系列截断和丙氨酸扫描, 以确定 HDAC3 的最小结合位点。Y352 或 F347 对丙氨酸的突变均消除了 NKAP 与 HDAC3 的关联, 但没有改变 NKAP 的定位或表达。随后, 在体内使用关联条件删除/再表达系统, 结果显示 NKAP 中的 Y352 对其与 HDAC3 关联以及 HSC 的维持和存活至关重要, 但对小鼠胚胎成纤维细胞的增殖并无重要作用, 这表明 NKAP 在不同类型细胞的不同复合物中发挥作用。同年, 该研究团队 NKAP 缺陷时, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI) p19 Ink4d 和 p21 Cip1 的表达增加, NKAP 可能会限制引发细胞周期停止或细胞死亡的细胞应激反应, 从而导致细胞周期缩短或细胞死亡, 该研究结果也证明 NKAP 对维持造血干细胞的存活至关重要[12]。

2.3. NKAP 与有丝分裂、RNA 剪接、DNA 损伤及转录调控的关系

R 环(R-loop)是指当某些基因转录形成 mRNA 分子难与模版链分离时, 会形成 RNA-DNA 杂交体, 这时非模板链与 RNA-DNA 杂交体共同构成 R 环结构。持续的 R-loop 积累会导致 DNA 损伤, 导致基因组不稳定, 从而导致各种人类疾病。Zhang Xing 等人[13]发现 NKAP 缺失导致 DNA 损伤和基因组不稳定。R-环的异常积累存在于 NKAP 缺失的细胞中, 并导致 DNA 损伤和 DNA 复制叉进展缺陷。NKAP 相互作用蛋白 HDAC3 在抑制 R-loop 相关的 DNA 损伤和复制应激中也表现出类似的作用。进一步的分析发现, HDAC3 功能稳定 NKAP 蛋白是不依赖于其去乙酰化酶活性的。以上结果表明 NKAP 和 HDAC3 都是 R-loop 稳态的新关键转录调控因子, 它们的异常调控可能通过引起 R-loop 相关基因组的不稳定来驱动肿瘤的发生。Sarah K. Fiordaliso 等人[14]报告了一种由于 X 染色体基因 NKAP 错义突变导致的转录调控紊乱。该研究发现这些突变聚集在 NKAP 的 c 端区域, NKAP 与 HDAC3 和催化后剪接体复合体蛋白相互作用。患者则出现包括发育迟缓、张力减退、关节挛缩、行为异常、马方样畸形和脊柱侧凸等临床特征。以上观察结果表明 NKAP 在转录调控中具有关键作用, 并表明干扰 NKAP 的 c 末端区域会导致人类发育缺陷。染色体精确分离需要染色体对齐, 而染色体错位可导致基因组不稳定和肿瘤的发生。Teng Li 等人[15]发现 NKAP 在有丝分裂过程中被泛素化, NKAP 敲除导致人类细胞染色体错位和前中期阻滞, 而泛素化是 NKAP 与着丝点蛋白 E (CENP-E)所必需的, NKAP 动态地定位于着丝点也是 CENP-E 定位所必需的, 这对染色体的排列至关重要。其研究结果也表明 NKAP 是一种新的、关键的有丝分裂调控因子, 其异常调控可能通过引起染色体不稳定而导致肿瘤的发生。在 RNA 的剪接和加工方面, Bhagyashri D.

