Ciblage de NF-kappaB en oncologie

Targeting of NF-kappaB in oncology

Véronique Baud
Baptiste Eluard

"NF-κB, Différentiation et Cancer"
Université Paris Descartes
Sorbonne Paris Cité
France
<veronique.baud@inserm.fr>
<baptiste.eluard@gmail.com>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉSUMÉ

Bien que les taux de mortalité aient chuté au cours des dernières années, la majorité des cancers reste difficile à traiter, mettant en évidence la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques. L'arsenal anticancer actuel comprend de nombreuses drogues qui sont appliquées uniformément à différents types de cancer. La plupart de ces agents ont un index thérapeutique faible et ne différencient que peu les cellules saines des cellules tumorales. Au cours de ces dernières années, l'attention s'est portée sur la mise en place de thérapies ciblées reposant sur une caractérisation moléculaire de sous-groupes spécifiques de patients, suscitant ainsi l'espoir d'une meilleure efficacité alliée à une toxicité réduite. La famille des facteurs de transcription NF-κB est apparue comme une cible prometteuse pour le traitement des cancers. Cet article explore les voies actuelles de développement de traitements anticancéreux visant à cibler l'activité de NF-κB.

● Mots clés : NF-κB ; thérapies ciblées anticancer ; tumeurs solides ; hémopathies malignes.

ABSTRACT

Although mortality rates have declined in recent years, the majority of cancers are still difficult to treat and the medical need for better cancer treatment is evident. The current anticancer armamentarium includes many active agents that are applied across tumor types. However most of these broadly active anticancer drugs have a small therapeutic index and barely discriminate between malignant and normal cells. In recent years the focus has shifted to the development of rationally designed, molecularly-targeted therapy for the treatment of a specific cancer, therefore offering the promise of greater specificity coupled with reduced systemic toxicity. NF-κB transcription factor family as emerged as such a promising target for cancer therapy. Our article explores the routes to the current development of NF-κB-based cancer therapeutics.

● *Key words: NF-κB;* cancer-targeted therapies; solid tumors; hematopoietic malignancies.

Abréviations

BAFF : *B cell-activating factor belonging to the TNF family* ; CD40L : *Cluster of differentiation 40 ligand* ; cIAP : *Cellular inhibitor apoptosis protein* ; DHMEQ : Dihydroxyméthylépoxyquinomicine ; EBV : *Epstein bar virus* ; EGFR : *Epidermal growth factor receptor* ; HTLV1 : *Human T cell leukemia virus 1* ; IκB : *Inhibitor of NF-κB* ; LMP1 : *Latent membrane protein 1* ; MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue* ; NBD : *NEMO binding domain* ; NEMO : *NF-κB essential modulator* ; NF-κB : *Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells* ; NIK : *NF-κB*-inducing kinase ; PTHrP : *Parathyroid hormone-related protein* ; RANK : *Receptor activator of NF-κB* ; SMAC : *Second mitochondria-derived activator of caspases* ; TNF : *Tumor necrosis factor* ; XIAP : *X-linked inhibitor of apoptosis protein.*

Tirés à part : V. Baud

[*] Cet article, réactualisé en 2018, est déjà paru en 2016 dans l'ouvrage *Les nouvelles cibles épigénétiques*.

Pour citer cet article : Baud V, Éluard B. Ciblage de NF-kappaB en oncologie. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 254-260. doi : 10.1684/ito.2018.0136

doi: 10.1684/ito.2018.0136

Plus de vingt-cinq années après leur découverte, l'intérêt que suscitent les facteurs de transcription NF-κB émane de la multiplicité des réponses cellulaires auxquelles ces facteurs sont associés. Ils jouent en effet un rôle central dans la réponse inflammatoire, l'immunité innée et acquise, la balance survie/mort cellulaire, ainsi que l'oncogenèse [1, 2]. Une dérégulation de l'activité des facteurs NF-κB, *via* la production de formes anormales de NF-κB ou un défaut de leurs activités transcriptionnelles, est retrouvée de manière récurrente dans des hémopathies malignes (lymphomes et leucémies), mais aussi de nombreux cancers solides [3, 4] (*tableau 1*). NF-κB affecte les grands marqueurs du cancer *via* l'activation transcriptionnelle de gènes associés à la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogenèse, la dissémination métastatique, la progression tumorale et l'inflammation (*figure 1*).

Plus récemment, il a été mis en évidence que les facteurs NF-κB participent également au développement des tumeurs en activant des gènes de résistance à l'apoptose, rendant certaines tumeurs résistantes aux traitements chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques [5]. NF-κB émerge comme une cible thérapeutique très prometteuse en oncologie.

