



ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И КАНЦЕРОГЕНЕЗ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

Сарибекян Э. К., Зубовская А. Г., Шкурников М. Ю.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (МНИОИ им. П. А. Герцена- филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) (Москва, Россия)

CHRONIC INFLAMMATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND CARCINOGENESIS. BIOLOGICAL ASPECTS OF THE RELATIONSHIP

Saribekyan E. K., Zubovskaia A. G., Shkurnikov M. Yu.

Moscow research cancer Institute. P. A. Herzen-branch of the national medical research radiological center of the Ministry of health of Russia (Moscow, Russia)

Для цитирования: Сарибекян Э. К., Зубовская А. Г., Шкурников М. Ю. Хроническое воспаление органов желудочно-кишечного тракта и канцерогенез. Биологические аспекты взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;152(4): 76–82.

For citation: Saribekyan E. K., Zubovskaia A. G., Shkurnikov M. Yu. Chronic inflammation of the gastrointestinal tract and carcinogenesis. Biological aspects of the relationship. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;152(4): 76–82.

Сарибекян Эрик Карлович
Saribekyan Erik K.
mammolog3@yandex.ru

Сарибекян Эрик Карлович — д.м.н., онколог, ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи

Зубовская Анна Германовна — врач-онколог Центра Лазерной и Фотодинамической Терапии

Шкурников Максим Юрьевич — к.м.н., руководитель лаборатории трансляционной онкологии

Резюме

В современной медицинской литературе достаточно широко представлены материалы, иллюстрирующие связь хронического воспаления с развитием злокачественных опухолей. Воспалительный компонент играет значительную роль как на стадии предопухолевых изменений (гиперплазия, атрофия, дистрофия и др.), так и на стадии формирования злокачественной опухоли, ее инвазии в окружающие ткани, прогрессирования и метастазирования. Доказано, что хроническое воспаление оказывает также непосредственное воздействие на компоненты иммунной защиты, нарушение которой способствует прогрессированию опухолевого процесса. Кроме вышеуказанных процессов, воспаление оказывает воздействие на изменения генов и генома, способствуя накоплению проканцерогенных мутаций, созданию благоприятствующей канцерогенезу микросреды и повышая резистентность к противоопухолевому лечению. Синергичное действие вышеуказанных факторов приводит к образованию опухолей различных локализаций.

Цель — проанализировать значение отдельных факторов, участвующих одновременно в процессах хронического воспаления и канцерогенеза и оценить взаимосвязь между этими факторами при развитии опухолей различных локализаций. Наибольшее значение имеет понимание данных процессов в гастроэнтерологии, в связи с распространенностью хронических воспалительных процессов ЖКТ (язвенной болезни, неспецифического язвенного колита, болезни Крона). Понимание молекулярно-клеточных механизмов воспаления может служить основой для дальнейших исследований в области диагностики, терапии и профилактики злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: хроническое воспаление, канцерогенез, проонкогенные мутации, микросателлитная нестабильность, нуклеарный фактор NF-κB, фактор некроза опухоли, микроРНК, miR-155, *Helicobacter pylori*

Summary

The interplay between chronic inflammation and tumorigenesis has been widely discussed. Chronic inflammation induces premalignant changes in tissues (tissue metaplasia, atrophic changes, etc.) and promotes local tumor invasion, metastatic spread and tumor progression. Chronic inflammation can also induce changes of the DNA, promoting accumulation of pro-oncogenic mutations, which results in development of specific tumor environment as well as selection of chemo- and radioresistant tumor cells. Suppression of innate and acquired immunity caused by chronic inflammation also promotes tissue changes, increasing the likelihood of tumor development. The synergistic action of all above mentioned factors is implicated in development of multiple malignant neoplasms in a variety of organs.

In this article the intricate interplay between chronic inflammation and tumorigenesis in various organs and organ systems is discussed. The understanding of these processes is of greatest importance, especially in gastroenterology, caused by relative prevalence of inflammatory bowel diseases and peptic ulcer disease. Further understanding of these processes can help further improve the diagnostic and treatment approaches to malignant tumors, as well as prevention of inflammation-induced tumor progression.