Burgute 等人[16]的研究表明 NKAP 能够与 RNA 结合蛋白、RNA 解旋酶和剪接因子相互作用, 在 RNA 的剪接和加工中发挥重要作用。

2.4. NKAP 与肿瘤的关系

随着研究的深入, NKAP 与肿瘤疾病的关系受到越来越多的关注。吸烟是肺癌发展的主要危险因素, Liu J 等人[17]研究发现在吸烟相关的肺癌中, 肉豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物(myristoylated alanine-rich C kinase substrate, MARCKS)与 NKAP 合作激活 NF- κ B 信号通路。MARCKS 在气道上皮细胞和肺癌细胞中被激活, 且 MARCKS 蛋白直接与 NKAP 结合。在 MARCKS ser159 和 ser163 位点磷酸化后, MARCKS-NKAP 相互作用受到抑制, 导致 NF- κ B 信号通路的激活。该研究还证实了磷酸化 MARCKS (phospho-MARCKS) 与磷酸化 NF- κ B (phospho-NF- κ B, phospho-p65)呈正相关, 吸烟诱导的 phospho-MARCKS 上调了促炎细胞因子的表达、上皮间质转化。相反, 用一种特异性的 MARCKS 磷酸化抑制剂靶向 MARCKS 磷酸化, 可抑制烟雾介导的 NF- κ B 信号通路活性、促炎细胞因子表达、肺癌细胞的侵袭性[17]。近年来, 肺炎的发病率不断上升, Liu M 等人[18]通过对长链非编码 RNA MIAT (lncRNA MIAT)在脂多糖(LPS)诱导的肺炎中的作用这一研究发现 MIAT 缺失可通过调控 miR-147a/NKAP 来保护 LPS 诱导的肺部炎症。lncRNA MIAT 在 LPS 诱导的肺部炎症中表达上调, LPS 诱导小鼠 MIAT 升高, sh-MIAT 能抑制 LPS 诱导的炎症反应, 抑制细胞凋亡, 保护肺功能。siMIAT 能消除 LPS 对小鼠肺上皮 TC-1 细胞的损伤, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活。此外, MIAT 作为 miR-147a 的海绵, miR-147a 直接靶向 NKAP。Yun Jun 等人[19]认为暴露于氧化铝纳米颗粒(Aluminum oxide nanoparticles, Al₂O₃ NPs)与肺部炎症有关。该团队利用 miRNA 芯片对暴露于 Al₂O₃ NPs 的人支气管上皮(human bronchial epithelial, HBE)细胞中的 microRNA (miRNA)表达谱进行了表征。在差异表达的 miRNA 中, miR-297 在暴露于 Al₂O₃ NPs 后, 与对照组相比, 显著上调。同时结合生物信息学分析、蛋白质组学分析和 mRNA 微阵列分析, 发现 NKAP 是 miR-297 的靶基因, 且与对照组相比在 Al₂O₃ NPs 暴露的 HBE 细胞和小鼠肺中, NKAP 显著下调。除了成人相关肺炎, 小儿肺炎(Infantile pneumonia, IP)对儿童健康造成的负担越来越重。研究表明[20]长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) LINC00707 参与了肺炎过程的调控。LINC00707 缺失可通过调节 miR-382-5p/NKAP 轴, 减轻 LPS 触发的 WI-38 细胞损伤, 该研究结果为 IP 提供了一种新的治疗策略。肝细胞癌(hepatellular carcinoma, HCC)是世界范围内威胁生命最严重的肿瘤之一, 肝癌的发病机制有多种因素, 如乙型/丙型肝炎病毒感染、酗酒、肝硬化、基因突变等[21]。尽管肝移植、经皮消融等治疗策略取得了很大的进展, 但肝癌患者的生存率仍然很低。Song T 等人[22]的研究首次揭示了 NKAP 通过 AKT 信号通路在 HCC 中发挥致癌作用。该研究发现 NKAP 在 HCC 组织中高表达, 并与患者生存不良相关。NKAP 的下调显著降低了 HuH7 和 Hep3B 肝癌细胞系的细胞活力。敲除 NKAP 能显著抑制 HuH7 和 Hep3B 细胞的细胞侵袭(p < 0.05)。下调 NKAP 的 HuH7 细胞和 Hep3B 细胞凋亡率显著升高。敲低 NKAP 可降低 AKT 的磷酸化水平及其下游成员 p70S6K 和 Cyclin D1 的表达。有研究发现 NKAP 在结肠癌中也发挥相似的促癌作用。Shu WB 等人的研究[23]首次揭示了 NKAP 在结肠癌中表达上调, 并在结肠癌的发生发展中发挥致癌作用, 敲低 NKAP 可抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭, 促进细胞凋亡和自噬。一些特定的 microRNA 可以在转录后水平调控胃癌细胞的基因表达。Wei Yaining 等[24]发现 miR-4766-5p 在胃癌组织和细胞系中表达下调, 并可显著抑制胃癌细胞的迁移和侵袭。该研究还表明 miR-4766-5p 通过靶向 NKAP 和抑制 AKT/mTOR 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和转移。He Yuxin 等人[25]在对外泌体的研究中发现, 环状 RNA (circular RNAs, circRNAs)配对相关同源框 1 (circRNA paired-related homeobox 1, circPRRX1)可以通过来自胃癌细胞的外泌体转移。该研究数据显示 circPRRX1 在人胃癌中表达升高。circPRRX1 直接调控 miR-596 的表达, 外泌体 circPRRX1 至少部分通过 miR-596 影响细胞生物学功能且 NKAP 被鉴定为 miR-596 的直接靶