Facteurs de transcription NF-κB et signalisation cellulaire

La famille NF-κB compte cinq membres chez les vertébrés : NF-κB1 (p50 et son précurseur p105), NF-κB2 (p52 et son précurseur p100), c-Rel, RelA (p65) et RelB [6]. Ces protéines se lient à l'ADN sous forme d'homo- et d'hétérodimères, dont l'activité transcriptionnelle est régulée par deux voies principales. La première, connue sous le terme de voie d'activation classique de NF-κB, s'applique majoritairement aux dimères RelA/p50 et repose sur la distribution cellulaire de ces dimères (*figure 2A*). En l'absence d'activation, les dimères RelA/p50 sont séquestrés dans le cytoplasme par leur association avec les protéines inhibitrices IκB. En réponse à de nombreux stimuli, parmi lesquels des cytokines, des agents mitogènes, des ARN double brin, des facteurs de croissance, des produits viraux ou bactériens et diverses formes de stress cellulaire (stress oxydatif, radiations, agents génotoxiques), les IκB sont rapidement phosphorylées par l'IκB kinase (IKK) sur des résidus sérines spécifiques, puis ubiquitinylées et finalement dégradées par le protéasome [7]. Les dimères RelA/p50 ainsi libérés de leur inhibiteur parviennent alors dans le noyau où ils activent la transcription de gènes cibles spécifiques (*figure 2A*). Cette voie joue un rôle majeur dans l'immunité innée, la réponse inflammatoire et la survie cellulaire. Plus récemment, une seconde voie d'activation de NF-κB, qui s'applique principalement à RelB, a été caractérisée. Appelée voie d'activation alternative de NF-κB (*figure 2B*), celle-ci est induite par un nombre plus réduit de cytokines, toutes membres de la superfamille du TNF (comme CD40L, la lymphotoxine β [LTβ] ou BAFF), des protéines virales (LMP1 du virus EBV, Tax du virus HTLV1, etc.) ou la souche bactérienne Gram⁻ *Helicobacter pylori* [4]. Cette voie implique la kinase NIK, laquelle active la kinase IKKα, induisant ainsi la phosphorylation de p100, l'inhibiteur principal de RelB, puis son clivage par le protéasome, aboutissant finalement au transport des dimères RelB/p50 et RelB/p52 dans le noyau (*figure 2B*) [4]. Il est à noter que la plupart des stimuli qui activent la voie alternative de NF-κB sont également des inducteurs de la voie classique de NF-κB et qu'un mécanisme de contrôle réciproque entre RelA et RelB a été mis en évidence [8]. La voie alternative joue un rôle clé dans l'organogenèse lymphoïde, la maturation des lymphocytes B et l'immunité adaptative (*figure 2B*).

L'activation des voies de signalisation aboutissant à NF-κB comportent donc plusieurs étapes cruciales telles que la liaison des ligands à leurs récepteurs membranaires spécifiques, la cascade de transduction du signal dans le cytoplasme, la translocation nucléaire des complexes NF-κB dans le noyau et finalement leur liaison sur des sites spécifiques de l'ADN génomique et par voie de conséquence l'activation transcriptionnelle de gènes cibles spécifiques (*figure 2*).

Les approches en oncologie ayant pour but d'inhiber l'activité constitutive anormale de NF-κB reposent donc

Tableau 1. Cancers humains liés à une activation constitutive de NF-κB.
Table 1. *Human cancers associated with constitutive NF-κB activation.*

Hémopathies malignes	Myélome multiple, lymphome du manteau, lymphome de MALT, lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome de Hodgkin, lymphome T cutané, syndrome myélodysplasique, leucémie à cellules T de l'adulte (HTLV1), leucémie aiguë lymphoïde, leucémie aiguë myéloïde, leucémie lymphoïde chronique et leucémie myéloïde chronique
Tumeurs solides	Cancer du sein, cancer du col utérin, cancer de la prostate, cancer du rein, cancer du poumon, cancer du côlon, cancer du foie, cancer du pancréas, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer du larynx, cancer de la thyroïde, cancer de la parathyroïde, mélanome, cancer de la vessie, cylindrome, carcinome à cellules squameuses (tête et cou), carcinome à cellules squameuses (tête et cou), carcinome de la cavité buccale, carcinome de l'endomètre, cancer de l'ovaire, rétinoblastome et astrocytome/glioblastome

MALT : *mucosa-associated lymphoid tissue*.