Keywords: chronic inflammation, tumorigenesis, pro-oncogenic mutations, microsatellite instability, Nuclear factor of kappa light gene polypeptide gene enhancer in B cells (NF-κB), MicroRNAs, tumor necrosis factor, miR-155, *Helicobacter pylori*

Известно, что острое воспаление является защитным механизмом против различных патогенов и играет важную роль в восстановлении тканей после повреждения и инфекции. В отличие от острого воспаления, длительный хронический воспалительный процесс чаще играет деструктивную роль для ткани органов [1].

Хроническое воспаление развивается вследствие персистенции бактериальной или вирусной инфекции, аутоиммунной реакции или инородного агента, не разрешившегося острого воспаления. Одним из характерных признаков хронического воспаления является инфильтрация тканей воспалительными клетками: макрофагами, нейтрофилами и различными типами лимфоцитов. Присутствие этих клеток приводит к постоянному синтезу провоспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, ИФН-γ и липидных соединений, которые путем совместного координированного воздействия часто создают проканцерогенную микросреду. Происходит повреждение тканей, повышение частоты мутаций и нестабильности генома, нарушение процесса репарации ДНК [1]. Накопление проонкогенных мутаций, со временем, может привести к «включению» процесса канцерогенеза. В наибольшей степени данное утверждение справедливо для ряда опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Известно, что хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, предрасполагают к развитию новообразований толстой кишки [2]. Доказана этиопатогенетическая связь между гепатитом С и развитием рака печени, а также между инфицированием цистостом и развитием рака мочевого пузыря. *Helicobacter pylori* является доказанным канцерогеном, запускающим процесс развития злокачественной опухоли желудка, а ключевой составляющей этого процесса является хроническое воспаление [2].

Хроническое воспаление имеет прямую связь с разными фазами развития опухоли: клеточной пролиферацией, трансформацией, избеганием апоптоза, выживанием злокачественных клеток, ангиогенезом и метастазированием. Ряд

провоспалительных молекул в микроокружении опухолей участвуют в передаче сигналов, которые обеспечивают проникновение опухолевых клеток в строму, способствуя прогрессии опухоли (Рис. 1).

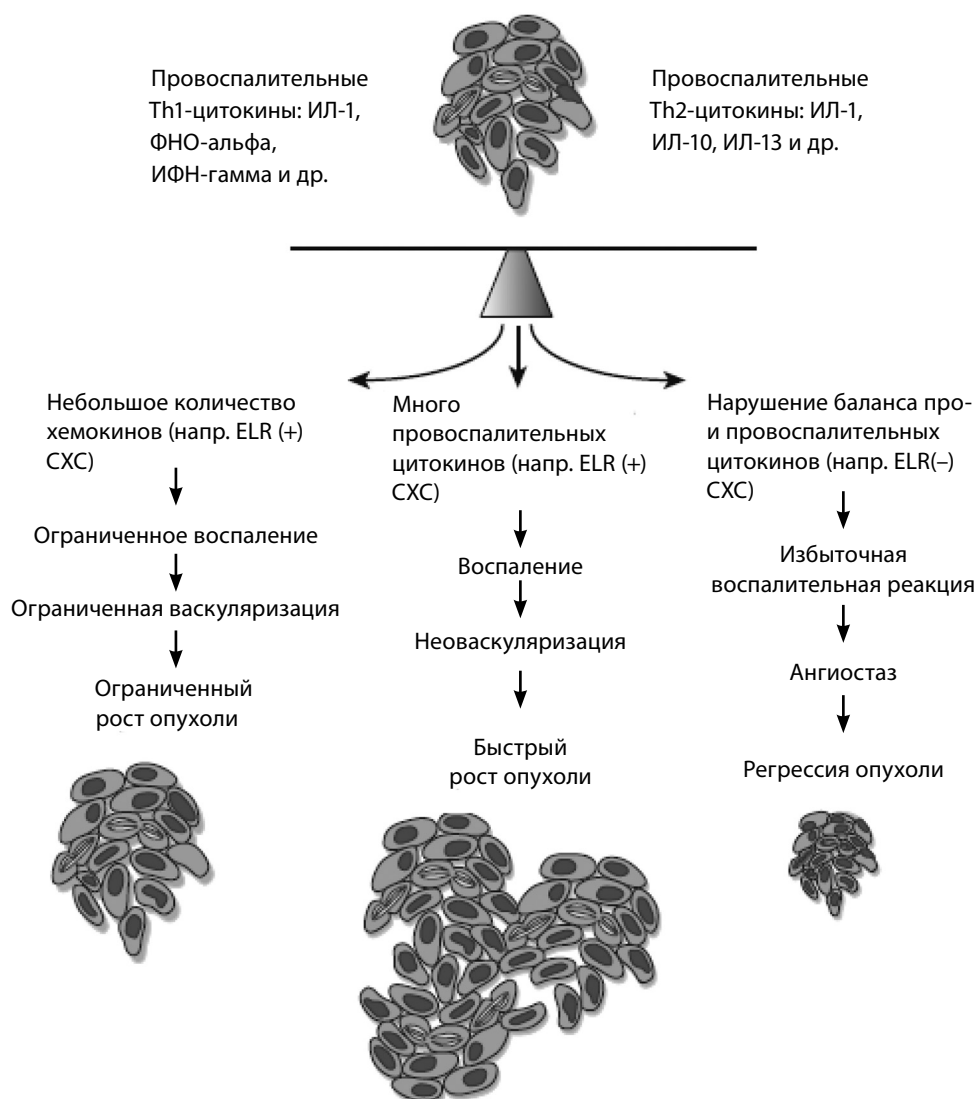
В процессе воспаления в больших количествах образуются реактивные соединений кислорода и азота (ROS и RNS), которые могут повреждать макромолекулы в клетке [3]. В такой ситуации, молекула ДНК оказывается наиболее чувствительна к оксидантному стрессу, так как не имеет механизмов защиты и отличается весьма ограниченной химической стабильностью. Повреждения генома, которые не подлежат восстановлению или восстанавливаются с ошибками, приводят к развитию мутаций, повышающих риск развития злокачественных новообразований [4]. Ярким примером являются мутации или эпигенетические воздействия, приводящие к отключению генов семейства MMR, что приводит к повышению нестабильности генома, называемой микросателлитной нестабильностью, и проявляется в виде большого числа ошибок в процессе репликации ДНК в геноме [3, 5].

