Ricardo Orlando Escárcega

El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas

RESUMEN

El factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) fue descrito por primera vez en 1986. Actualmente ha sido ligado a un sinnúmero de enfermedades metabólicas, inflamatorias y diversos tipos de cáncer, y seguirá siendo de interés en diversos procesos de enfermedad inflamatorios, infecciosos y neoplásicos. El descubrimiento de este factor ha logrado ampliar nuestro conocimiento sobre la regulación de la inflamación y las enfermedades crónicas, así como de los fármacos para tratar dichas enfermedades.

SUMMARY

The transcription nuclear factor kappa B (NF-κB) was first described in 1986. Currently, the NF-κB has been linked to several metabolic and inflammatory diseases as well as to several types of cancer. NF-κB will continue to be of interest in many disease processes such as inflammatory, infectious and neoplastic. The discovery of this factor has increased our knowledge about the regulation of inflammation and chronic diseases, as well as the medications used to treat those diseases.

Servicio de Medicina Interna, Temple University Hospital, Philadelphia, PA, USA

Comunicación con:
Ricardo Orlando Escárcega.
Tel: (267) 752 3285.
Correo electrónico:
orlando.escarcega@tuhs.temple.edu

Introducción

El factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) fue descrito por primera vez en 1986.[1] Desde ese año ha atraído la atención de numerosos grupos de investigación debido a sus mecanismos de regulación y su acción sobre vías inflamatorias y reguladoras de muerte celular.

La familia del NF-κB en mamíferos consta de cinco subfamilias: NF-κB1 (p105 y p50), NF-κB2 (p100 y p52), RelA (p65), RelB y c-Rel.[2] Cuenta con tres vías de activación: la *clásica*, activada en respuesta a infecciones virales y microbianas o a exposición a citocinas pro inflamatorias; la *alternativa*, activada principalmente por el factor de necrosis tumoral (TNF); la *CK2*, independiente del complejo IKK, complejo que consiste en dos subunidades cinasas altamente homólogas (IKKα y IKKβ) y un componente no enzimático regulador. Es importante hacer hincapié que las dos primeras vías son dependientes del complejo IKK.[2]

En general, el NF-κB puede ser activado en minutos por una gran variedad de factores tales como citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, factores involucrados en la señalización de células T, entre otros. Los genes regulados por el NF-κB incluyen los que codifican para interleucina (IL) 2, IL6, IL8, el receptor de IL2, la subunidad IL12 p40, VCAM1, ICAM1, TNFα, IFNγ y el c-Myc.[3]

Actualmente, el NF-κB ha sido ligado a un sinnúmero de enfermedades metabólicas, inflamatorias y diversos tipos de cáncer. Entre las enfermedades humanas más importantes se encuentran el asma, la diabetes, la gastritis asociada a *Helicobacter pilory*, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y la enfermedad inflamatoria intestinal.[2]

Recientemente, diversos autores han descrito el papel del NF-κB en la inhibición de la apoptosis o muerte celular programada, la cual se lleva a cabo a través de la secreción de una serie de proteínas "pro vida celular" y antiapoptóticas, las cuales perpetúan el ciclo celular. Por lo tanto, al ser una vía ligada a la inflamación, los factores que influyen sobre ésta también lo hacen en la vida de las diferentes células. Como resultado, la inflamación crónica y la sobreestimulación del NF-κB logran causar desarrollo y crecimiento celular incontrolado.

El propósito de este documento es presentar los avances en la investigación sobre NF-κB y su relación con las enfermedades humanas.

Palabras clave
neoplasias
diabetes
FN-kappa B
enfermedades autoinmunes del sistema nervioso

Key words
neoplasms
diabetes
NF-kappa B
autoinmmune diseases of the nervous system

NF-κB y el cáncer

El factor de transcripción nuclear NF-κB ha sido ligado al cáncer en múltiples maneras. Se ha descrito que la activación induce a los genes que previenen la apoptosis (muerte celular programada). La supresión de la apoptosis inducida por el NF-κB implica la regulación de múltiples genes involucrados en los diferentes pasos del control de crecimiento y desarrollo celular.[4] Sin embargo, y de manera paradójica, el NF-κB puede promover la muerte celular en ciertas circunstancias, como fue notado por Bian y colaboradores,[5] quienes informaron que puede mediar la muerte celular inducida por doxorrubicina en células del tipo N del neuroblastoma. En general, el NF-κB actúa como antagonista de los supresores tumorales p53, basado en su habilidad para promover la sobrevida celular, inhibir muerte celular programada y estimular la proliferación celular.