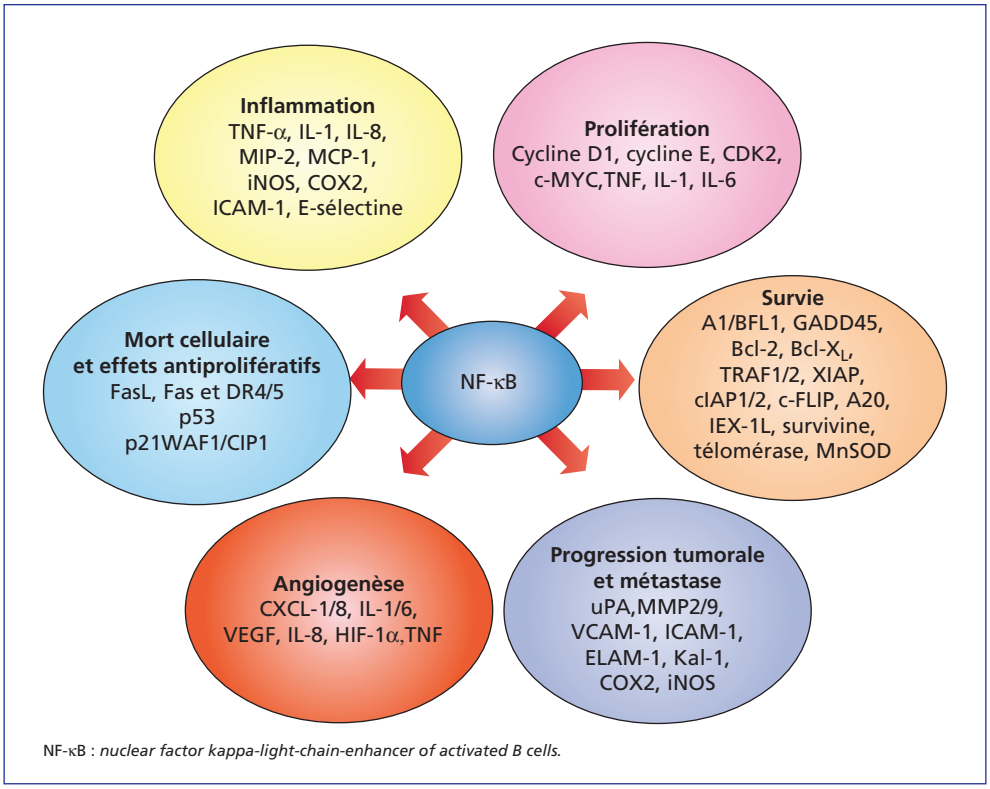


Figure 1. Gènes cibles de NF-κB impliqués dans le développement et la progression des cancers.
L'activation de NF-κB affecte les grands marqueurs du cancer *via* la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, les métastases, l'inflammation et la suppression de l'apoptose. Ces gènes ont été identifiés par l'analyse de lignées cellulaires et de tumeurs de patients (d'après [7]).

Figure 1. NF-κB target genes involved in cancer development and progression.
NF-κB activation affects the hallmarks of cancer through the transcription of genes involved in cell proliferation, angiogenesis, metastasis, inflammation, and suppression of apoptosis as identified in both cell lines and tumor samples (see [7]).

sur le blocage de l'une ou l'autre de ces étapes (*figure 2*). Nous allons présenter pour chacune d'entre elles les approches les plus pertinentes.

Ciblage de NF-κB en oncologie

Antagonistes de la liaison des ligands à leurs récepteurs de surface

L'interaction du récepteur RANK à son ligand RANKL active les voies classique et alternative de NF-κB et joue un rôle majeur dans la différenciation et l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes [9, 10]. Elle est impliquée dans le développement de lésions osseuses associées à certains cancers comme le myélome multiple (MM) [11]. Elle est également en cause dans les atteintes osseuses liées à certains traitements anticancéreux comme les inhibiteurs de l'aromatase [12] ou la thérapie de déprivation androgénique [13]. Enfin, cette voie est activée lors des métastases osseuses des cancers de la prostate [14]. Les cellules tumorales circulantes sécrètent des facteurs d'activation des ostéoblastes (PTHrP, interleukines IL-1 et IL-11) induisant la production de RANKL (*figure 3*). RANKL va alors se lier à son récepteur RANK, d'une part à la surface des pré-ostéoclastes induisant leur différenciation en ostéoclastes et, d'autre part, à la surface des ostéoclastes activant leur fonction d'ostéolyse (*figure 3*) [14]. Le dénosumab (Xgeva®, Prolia®) est un anticorps monoclonal IgG2 humain dirigé contre RANKL, approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) dès 2010 dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. Il a été également approuvé pour le traitement des tumeurs à cellules géantes de l'os [15] et en 2018 pour le MM [16]. Par ailleurs, il s'est avéré efficace pour la prévention des lésions osseuses associées aux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement des cancers du sein chez la femme ménopausée [17] et à la déprivation androgénique dans les traitements des cancers de la prostate résistants à la castration [18].