点和功能下游效应因子。外泌体 circPRRX1 作为 miR-596 的竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)调节 NKAP 的表达。胰腺癌以胰管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)为主,其 5 年生存率通常小于 5%,是一种致命的恶性肿瘤。N6-甲基腺嘌呤(N6-Methyladenosine, m6A)修饰, miRNA 加工和成熟的重要机制,参与多种疾病的异常调控[26]。研究发现[27],胰腺癌上皮细胞中的原发性 microRNA-25 (miR-25)可以通过 NKAP 介导的 m6A 修饰增强而被香烟烟雾凝结物(cigarette smoke condensate, CSC)过度成熟。这种修饰由过表达的甲基转移酶 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)催化,因为 METTL3 启动子的低甲基化也是由 CSC 引起的。成熟的 miR-25, miR-25-3p, 抑制 PH 域富亮氨酸重复蛋白磷酸酶 2 (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2), 导致 AKT-p70S6K 信号通路的激活,从而引发胰腺癌细胞的恶性表型。在吸烟者和与胰腺癌预后不良患者的胰腺癌组织中检测到过表达的 miR-25-3p。这些结果共同表明,吸烟通过 m6A 修饰诱导 miR-25-3p 过度成熟促进胰腺癌的发生发展。Xu Xiangrong 等人[28]的最新研究结果表明,NKAP 在胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)细胞株中高表达,敲除 NKAP 基因可显著抑制 PAAD 细胞的生物学功能,增加 PAAD 细胞凋亡、抑制 PAAD 细胞凋亡蛋白和细胞周期蛋白的表达水平。此外, mTOR 的磷酸化程度及其下游靶蛋白 p70S6K 的表达均可被 NKAP 激活。该研究首次发现 mTOR 信号通路参与 NKAP 在 PAAD 中的致癌作用并得出 NKAP 作为癌基因调控 PAAD 细胞发育这一结论。Ma Qian 等[29]对肾细胞癌的研究发现敲低 NKAP 能强烈抑制 Ketr-3 和 786-0 细胞的增殖和运动,并诱导细胞凋亡。此外,通过 western blot 检测 AKT/mTOR 信号通路的相关蛋白发现敲低 NKAP 显著抑制 cyclin D1 的表达且抑制 AKT 和 mTOR 的磷酸化。该研究首次揭示了 AKT/mTOR 信号通路参与了 NKAP 在肾细胞癌中的致癌作用,为探索肾细胞癌的分子调控机制提供了重要依据。在尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma, ES)细胞中 NKAP 也通过 AKT 信号通路作为癌基因发挥作用。研究发现[30], NKAP 在 ES 细胞中高表达。