Han existido múltiples informes en las últimas décadas que indican que la inflamación crónica y la subsecuente activación del NF-κB puede producir tumorigénesis. Por ejemplo, Brandt y colaboradores[6] investigaron la activación del NF-κB y la consecuente potencialización de respuestas pro inflamatorias en la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Este grupo estudió detalladamente el papel de la proteína CagA de *Helicobacter pylori* asociada a gastritis severa y carcinoma gástrico. Los resultados mostraron que la CagA puede inducir a IL8, netamente pro inflamatoria; la liberación de dicha interleucina se debe a la activación de Ras/NF-κB. Este descubrimiento es importante ya que la subsecuente activación de vías pro inflamatorias derivarán en activación de vías antiapoptóticas y pro vida celular, que finalmente puede degenerar en formación de tumores inducidos por agentes infecciosos.

La relación de la activación del NF-κB y el cáncer no solo ha sido estudiada en modelos de inflamación crónica inducida por agentes infecciosos. Un grupo irlandés[7] indagó la relación de la activación de dicho factor nuclear y el adenocarcinoma esofágico. Sus resultados mostraron que el NF-κB no estaba expresado en el epitelio escamoso normal en el esófago distal, en contraste con la expresión de dicho factor en 40 % de pacientes con esófago de Barrett (condición premaligna asociada fuertemente a adenocarcinoma esofágico). Cuando estudiaron los tumores esofágicos extraídos quirúrgicamente mostraron que 61 % manifestaba actividad del NF-κB, y al efectuar la división por estadio, los tumores con estadios IIb y III tuvieron actividad en 87.5 %, resultado contrastante con los tumores en estadio I y IIa que solo mostraron activación en 12.5 % ($p \leq 0.0001$).

En síntesis, desde el descubrimiento de NF-κB, numerosos análisis han sido publicados mostrando el papel de su activación y el control de la inflamación. Actualmente se acepta que el control de la respuesta inflamatoria está directamente relacionado con el control de la sobrevida celular, a través de la transcripción de proteínas antiapoptóticas que a su vez conllevan proliferación celular incrementada y crecimiento tumoral. A pesar de que está bien documentado que la acción principal del NF-κB es pro vida celular, en algunos casos puede inducir apoptosis. Es también de interés que algunos fármacos actúan directamente en la activación/inhibición de dicho factor y pueden desempeñar un papel muy importante en la quimorresistencia de algunos tumores.[2]

NF-κB y la osteoporosis

Otra de las enfermedades muy prevalentes actualmente y que se han ligado a desorden en la señalización celular del NF-kB es la osteoporosis. Los osteoblastos producen una sustancia llamada RANK, un ligando para el activador del receptor del NF-κB llamado RANKL en células hematopoyéticas, el cual activa la diferenciación de osteoclastos y el mantenimiento de su función.

Los osteoblastos también producen y secretan osteoprotegerina, un receptor que actúa bloqueando las interacciones RANK/RANKL. Estudios en modelos experimentales en ratones han mostrado que la expresión incrementada de osteoprotegerina genera osteopetrosis, mientras que ratones sin osteoprotegerina tuvieron osteoporosis severa e incidencia muy alta de fracturas. Recientemente, un anticuerpo monoclonal contra el RANKL mostró inhibición prolongada de la resorción ósea en mujeres posmenopáusicas. También evidenció que los niveles de RANKL estaban incrementados en mujeres posmenopáusicas deficientes de estrógeno. Por lo tanto, la interacción RANK/RANKL es crítica para diferenciar y mantener la actividad osteoclástica y, por ende, representa una vía final para cualquier factor patogénico en la osteoporosis que actúe mediante la resorción incrementada del hueso.[8]

NF-κB y las enfermedades inflamatorias

La expresión del NF-κB puede proveer eventos específicos en respuesta a estímulos particulares. Por ejemplo, se ha descrito que la activación del NF-κB incrementa la expresión de las moléculas adhesivas

E-selectina, VCAM1, ICAM1, mientras que su inhibición reduce la adhesión leucocítica y su migración.[9] El NF-κB es uno de los más importantes reguladores de la expresión genética pro inflamatoria. La síntesis de citocinas como TNFα, IL1B, IL6 e IL8 es mediada directamente por NF-κB, así como la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX2).