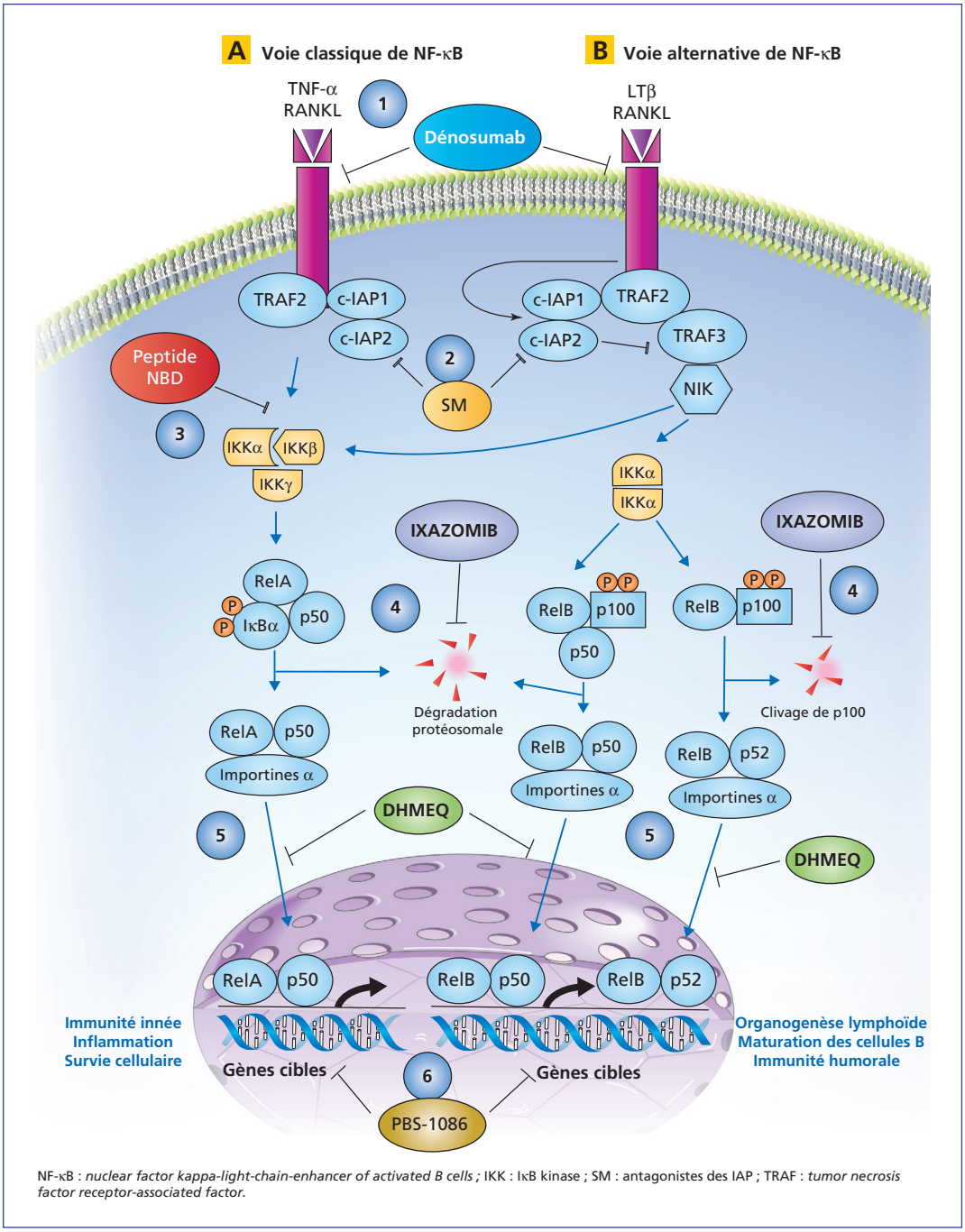
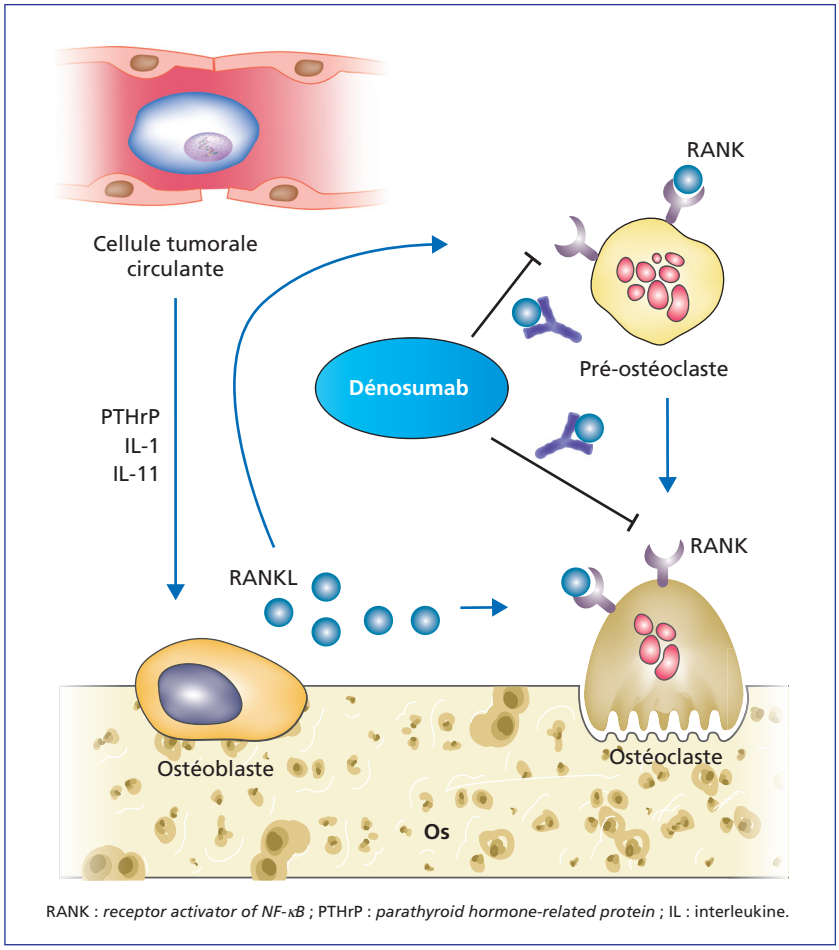