敲低 NKAP 的 ES 细胞系 A673 和 RD-ES,其侵袭和迁移能力被显著抑制。通过流式细胞术检测细胞凋亡发现 NKAP 敲低后凋亡 ES 细胞明显增加。该研究其他结果表明, NKAP 下调导致 AKT 磷酸化和 AKT 信号通路下游效应因子 cyclin D1 表达降低。该研究揭示了 NKAP 通过 AKT 信号通路促进 ES 细胞增殖、迁移和侵袭,为 NKAP 在 ES 中的治疗应用提供了新的途径。在乳腺癌中 NKAP 也有类似的生理作用, Liu Jiangtao 等人[31]发现 NKAP 在乳腺癌组织和正常组织中表达有差异,且 NKAP 是乳腺癌潜在的预后指标。NKAP 的下调显著抑制了乳腺癌细胞系 MCF-7 的增殖和克隆。此外,敲低 NKAP 基因能强烈抑制 MCF-7 细胞的迁移和侵袭。进一步研究发现,在 MCF-7 细胞中 NKAP 影响 AKT/mTOR 信号通路,显著降低 AKT、mTOR 及其下游蛋白的磷酸化水平。该研究团队还发现 CoCl₂ 可以诱导 MCF-7 细胞中 NKAP 的表达。其中 NKAP 的下调通过调节 AKT/mTOR 信号通路抑制了 CoCl₂ 对 MCF-7 细胞增殖和侵袭的影响。Sun 等发现[32] NKAP 敲除可诱导胶质母细胞瘤细胞死亡。在体外和体内,沉默 NKAP 增加了细胞对铁诱导物的敏感性。外源过表达 NKAP 通过正向调节铁离子防御蛋白胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(SLC7A11)促进细胞对铁离子诱导物的抗性。NKAP 对 SLC7A11 的调控可被 m6A 甲基化抑制剂环亮氨酸和 METTL3 削弱。因此, NKAP 通过与 m6A 结合促进 SLC7A11 mRNA 的剪接和成熟,成为一种新的铁蛋白抑制因子。神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)的相关研究发现[33],下调 NKAP 可显著抑制 NB1 和 SK-NSH 细胞增殖,促进细胞凋亡。此外,下调 NKAP 显著降低了 p-PI3K 和 p-AKT 的表达。该研究表明 NKAP 的下调通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活在体外和体内发挥 NB 的致癌作用且 NKAP 的表达可能作为预测 NB 患者复发和染色体 11q 缺失的一种新的生物标志物。Guo Ting 等人[34]研究发现 dNKAP (果蝇 NKAP 的同源物)功能受损会导致果蝇上皮性肿瘤模型的基因组不稳定和致瘤性生长。dNKAP 敲除会导致 R-loop 积累和 DNA 损伤。进一步的分析表明,在不同的细胞群中, dNKAP 敲除可诱导 c-JunN 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)依赖的凋亡,并引起细胞增殖的变化。Notch 和 JAK/STAT 信号通路的激活有助于 dNKAP 敲除组织的致瘤性。此外, JNK