Реактивные соединения кислорода и азота нарушают и посттрансляционные модификации белков, контролирующих клеточный цикл и выживание клеток в нормальной ткани [4].

Таким образом, иммунная реакция организма может оказывать провоспалительный эффект, что способствует повреждению ДНК. Однако, повреждение структуры ДНК может в свою очередь и само вызвать иммунный ответ, запускающий каскад реакций, усиливающий провоспалительные события. Процесс ответа иммунной системы организма на повреждение ДНК (DNA damage response (DDR)) напрямую активирует ряд факторов транскрипции, например, ядерный фактор NF-κB а также регуляторные интерфероновые факторы (IRFs) [6]. Эти факторы индуцируют экспрессию различных генов иммунного ответа, включая хемокины и воспалительные цитокины. Также, DDR и оксидантный стресс индуцируют экспрессию ряда лигандов для активации рецепторов иммунного ответа, таких как NKG2D и DNAM-1, которые в основном экспрессируются Т-клетками и естественными киллерами [6].

Рисунок 1.

Взаимосвязь между балансом про- и противовоспалительных цитокинов и канцерогенезом



Иммунные реакции при наличии воспаления в организме

Хроническое воспаление оказывает также прямое воздействие на компоненты иммунной защиты, которые напрямую связаны с прогрессированием опухолевого процесса. В нормальных условиях клетки иммунитета, включая макрофаги, гранулоциты, тучные клетки, дендритные клетки, нативные лимфоциты и NK-клетки, служат первой линией защиты против различных патогенов [2]. Когда происходит повреждение ткани, макрофаги и тучные клетки начинают секретировать протеины ремоделирования матрикса, цитокины и хемокины, которые активируют клетки окружающей стромы (фибробласты, адипоциты, сосудистые клетки и другие) для мобилизации циркулирующих лейкоцитов в область повреждения тканей (острое воспаление) для элиминации патогенов [2,4].

Однако, если все вышеперечисленные процессы происходят в микроокружении опухоли, то не происходит естественного разрешения воспалительной реакции, что приводит к хроническому воспалению «поврежденной» (опухолевой ткани) [4].