Figure 2. Voies principales d'activation de NF-κB et les six stratégies actuelles en phase préclinique et clinique pour inhiber son activité en oncologie. Les voies d'activation classique (A) et alternative (B) de NF-κB sont représentées. Six étapes clés permettant de cibler l'activité de NF-κB en oncologie sont indiquées, représentant six classes d'inhibiteurs qui ont été rapportées dans des études précliniques et cliniques : 1. Liaison des ligands à leurs récepteurs membranaires spécifiques ; 2. Activité des protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP) ; 3. Activité du complexe IKK ; 4. Dégradation des protéines inhibitrices de NF-κB (IκB) *via* le protéasome ; 5. Transport des complexes NF-κB dans le noyau ; 6. Liaison des complexes NF-κB à l'ADN. Un exemple d'inhibiteur pour chaque étape est indiqué.

Figure 2. Main NF-κB activation pathways and the six current strategies to inhibit its activity in preclinical and clinical stages in oncology. *Classical (A) and alternative (B) NF-κB activation pathways are represented. Six key steps targeting NF-κB activity in oncology are indicated, representing six classes of inhibitors reported in preclinical and clinical trials: 1. Binding of ligands to their specific membrane receptors; 2. Anti-apoptotic proteins (IAP); 3. Activity of the IKK complex; 4. Degradation of NF-κB inhibitory proteins (IκB) via the proteasome; 5. Translocation of NF-κB complexes into the nucleus; and 6. binding of NF-κB complexes to DNA. An example of inhibitor for each step is indicated.*



RANK : *receptor activator of NF-κB* ; PTHrP : *parathyroid hormone-related protein* ; IL : interleukine.

Figure 3. Blocage de la liaison RANK-RANKL par le dénosumab. Ce blocage réduit les lésions du squelette associées à certains traitements anticancéreux et retarde l'apparition des métastases osseuses. Les facteurs PTHrP, IL-1 et IL-11 sécrétés par les cellules tumorales circulantes induisent la production de RANKL par les ostéoclastes. RANKL va alors se lier à son récepteur RANK à la surface des pré-ostéoclastes, induisant leur différenciation, ainsi qu'à la surface des ostéoclastes, activant leur fonction d'ostéolyse. Le dénosumab est un anticorps qui se fixe à RANKL, bloquant ainsi la liaison RANK-RANKL et les conséquences de cette liaison, telles les lésions osseuses associées à certains traitements anticancéreux (inhibiteurs des aromatases pour le cancer du sein, déprivation androgénique pour le cancer de la prostate, etc.) et retarde l'apparition des métastases osseuses.