En las enfermedades autoinmunes, el papel que desempeña la inflamación crónica es muy importante en su patogenia, y el NF-κB también ha sido involucrado debido a la naturaleza inflamatoria de dichas enfermedades, por ejemplo: se ha encontrado activación del NF-κB en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, así como en el líquido sinovial de modelos experimentales de artritis.[10] En otros modelos animales de artritis inflamatoria se ha demostrado que el aumento de NF-κB en el líquido sinovial precede al desarrollo de artropatía en la artritis inducida por colágeno en ratones, y esta activación aumenta gradualmente en el curso de la enfermedad, como fue demostrado por Han y colaboradores una década atrás.[11]

El NF-κB ha sido involucrado en múltiples modelos de inflamación. Por ejemplo: la activación de este factor induce la producción de citocinas pro inflamatorias en los glomérulos de ratas deviniendo en glomerulonefritis.[12] Yang y colaboradores[13] mostraron que la activación de este factor en el epitelio colónico estaba asociada altamente a colitis inflamatoria, especialmente en ratones con incremento de la interleucina-1 que eran *knock-out* de IL2. Los resultados han sido controvertidos ya que no está completamente claro si el aumento de la producción de citocinas pro inflamatorias es causa o resultado de la activación del NF-κB.

El asma es de especial interés, ya que está marcada por un componente inflamatorio muy importante. La fisiopatología del asma es muy compleja, entre sus características principales se encuentran la expresión incrementada de citocinas y moléculas de adhesión, así como expresión de COX2 y la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), que se correlacionan con la activación del NF-κB en biopsias bronquiales de pacientes asmáticos.[14]

Muy recientemente, Creus y colaboradores[15] describieron la relación de las proteínas p50 y p65 (subfamilias del NF-κB) en los exudados inflamatorios de las miopatías inflamatorias idiopáticas, específicamente en las células CD8+ en la polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión y en las células CD20+ y CD 4+ en la dermatomiositis.

Un sinnúmero de enfermedades inflamatorias han sido ligadas a la activación de vías pro inflamatorias mediadas por NF-κB, entre las más importantes figuran el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.[2]

NF-κB y las infecciones virales

El NF-κB se ha involucrado en la interacción con diversos virus que causan enfermedades inflamatorias crónicas, tales como el virus de la hepatitis *C*, de la hepatitis *B* y de la inmunodeficiencia humana (VIH), presumiblemente a través de la capacidad de este factor de transcripción de regular el ciclo celular, la replicación del ADN y la apoptosis.

Una de las primeras observaciones correspondientes a NF-κB y su interacción con las infecciones virales fue notada al ser identificado como regulador de la transcripción del VIH. El VIH induce la actividad de NF-κB y es posible que suprima la apoptosis inducida por el virus en células mieloides humanas, sin embargo, no así en las líneas linfocíticas, especialmente las CD4+.[16] En las células CD4+, la actividad del NF-kB es baja y consiste principalmente de p50 (proteína de unión al ADN) y no de p65. Esto es importante, ya que la activación de células T resulta en la formación de complejos NF-κB p50-p65. En pacientes infectados por VIH, la transactivación dependiente del NF-κB es esencial para la replicación viral.[17]

La mayoría de los virus codifican proteínas capaces de activar a NF-κB, por ejemplo: el virus Epstein-Barr activa a NF-κB de la misma manera en que el factor de necrosis tumoral alfa,[18] por lo tanto, la activación del NF-κB por una infección viral es requerida para que el virus induzca respuestas proliferativas para replicar su material genético y así inducir respuestas patogénicas. Por lo tanto, la inducción del NF-κB y la subsecuente producción de proteínas antiapoptóticas funcionan como mecanismos de invasión al huésped, por ende, de diseminación y replicación viral.

La infección por los virus de la hepatitis *B* y *C* ha sido también ligada a la activación del NF-κB, especialmente con la formación de tumores hepáticos. El virus de la hepatitis *B* lo hace a través de una proteína de 17 kDa llamada HBx, la cual induce al NF-κB y establece un fenotipo celular que precede a la aparición de hepatocarcinomas.[17] Asimismo, el virus de la hepatitis *C* induce la activación del NF-κB a través de la interacción de la proteína HCV core y, por lo tanto, modula las vías antiapoptóticas durante la infección por este virus,[19] por lo que la infección crónica por este virus estimula la respuesta antiapoptótica a través de la activación del NF-κB, que a su vez contribuye con la activación crónica del mismo y posiblemente al desarrollo de hepatocarcinomas a través

de las vías inflamatorias y antiapoptóticas creando un ambiente pro vida celular descontrolado y pobremente regulado.