Исходя из анализа литературы, можно выделить ряд основных прокарциногенных цитокинов и соединений, определяющих прокарциногенное действие при хроническом воспалении: TNF- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, хемокины, простагландины, онкогены, индуцируемая NO-синтетаза, ЦОГ-2, 5-ЛОГ, матричная металлопротеиназа, VEGF, HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор), ядерный фактор κ B (NF- κ B), ядерный фактор активированных T-клеток, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции-3 (signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3)), активаторный протеин-1(AP-1), CBP/p300 и C/EBP. Также известна роль активации ряда киназ в воспалительном онкогенезе, таких, как I κ B киназа, протеин-киназа C, MAPK-киназа, фосфоинозитид-3-киназа, протеин-киназа B (PI3K)/АКТ [1,2]. В основе проканцерогенного действия хронического воспаления лежит усиление повреждения ДНК, активация синтеза ДНК, пролиферация клеток, нарушение процессов репарации ДНК и нарушение клеточного микроокружения, ингибирование апоптоза, и стимуляция инвазии и неоангиогенеза [1].



Рисунок 2.
Нуклеарный фактор NF-κB принимает участие на всех этапах развития опухоли.

Проканцерогенное действие отдельных факторов и соединений при хроническом воспалении органов желудочно-кишечного тракта

Нуклеарный фактор NF-κB

Нуклеарный фактор NF-κB является важным регулятором иммунного ответа, индуцирующим транскрипцию провоспалительных генов. NF-κB также активируется при хроническом воспалении и при клеточном ответе на повреждение ДНК [7,8,9]. Специфическая инактивация NF-κB в инфильтрирующих

опухоль лейкоцитах путем целенаправленного воздействия на IκкappaB-киназу-бета приводит к угнетению процесса канцерогенеза в толстой кишке, связанному с неспецифическим язвенным колитом, что является однозначным подтверждением связи NF-κB и процессов канцерогенеза в ЖКТ (Рис. 2) [8].

Фактор некроза опухоли

Главную роль среди провоспалительных цитокинов играет ФНО – фактор некроза опухоли. Изначально, при открытии данного цитокина, было установлено, что он отвечает за геморрагический некроз опухолей, однако вскоре было обнаружено, что он также может стимулировать рост опухолевой ткани [10]. Тому поспособствовали экспериментальные свидетельства, в которых отмечалось, что популяции мышей со сниженным уровнем экспрессии ФНО фактически защищены от образования злокачественных опухолей кожи. Действие ФНО реализуется посредством целого ряда механизмов: он усиливает рост опухоли и инвазию в окружающие ткани, стимулирует неоангиогенез, а также процесс эпителиально-мезенхимального перехода. ФНО, секретируемый опухоль-ассоциированными макрофагами, усиливает действие Wnt/бета-катенин сигнального пути, посредством ингибирующего воздействия на киназу гликоген синтазы 3 бета, что может способствовать развитию опухолей в слизистой желудка [11]. Более того, цитокины из группы ФНО оказывают иммуносупрессивное воздействие. Вышеуказанные данные являются обоснованием применения антагонистов ФНО в терапии злокачественных новообразований. Уже имеется ряд исследований 1 и 2 фазы, в которых препараты

данной группы показали клиническую эффективность [11].

ИЛ-6 и ИЛ-1 стимулируют процесс метастазирования опухолевых клеток, воздействуя на ряд процессов в составе опухоль-ассоциированных воспалительных реакций [12]. При исследовании опухолей, полученных искусственно путем химического канцерогенеза, было отмечено, что IL-1β, секретируемый клетками опухоли или окружающими лейкоцитами, способствует усилению адгезивных свойств опухолевых клеток, усилению инвазивности, стимуляции ангиогенеза, а также подавлению локального иммунитета. В то же время, отмечено, что IL-1α оказывает противоположное влияние на вышеуказанные процессы. В клетках диэтил-нитрозамин индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы уникальная, связанная с мембраной клетки форма IL-1α, выступает в качестве проонкогенного фактора. Гибель клеток диэтил-нитрозамин индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы приводит к высвобождению IL-1α и активации IL-1R-сигнального пути, что приводит к индукции ИЛ-6 и компенсаторной пролиферации, а данный механизм является важнейшим элементом канцерогенеза в печени [13].

Индукция «первой волны» ангиогенеза в опухолевых клетках из островковой части поджелудочной

желудка, которая проходит при участии сигнального пути MYC, происходит при участии ИЛ-1. Полиморфизм генов IL-1 β ассоциируется с повышением риска развития рака желудка. Локализованная

гиперэкспрессия человеческого IL-1 β у трансгенных мышей приводила к индукции спонтанных воспалительных реакций и развитию злокачественных опухолей.