Figure 3. Inhibition of RANK-RANKL binding by denosumab. *This inhibition reduces skeletal lesions associated with certain anticancer treatments and delays the appearance of bone metastasis. Secretion of PTHrP, IL-1 and IL-11 by circulating tumour cells lead to the production of RANKL by osteoclasts. RANKL then binds to its receptor RANK on the surface of pre-osteoclasts, leading to their differentiation, as well as to the surface of osteoclasts, activating their osteolytic function. Denosumab is an antibody that binds to RANKL, thus blocking RANK-RANKL binding and its consequences, such as skeletal-related events associated with certain anticancer treatments (aromatase inhibitors for breast cancer, androgenic deprivation for prostate cancer, etc.) and delays in the appearance of bone metastasis.*

Antagonistes de la cascade de transduction du signal dans le cytoplasme

● *Antagonistes des protéines de la famille des IAPs*

cIAP1 et cIAP2 font partie de la famille des protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP) qui comptent huit membres chez l'homme [19]. La surexpression de cIAP1 et cIAP2 est impliquée dans la survie des cellules tumorales. L'amplification génétique de cIAP1 (que l'on observe, par ex., dans les glioblastomes et les cancers de l'estomac) et des remaniements chromosomiques de cIAP2 (observés en particulier dans les lymphomes de type MALT) [20] sont associés à un mauvais pronostic de survie des patients et contribuent à la résistance aux traitements anticancéreux conventionnels [21, 22].

De petites molécules mimant SMAC, une protéine mitochondriale inhibitrice des cIAP [23], ont donc été développées. Ces antagonistes induisent la dégradation de cIAP1/2 par le protéasome, activant ainsi les deux voies

de signalisation de NF-κB, *via* la stabilisation de NIK (*figure 2*) [24], aboutissant à la production de TNF-α et, de ce fait, à la formation d'un complexe de mort cellulaire appelé ripoptosome [25]. Ces antagonistes des IAP induisent également la mort cellulaire induite par le TNF-α en bloquant l'activité inhibitrice de cIAP1/2 et de XIAP sur la cascade des caspases [26]. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les antagonistes des IAP sensibilisent les cellules tumorales à la mort induite par les agents génotoxiques utilisés en chimiothérapie [27]. Il a par ailleurs été démontré que l'utilisation de virus oncolytiques combinés à des SMAC mimetics stimule fortement l'immunité anti-tumorale chez la souris [28]. Ces molécules sont actuellement en essai clinique de phase I/II.

- *Inhibition de l'activité du complexe IKK*

L'activation de la voie classique de NF-κB (RelA) mais aussi celle de la voie alternative (RelB) repose sur l'induction de la phosphorylation des protéines inhibitrices IκB (IκBα pour la voie classique et p100 pour la voie alternative) par IKK (*figure 2*). IKK est un complexe multiprotéique composé de deux sous-unités catalytiques, IKKα et IKKβ, et d'une sous-unité régulatrice NEMO/IKKγ [29, 30]. Ces dernières années, l'inhibition de l'activité du complexe IKK a donc représenté une stratégie phare visant à cibler soit l'activité kinase IKKα et/ou d'IKKβ (avec, par ex., les composés MLN120B et BMS345-541) [31], soit la sous-unité régulatrice NEMO/IKKγ (à l'aide de peptides NEMO bloquant la dimérisation de NEMO [32] et NBD bloquant l'interaction NEMO-IKKβ [33]), soit des cofacteurs d'activation d'IKK comme le dérivé de la geldanamycine appelé 17AAG, un inhibiteur de HSP90 [34]. Malgré les efforts soutenus de l'industrie pharmaceutique des résultats n'ont pas encore, à notre connaissance, été rapportés lors d'essais cliniques dans le champ de l'oncologie. Cela est probablement dû à leur toxicité *in vivo*, leur manque de spécificité et leur faible biodisponibilité.

- *Inhibiteurs du protéasome*

La dégradation des IκBs par le protéasome est une étape capitale de l'activation de NF-κB (*figure 2*) [6]. Le bortézomib (Velcade®) est un inhibiteur réversible du protéasome 26S approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement du MM [35], seul ou associé à un corticoïde et à une chimiothérapie. Bien que le bortézomib inhibe NF-κB, il n'est pas certain que son activité clinique soit systématiquement due à l'inhibition de NF-κB. L'ixazomib (Ninlaro®), approuvé en 2015 par la FDA pour le traitement du MM, est le premier inhibiteur oral du protéasome 26S. Il exerce une activité antitumorale plus importante que le bortézomib *in vivo* et est actif dans des modèles murins de MM résistants au bortézomib [36]. Un nouvel inhibiteur du protéasome, le carfilzomib (Kryposlis®), a été approuvé par la FDA et l'EMA en 2015 dans le traitement du MM [37]. Il n'induit pas, comme l'ixazomib, de neuropathies périphériques sévères, un des effets secondaires majeurs du bortézomib [37].