信号通路在敲除 dNKAP 介导的细胞入侵中至关重要。敲除 dNKAP 基因和致癌基因 Ras、Notch 或 Yki 突变在驱动肿瘤发生中显示协同作用，进一步支持 dNKAP 的肿瘤抑制作用。因此，该研究结果表明 dNKAP 通过防止果蝇上皮基因组不稳定发挥抑瘤作用，从而为人类 NKAP 家族基因在肿瘤起始和发展中的作用提供了新的认识。

3. 总结

NKAP 是一种高度保守的蛋白，具有多种功能，其在转录抑制、T 细胞发育、成熟和功能获得、造血干细胞的维持和存活以及 RNA 剪接中发挥重要作用。随着研究的不断深入，有研究表明 NKAP 是一个癌基因，对细胞的增殖、侵袭、迁移有促进作用。进一步研究发现 NKAP 在肺炎、肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌等疾病的病情发展中发挥了重要的作用。但是，目前对 NKAP 的研究相对局限，因此，继续通过临床、体内、体外实验探索 NKAP 在不同疾病发生发展中的作用机制对疾病的诊治显得尤为重要。

参考文献

- [1] Karin, M. and Ben-Neriah, Y. (2000) Phosphorylation Meets Ubiquitination: The Control of NF- κ B Activity. *Annual Review of Immunology*, **18**, 621-663. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.621>
- [2] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2008) Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, **132**, 344-362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- [3] Chen, D., Li, X., Zhai, Z. and Shu, H.B. (2002) A Novel Zinc Finger Protein Interacts with Receptor-Interacting Protein (RIP) and Inhibits Tumor Necrosis Factor (TNF)- and IL1-Induced NF- κ B Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 15985-15991. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108675200>
- [4] Chen, D., Li, Z., Yang, Q., Zhang, J., Zhai, Z. and Shu, H.B. (2003) Identification of a Nuclear Protein That Promotes NF- κ B Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **310**, 720-724. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.09.074>
- [5] Pajerowski, A.G., Nguyen, C., Aghajanian, H. and Shapiro, M.J. (2009) Shapiro vs. NKAP Is a Transcriptional Repressor of Notch Signaling and Is Required for T Cell Development. *Immunity*, **30**, 696-707. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.02.011>
- [6] Hsu, F.C., Pajerowski, A.G., Nelson-Holte, M. and Sundsbak, R. (2011) Shapiro vs. NKAP Is Required for T Cell Maturation and Acquisition of Functional Competency. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 1291-1304. <https://doi.org/10.1084/jem.20101874>
- [7] Dash, B., Shapiro, M.J., Thapa, P., et al. (2019) The Interaction Between NKAP and HDAC3 Is Critical for T Cell Maturation. *Immunohorizons*, **3**, 352-367. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1900052>
- [8] Thapa, P., Das, J., McWilliams, D., et al. (2013) The Transcriptional Repressor NKAP Is Required for the Development of INKT Cells. *Nature Communications*, **4**, Article No. 1582. <https://doi.org/10.1038/ncomms2580>
- [9] Thapa, P., Chen, M.W., McWilliams, D.C., et al. (2016) NKAP Regulates Invariant NKT Cell Proliferation and Differentiation into ROR- γ T-Expressing NKT17 Cells. *The Journal of Immunology*, **196**, 4987-4998. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501653>
- [10] Pajerowski, A.G., Shapiro, M.J., Gwin, K., et al. (2010) Adult Hematopoietic Stem Cells Require NKAP for Maintenance and Survival. *Blood*, **116**, 2684-2693. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268391>
- [11] Shapiro, M.J., Lehrke, M.J., Chung, J.Y. and Romero Arocha, S. (2019) Shapiro vs. NKAP Must Associate with HDAC3 to Regulate Hematopoietic Stem Cell Maintenance and Survival. *The Journal of Immunology*, **202**, 2287-2295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800862>
- [12] Shapiro, M.J., Anderson, J., Lehrke, M.J., Chen, M. and Nelson Holte, M. (2019) Shapiro vs. NKAP Regulates Senescence and Cell Death Pathways in Hematopoietic Progenitors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 214. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00214>
- [13] Zhang, X., Duan, J., Li, Y., et al. (2023) NKAP Acts with HDAC3 to Prevent R-Loop Associated Genome Instability. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1811-1828. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01182-5>
- [14] Fiordaliso, S.K., Iwata-Otsubo, A., Ritter, A.L., et al. (2019) Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *The American Journal of Hu-*