МикроРНК

МикроРНК (miRNAs) – это маленькие, некодирующие молекулы РНК, которые участвуют в посттранскрипционной экспрессии генов путем воздействия на мРНК, что приводит к подавлению трансляции или деградации молекулы. Как показали последние исследования, изучение регуляторных процессов с участием микроРНК играет ключевую роль в понимании процессов инициации и прогрессии опухоли ввиду их повсеместного участия в регуляции клеточных процессов. Было установлено, что целью воздействия микроРНК являются до 60% кодируемых генов. В течение последних 10 лет была подтверждена роль микроРНК в качестве ключевых регуляторов ответа на повреждение структуры ДНК. Особого внимания в контексте данного обзора заслуживают ряд микроРНК, а именно miR-155, miR-210 и miR-21, которые участвуют в процессах как репарации ДНК, так и воспаления. Гиперэкспрессия данных микроРНК часто отмечается при онкозаболеваниях [14].

Одной из достаточно изученных микроРНК является miR-155, которая участвует в реакциях ответа молекулы ДНК на повреждение. Отмечена гиперэкспрессия miR-155 при ряде солидных опухолей и злокачественных заболеваний крови [1]. Отмечено, что целенаправленное воздействие miR-155 распространяется также на белки репарации ошибочно спаренных нуклеотидов – MLH1, MSH2 и MSH6, способствуя развитию микросателлитной нестабильности [15]. Реализация эффекта miR-155 на систему репарации ошибочно спаренных нуклеотидов происходит двумя основными путями. Во-первых, стабильность MMR-белков обеспечивается их способностью образовывать гетеродимеры, таким образом потеря белков hMSH2 и hMLH1 вследствие гиперэкспрессии miR-155 приводит к дестабилизации гетеродимерных комплексов [1]. Во-вторых, miR-155 непосредственно участвует в снижении уровня ключевых белков MMR-комплекса. В результате вследствие как

нарушений регуляции, так и нарушений стабильности структуры происходит повышение количества мутаций в клетках [16]. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что гиперэкспрессия miR-155 способствует повышению мутагенеза, что приводит к развитию также радиорезистентности опухоли и ее прогрессированию [14].

Среди микроРНК также заслуживает внимания miR-210, которая участвует в процессах как воспаления, так и ответа ДНК на повреждение. Гиперэкспрессия miR-210 отмечена в ряде злокачественных новообразований, как и miR-155 [1]. Точками приложения miR-210 является ряд генов репарации ДНК, в частности RAD52, который играет ключевую роль в гомолог-зависимой пострепликативной репарации (HDR-репарация). Важно отметить, что, несмотря на то, что в настоящий момент точный механизм воздействия miR-210 до конца не изучен, в перспективе эта микроРНК может оказаться важным диагностическим и предикторным маркером, а также точкой приложения противоопухолевой терапии [1].

В заключение стоит упомянуть еще одну микроРНК – miR-21. Как и в случае с miR-155 и miR-210, синтез miR-21 индуцируется в условиях гипоксии, и его экспрессия повышена при ряде злокачественных новообразований, т.е. miR-21 также является маркером плохого прогноза [1]. При анализе 540 образцов тканей, полученных из 363 препаратов 6 наиболее распространенных солидных опухолей и 177 образцов нормальных тканей, было отмечено, что только уровень miR-21 стабильно повышен во всех видах солидных новообразований, среди которых опухоли молочной железы, толстой кишки, легких, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка [17]. В последующих работах была продемонстрирована гиперэкспрессия miR-21 при гепатоцеллюлярном раке, опухолях орофарингальной зоны, раке яичников и др. солидных опухолях [17].

Воспаление и микросателлитная нестабильность

Воспаление является признанным фактором, способствующим прогрессии колоректального рака. В процессе ответа организма пациента на воспалительные заболевания кишечника генерируются реактивные соединения кислорода и азота, что приводит к оксидативному повреждению эпителия кишечника. Повышается количество мутаций в эпителии толстой кишки [1]. Вкупе с повышением мутагенеза у мышей с воспалительными заболеваниями толстой кишки происходит снижение экспрессии MMR-гена путем эпигенетических воздействий. Гены системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (Mismatch repair-MMR) отвечают также и за репарацию ряда более крупных делеций/нуклеотидных вставок.