À noter

Bien que très efficaces et ayant contribué à l'amélioration de la survie globale constatée dans le MM, ces médicaments sont toxiques en raison de l'inhibition d'autres voies de signalisation connectées au système ubiquitine-protéasome et essentielles au fonctionnement d'une cellule normale, limitant ainsi leur index thérapeutique.

Inhibition de la translocation nucléaire

Une fois démasqué par la dégradation des protéines IκB par le protéasome, le signal de localisation nucléaire présent dans les sous-unités NF-κB est reconnue par des protéines de la famille des importines a, permettant ainsi un transport des complexes NF-κB dans le noyau [38, 39]. Le DHMEQ est un dérivé de l'époxyquinomicine C qui réduit fortement l'affinité des complexes NF-κB pour les importines [40]. Le traitement par le DHMEQ permet de réduire significativement la taille des tumeurs dans un modèle murin de xénogreffe de tumeur de la vessie résistante au cisplatine et est associé à une diminution de la localisation nucléaire de RelA [41].

Blocage de la liaison à l'ADN

Le blocage de la liaison à l'ADN des complexes NF-κB sur des sites spécifiques appelés sites κB permet, par voie de conséquence, de bloquer l'activation transcriptionnelle des gènes cibles de NF-κB. Ainsi, le PBS-1086 bloque l'activité de liaison à l'ADN de la voie classique et alternative de NF-κB [42]. Des études précliniques ont mis en évidence que le PBS-1086 induit la mort cellulaire de cellules de MM résistantes au bortézomib et bloque la différenciation ostéoclastique [43]. Par ailleurs, cet inhibiteur permet de lever la résistance acquise et dépendante de NF-κB à l'erlotinib, un inhibiteur de l'EGFR dans un modèle murin de xénogreffe de cancer du poumon non à petites cellules [44].

Conclusion

Les nombreuses études montrant le rôle clé d'une activation anormale de NF-κB dans le développement et la progression tumorale, ainsi que dans l'acquisition de la résistance aux traitements anticancéreux conventionnels, sont à la base de la mise en place de thérapies ciblées anti-NF-κB. L'industrie pharmaceutique a donc déployé beaucoup d'efforts dans le développement d'inhibiteurs anti-NF-κB, et plusieurs d'entre eux sont actuellement en phase clinique.

Le défi majeur pour les chercheurs et les cliniciens est maintenant non seulement d'identifier les patients qui tireront avantage d'une thérapie anti-NF-κB, mais aussi d'identifier laquelle des deux voies, classique ou

alternative, aboutissant à NF-κB, doit être ciblée et quelle étape des cascades de signalisation doit être inhibée. Il faut par ailleurs développer des inhibiteurs qui ciblent NF-κB sans affecter d'autres voies de signalisation et qui seront plus actifs sur les cellules malignes que sur les cellules normales. Il est aussi important de garder à l'esprit que, même si une inhibition extrêmement efficace de NF-κB est recherchée durant la phase du traitement, celle-ci doit être transitoire et réversible afin de limiter les risques à long terme de l'immunosuppression. Ce domaine de recherche avançant à grands pas et constituant un défi majeur, il est fort à parier que de tels composés seront utilisés en clinique dans un proche avenir.

RÉFÉRENCES

1. Baldwin AS. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF-κB: Critical mechanisms in immune function and cancer. *Immunol Rev* 2012 ; 246 : 327-45.

2. Naugler WE, Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev* 2008 ; 18 : 19-26.

3. Rayet B, Gélinas C. Aberrant Rel/NF-κB genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999 ; 18 : 6938-47.

4. Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov* 2009 ; 8 : 33-40.

5. Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 297-309.

6. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009 ; 1 (4) : a000034.

7. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-κB activity. *Annu Rev Immunol* 2000 ; 18 : 621-63.

8. Jacque E, Tchenio T, Piton G, *et al.* RelA repression of RelB activity induces selective gene activation downstream of TNF receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14635-40.

9. Novack DV, Yin L, Hagen-Stapleton A, *et al.* The IkappaB function of NF-kappaB2 p100 controls stimulated osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 771-81.

10. Vaira S, Alhawagri M, Anwisye I, Kitaura H, Faccio R, Novack DV. RelA/p65 promotes osteoclast differentiation by blocking a RANKL-induced apoptotic JNK pathway in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2088-97.

11. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, *et al.* Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 (20) : 11581-6.

12. Geisler J, Lonning PE. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 ; 118 : 294-9.

13. Kawano H, Sato T, Yamada T, *et al.* Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 (16) : 9416-21.

14. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 584-93.

15. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, *et al.* Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 (9) : 901-8.

16. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, *et al.* An international, randomised, double-blind study of denosumab compared to zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (3) : 370-81.

17. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, *et al.* Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 433-43.

18. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 745-55.

19. Vaux DL, Silke J. IAPs, RINGs and ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005 ; 6 : 287-97.

20. LaCasse E, Mahoney D, Cheung H, Plenchette S, Baird S, Korneluk R. IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene* 2008 ; 27 : 6252-75.

21. Che X, Yang D, Zong H, *et al.* Nuclear cIAP1 overexpression is a tumor stage- and grade-independent predictor of poor prognosis in human bladder cancer patients. *Urol Oncol* 2012 ; 30 : 450-6.

22. Nagata M, Nakayama H, Tanaka T, *et al.* Overexpression of cIAP2 contributes to 5-FU resistance and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 1322-30.

23. Chai J, Du C, Wu JW, Kyin S, Wang X, Shi Y. Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO. *Nature* 2000 ; 406 : 855-62.

24. Varfolomeev E, Blankenship JW, Wayson SM, *et al.* IAP Antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-dependent apoptosis. *Cell* 2007 ; 131 : 669-81.

25. Laukens B, Jennewein C, Schenk B, *et al.* Smac mimetic bypasses apoptosis resistance in FADD- or caspase-8-deficient cells by priming for tumor necrosis factor alpha-induced necroptosis. *Neoplasia* 2011 ; 13 : 971-1010.

26. Li L, Thomas RM, Suzuki H, De Brabander JK, Wang X, Harran PG. A small molecule Smac mimic potentiates TRAIL- and TNFalpha-mediated cell death. *Science* 2004 ; 305 : 1471-4.

27. Fulda S. Promises and challenges of smac mimetics as cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 5030-6.

28. Kim DS, Dastidar H, Zhang C, *et al.* Smac mimetics and oncolytic viruses synergize in driving anticancer T-cell responses through complementary mechanisms. *Nature Communications* 2017 ; 8 (1) : 344.

29. Baud V, Jacque E. The alternative NF-κB activation pathway and cancer: Friend or foe? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1083-8.

30. Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010 ; 2 : a000158.

31. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappaB system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 17-26.

32. Agou F, Courtois G, Chiaravalli J, *et al.* Inhibition of NF- kappa B activation by peptides targeting NF-kappa B essential modulator (nemo) oligomerization. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 54248-57.

33. May MJ, D'Acquisto F, Madge LA, Glöckner J, Pober JS, Ghosh S. Selective inhibition of NF-κB activation by a peptide that blocks the interaction of NEMO with the IκB kinase complex. *Science* 2000 ; 289 : 1550-4.

34. Neckers L, Neckers K. Heat-shock protein 90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Expert Opin Emerg Drugs* 2002 ; 7 : 277-88.

35. Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T, Anderson KC. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. *Annu Rev Med* 2006 ; 57 : 33-47.

36. Chauhan D, Tian Z, Zhou B, *et al. In vitro* and *in vivo* selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 5311-21.

37. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, *et al.* ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 142-52.

38. Fagerlund R, Kinnunen L, Köhler M, Julkunen I, Melén K. NF-kappaB is transported into the nucleus by importin alpha3 and importin alpha4. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 15942-51.

39. Fagerlund R, Melén K, Cao X, Julkunen I. NF-κB p52, RelB and c-Rel are transported into the nucleus via a subset of importinα molecules. *Cell Signal* 2008 ; 20 : 1442-51.

40. Yamamoto M, Horie R, Takeiri M, Kozawa I, Umezawa K. Inactivation of NF-kappaB components by covalent binding of (-)-dehydroxymethylepoxyquinomicin to specific cysteine residues. *J Med Chem* 2008 ; 51 : 5780-8.

41. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, *et al.* Down-regulation of NF kappa B activation is an effective therapeutic modality in acquired platinum-resistant bladder cancer. *BMC Cancer* 2015 ; 15 : 324.

42. Oh U, McCormick MJ, Datta D, *et al.* Inhibition of immune activation by a novel nuclear factor-kappa B inhibitor in HTLV- I-associated neurologic disease. *Blood* 2011 ; 117 : 3363-9.

43. Fabre C, Mimura N, Bobb K, *et al.* Dual inhibition of canonical and noncanonical NF-kappaB pathways demonstrates significant antitumor activities in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 4669-81.

44. Blakely CM, Pazarentzos E, Olivas V, *et al.* NF-kappaB- activating complex engaged in response to EGFR oncogene inhibition drives tumor cell survival and residual disease in lung cancer. *Cell Rep* 2015 ; 11 : 98-110.