- man Genetics*, **105**, 987-995. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.009>
- [15] Li, T., Chen, L., Cheng, J., *et al.* (2016) SUMOylated NKAP Is Essential for Chromosome Alignment by Anchoring CENP-E to Kinetochores. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12969. <https://doi.org/10.1038/ncomms12969>
- [16] Burgute, B.D., Peche, V.S., Steckelberg, A.L., *et al.* (2014) NKAP Is a Novel RS-Related Protein That Interacts with RNA and RNA Binding Proteins. *Nucleic Acids Research*, **42**, 3177-3193. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1311>
- [17] Liu, J., Chen, S.J., Hsu, S.W., *et al.* (2021) MARCKS Cooperates with NKAP to Activate NF- κ B Signaling in Smoke-Related Lung Cancer. *Theranostics*, **11**, 4122-4136. <https://doi.org/10.7150/thno.53558>
- [18] Liu, M., Li, W., Song, F., Zhang, L. and Sun, X. (2020) Silencing of LncRNA MIAT Alleviates LPS-Induced Pneumonia via Regulating MiR-147a/NKAP/NF- κ B Axis. *Aging*, **13**, 2506-2518. <https://doi.org/10.18632/aging.202284>
- [19] Yun, J., Yang, H., Li, X., *et al.* (2020) Up-Regulation of MiR-297 Mediates Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Lung Inflammation through Activation of Notch Pathway. *Environmental Pollution*, **259**, Article ID: 113839. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113839>
- [20] Chen, L., Chen, Y., Huang, J. and Zhang, J. (2022) LncRNA LINC00707 Serves AS A Sponge of MiR-382-5p to Alleviate Lipopolysaccharide (LPS)-Induced WI-38 Cell Injury through Upregulating NKAP in Infantile Pneumonia. *Autoimmunity*, **55**, 328-338. <https://doi.org/10.1080/08916934.2022.2062594>
- [21] Chuang, S.C., La Vecchia, C. and Boffetta, P. (2009) Liver Cancer: Descriptive Epidemiology and Risk Factors Other than HBV and HCV Infection. *Cancer Letters*, **286**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.10.040>
- [22] Song, T., Liu, J.Y. and Yang, J.J. (2019) NKAP Plays an Oncogenic Function Partly through AKT Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Neoplasma*, **66**, 792-800. https://doi.org/10.4149/neo_2018_181212N957
- [23] Shu, W., Liu, G., Dai, Y., *et al.* (2019) The Oncogenic Role of NKAP in the Growth and Invasion of Colon Cancer Cells. *Oncology Reports*, **42**, 2130-2138. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7322>
- [24] Wei, Y., Wang, Y., Zang, A., Wang, Z., Fang, G. and Hong, D. (2019) MiR-4766-5p Inhibits the Development and Progression of Gastric Cancer by Targeting NKAP. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 8525-8536. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220234>
- [25] He, Y., Zheng, L., Yuan, M., *et al.* (2022) Exosomal CircPRRX1 Functions as a CeRNA for MiR-596 to Promote the Proliferation, Migration, Invasion, and Reduce Radiation Sensitivity of Gastric Cancer Cells via the Upregulation of NF- κ B Activating Protein. *Anti-Cancer Drugs*, **33**, 1114-1125. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001358>
- [26] Chen, S., Ren, H., Zhang, X., *et al.* (2022) Research Advances of N⁶-Methyladenosine in Diagnosis and Therapy of Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24611. <https://doi.org/10.1002/jcla.24611>
- [27] Zhang, J., Bai, R., Li, M., *et al.* (2019) Excessive MiR-25-3p Maturation via N⁶-Methyladenosine Stimulated by Cigarette Smoke Promotes Pancreatic Cancer Progression. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1858. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09712-x>
- [28] Xu, X., Hou, D., Wang, Y., *et al.* (2023) Knockdown of NF- κ B Activating Protein Promotes Pancreatic Cancer Growth and Metastasis through MTOR Signaling Pathway. *Molecular Biology Reports*, **50**, 7501-7513. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08665-1>
- [29] Ma, Q., Hou, L., Gao, X. and Yan, K. (2020) NKAP Promotes Renal Cell Carcinoma Growth via AKT/MTOR Signaling Pathway. *Cell Biochemistry and Function*, **38**, 574-581. <https://doi.org/10.1002/cbf.3508>
- [30] Li, F., Wu, J.T., Wang, P.F. and Qu, L.Z. (2019) NKAP Functions as an Oncogene in Ewing Sarcoma Cells Partly through the AKT Signaling Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 3037-3045. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7925>
- [31] Liu, J., Wang, H., Yin, Y., Li, Q. and Zhang, M. (2018) NKAP Functions as an Oncogene and Its Expression Is Induced by CoCl₂ Treatment in Breast Cancer via AKT/MTOR Signaling Pathway. *Cancer Management and Research*, **10**, 5091-5100. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178919>
- [32] Sun, S., Gao, T., Pang, B., *et al.* (2022) RNA Binding Protein NKAP Protects Glioblastoma Cells from Ferroptosis by Promoting SLC7A11 mRNA Splicing in an M⁶A-Dependent Manner. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04524-2>
- [33] Liu, J., Zhang, M., Kan, Y., *et al.* (2021) Nuclear Factor- κ B Activating Protein Plays an Oncogenic Role in Neuroblastoma Tumorigenesis and Recurrence through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Signaling Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 622793. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.622793>
- [34] Guo, T., Miao, C., Liu, Z., *et al.* (2023) Impaired DNKAP Function Drives Genome Instability and Tumorigenic Growth in Drosophila Epithelia. *Journal of Molecular Cell Biology*.