Мутации и эпигенетические воздействия, приводящие к деактивации, данной группы генов, приводят к состоянию повышенной нестабильности генов, называемой микросателлитной нестабильностью (MSI), что проявляется большей частотой ошибок при репликации ДНК генома. Данные нарушения репликации оказывают особенно выраженное воздействие на такие гены, как TGF β RII, IGF-2R и BAX, у которых в кодирующих последовательностях имеются микросателлиты (короткие повторяющиеся нуклеотидные последовательности ДНК), которые внутренне нестабильны, и поэтому имеют предрасположенность к неправильному копированию в процессе репликации [18].

При воспалении происходит снижение активности MMR-генов. Происходит это вследствие ряда механизмов. Ряд провоспалительных цитокинов в клетках опухоли (ФНО и IL-1 β) стимулирует синтез HIF-1 α , ПГЕ2 и реактивных соединений кислорода. Все эти соединения вытесняют с-Мус из MSH2/MSH6 промоторов, что приводит к снижению экспрессии MSH2 и MSH6. Получены данные о роли оксидантного стресса в канцерогенезе путем его воздействия на MMR-гены. Отмечено, что в данной группе генов после обработки их перекисью водорода имеется большое количество мутаций со сдвигом рамки считывания. При воздействии на клетку NO происходит повышение активности ДНК-метилтрансферазы, что приводит к избыточному метилированию цитозина в основаниях, что также приводит к отключению промоторных последовательностей и прекращению экспрессии одного из генов семейства MMR – hMLH1. Следует отметить, что сниженный уровень hMLH1-кодируемых белков наблюдается в клетках эпителия желудка при инфицировании *Helicobacter pylori* [19]. Стоит также отметить, что высокий уровень гиперметилирования hMLH1 наблюдается у большинства пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, развившихся

на фоне неспецифического язвенного колита [19,20]. Наличие микросателлитной нестабильности отмечено в тканях больных неспецифическим язвенным колитом без видимой дисплазии, что служит основанием предполагать, что микросателлитная нестабильность появляется на ранних этапах колит-индуцированного канцерогенеза. При исследованиях *in vitro* показано, что обработка тканей активированными нейтрофилами с их последующим накоплением в криптах при неспецифическом язвенном колите повышает количество ошибок в репликации ДНК в клетках эпителия толстой кишки [20]. Оксидантный стресс также снижает экспрессию гомолога MSH6 и уровень протеинов репарации постмейотической сегрегации (PMS2) путем их денатурации. В противоположность этому, в воспаленных тканях пациентов с неспецифическим язвенным колитом отмечена повышенная экспрессия алкиладенин гликозилазы и AP-эндонуклеазы. У пациентов с неспецифическим язвенным колитом и хелиобактерной инфекцией отмечена также абберантная экспрессия AID (activation-induced cytidine deaminase). Экспрессия AID индуцируется посредством активации NK-кВ сигнального пути с помощью TNF- α , а также ИЛ-4 и ИЛ-13 [20].

Бактерии-комменсалы как защита от воспаления

Бактерии-комменсалы играют чрезвычайно важную роль в защите от воспаления в кишке. В эксперименте было показано, что при воздействии на кишку декстраном натрия сульфатом, возникает воспаление, тогда как пероральный прием лактобактерий нивелирует это воспаление. В собственной пластинке базального слоя слизистой толстой кишки после перорального приема лактобактерий отмечено меньшее количество клеток воспаления: нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов по сравнению с контрольной группой [21]. В ответ

на присутствие лактобактерий секретируется интерферон- β , важный противовоспалительный медиатор, который секретируется в ответ на активацию TLR3 двунитчатой ДНК лактобактерий. В воспаленной слизистой кишечника мышей, которым было проведено введение лактобактерий, уменьшается секреция провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-17. Таким образом, очевидно, что микрофлора кишечника выступает в качестве модулятора воспалительного ответа в кишечнике, контролируя уровень повреждения ДНК и мутаций.

Заключение

Воспаление – это сложный и многоступенчатый процесс, происходящий как на клеточном, так и на субклеточном, молекулярном и генном уровнях. Воспалительные изменения, идущие на клеточном уровне с участием макрофагов, нейтрофилов, различных типов лимфоцитов и т.д., изучены достаточно подробно, тогда как изменения, возникающие в самой клетке на геномном уровне и молекулярных структурах, а также нарушения в клеточных сигнальных путях находятся в стадии активного изучения и требуют дальнейших разработок. Именно изменения, происходящие на

молекулярном и генном уровнях, ответственны за повышение частоты мутаций и нестабильность генома, что является не только пусковым механизмом канцерогенеза, но и механизмом прогрессирования, метастазирования опухоли и развития резистентности к противоопухолевой терапии. Глубокое понимание взаимосвязи процессов воспаления и канцерогенеза необходимо в клинической практике для своевременного и адекватного лечения и мониторинга хронических болезней органов желудочно-кишечного тракта с целью профилактики злокачественных новообразований.

Литература | Reference

1. Dawit K., Wook J. C., Jennifer C., Kristin A., Eckert P. M., Glazer A. L., Bothwell M., and Sweasy J. B. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014 Mar-Apr; 49(2): 116–139.
2. Coussens L. M., Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19–26; 420(6917):860–7.
3. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark

- of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, Volume 30, Issue 7, 1 July 2009, Pages 1073–1081, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>.
4. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett.* 2012 Dec 31; 327(1–2):26–47. Epub 2012 Jan 28.
 5. Kim H. W., Murakami A., Williams M. V., Ohigashi H. Mutagenicity of reactive oxygen and nitrogen species as detected by co-culture of activated inflammatory leukocytes and AS52 cells. *Carcinogenesis*. 2003 Feb; 24(2):235–41.
 6. McCool K.W., Miyamoto S. Review DNA damage-dependent NF- κ B activation: NEMO turns nuclear signaling inside out. *Immunol Rev.* 2012 Mar; 246(1):311–26.
 7. Karl S., Pritschow Y., Volcic M., Häcker S., Baumann B., Wiesmüller L., Debatin K. M., Fulda S. Identification of a novel pro-apoptotic function of NF- κ B in the DNA damage response. *J Cell Mol Med.* 2009 Oct; 13(10):4239–56.
 8. Greten F. R. *et al.* IKK β links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, 2004, vol. 118 (pg. 285–296).
 9. Volcic M., Karl S., Baumann B., Salles D., Daniel P., Fulda S., Wiesmüller L. NF- κ B regulates DNA double-strand break repair in conjunction with BRCA1-CtIP complexes. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jan; 40(1):181–95.
 10. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, vol. 9 (pg. 361–371)
 11. Harrison M.L. *et al.* Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25 (pg. 4542–4549).
 12. Mantovani A. *et al.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, vol. 454 (pg. 436–444).
 13. Sakurai T. *et al.* Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1 α release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2008, vol. 14 (pg. 156–165).
 14. Babar I. A., Czochor J., Steinmetz A., Weidhaas J. B., Glazer P. M., Slack F. J. Inhibition of hypoxia-induced miR-155 radiosensitizes hypoxic lung cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2011 Nov 15; 12(10):908–14.
 15. Valeri N., Gasparini P., Fabbri M., Braconi C., Veronese A., Lovat F., Adair B., Vannini I., Fanini F., Bottoni A., Costinean S., Sandhu S. K., Nuovo G. J., Alder H., Gafa R., Calore F., Ferracin M., Lanza G., Volinia S., Negrini M., McIlhatton M. A., Amadori D., Fishel R., Croce C. M. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Apr 13; 107(15):6982–7.
 16. Krichevsky A. M., Gabrieli G. J. MiR-21: a small multi-faceted RNA. *Cell Mol Med.* 2009 Jan; 13(1):39–53.
 17. Lawrie C. H., Soneji S., Marafioti T., Cooper C. D., Palazzo S., Paterson J. C., Cattani H., Enver T., Mager R., Boultonwood J., Wainscoat J. S., Hatton C. S. MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Int J Cancer.* 2007 Sep 1; 121(5):1156–61.
 18. Loeb L. A. *et al.* DNA polymerases and human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2008, vol. 9 (pg. 594–604).
 19. Mirzaee V. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and expression of DNA mismatch repair proteins. *World J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 14 (pg. 6717–6721).
 20. Brentnall T. A. *et al.* Microsatellite instability in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res.*, 1996, vol. 56 (pg. 1237–1240).
 21. Kawashima T., Kosaka A., Yan H., Guo Z., Uchiyama R., Fukui R., Kaneko D., Kumagai Y., You D. J., Carreras J., Uematsu S., Jang M. H., Takeuchi O., Kaisho T., Akira S., Miyake K., Tsutsui H., Saito T., Nishimura I., Tsuji N. M. Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon- β . *Immunity*. 2013 Jun 27; 38(6):1187–97.