NF-κB y la aterosclerosis

Los factores de riesgo coronario como la diabetes, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia tienen en común la generación de estrés oxidativo intracelular, lo cual se define como un estado donde se encuentran incrementadas las especies de oxígeno reactivo que no pueden ser eliminadas por los sistemas antioxidantes, por lo tanto, la respuesta celular al estrés oxidativo es el incremento en los niveles de antioxidantes, lo que altera el estado oxidación-reducción (redox).

El NF-kB es uno de los factores de transcripción nuclear controlados por el estado redox.[20] De hecho, la generación de especies de oxígeno reactivo puede ser un paso común en todas las vías de señalización que llevan a la acumulación del NF-kB. Así como el estrés oxidativo, la presencia de niveles elevados de lipoproteínas (dislipidemia) está fuertemente asociada con la aterosclerosis; la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la capa íntima arterial es uno de los eventos pivote en la formación de la lesión aterosclerótica, y una vez que estas lipoproteínas son atrapadas en la capa íntima arterial comienzan un proceso de oxidación, lo que forma LDL oxidada. Por lo tanto, niveles elevados de LDL y LDL oxidada actúan como señales pro oxidantes, las cuales regulan la expresión genética celular en las células endoteliales. Consecuentemente, la exposición de la LDL oxidada a los monocitos activa NF-kB,[21,22] lo cual crea un estado de inflamación crónica.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo coronario bien establecido. Frecuentemente los pacientes que la padecen tienen niveles elevados de angiotensina II, capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria en las células musculares lisas vasculares y en las células endoteliales a través de activación directa del NF-κB y creación de estrés oxidativo, que a su vez causa mayor activación y acumulación del NF-κB y, por lo tanto, formación de placa aterosclerótica.[22]

Por último, la relación entre NF-κB y la aterosclerosis se ha descrito en obesidad y resistencia a la insulina, que al final conlleva a diabetes mellitus. La primera asociación entre la inflamación crónica y la obesidad fue descubierta cuando se identificó que el factor de necrosis tumoral alfa está sobreexpresado en el tejido adiposo de modelos murinos de obesidad.[23] Es aparente que la obesidad está asociada a un estado de inflamación crónica, particularmente en el tejido adiposo. En años recientes, mucho se ha descubierto acerca de la activación de señales intracelulares activadas por la inflamación y respuesta al estrés, y cómo estas vías están ligadas e interfieren con la señalización de la insulina.[24] La insulina suprime ciertos factores de transcripción pro inflamatoria como el NF-κB y el Egr1, los cuales median la inflamación. Por lo tanto, un desarreglo en la acción de la insulina debido a la resistencia a la insulina causada por la obesidad resultará en activación de estos factores de transcripción pro inflamatoria.[25]

NF-κB como blanco terapéutico

La primera evidencia que la vía del NF-κB podía ser específicamente bloqueada proviene de estudios con mutaciones del IkBa.[26] La inhibición del NF-κB incrementa la sensibilidad de las células a los estímulos pro apoptóticos. El papel de la vía de señalización del NF-κB es pivote en la inhibición de la muerte celular programada, progresión tumoral, oncogénesis, lo cual sugiere que podría ser útil como blanco terapéutico, especialmente en cáncer.[27]

En la actualidad, existen muchos inhibidores no específicos del NF-κB en el inventario farmacéutico, como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la sulfasalazina, prostaglandinas y glucocorticoides.[28,29]

Los AINE son una clase de fármaco usado ampliamente para tratar estados inflamatorios crónicos. Incluso se han asociado a regresión de pólipos colónicos y prevención de cáncer de colon.[30]

Otros fármacos antiinflamatorios como la sulfasalazina, empleada generalmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, han sido ligados a la inhibición del NF-κB. El metabolismo de este fármaco es interesante ya que forma dos componentes: un derivado de AINE (5-ASA también llamado 5-ácido aminosalicílico) y un derivado antibacterial (sulfapiridina). Después de la administración oral, cerca de 70 % se degrada a 5-ASA y sulfapiridina, lo cual inhibe a la activación del NF-κB a través de la supresión de la fosforilación del IκBα.[31] Por último, el mecanismo de acción de los glucocorticoides es a través de la inhibición del NF-κB.[32] Éstos han sido utilizados como potentes antiinflamatorios principalmente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas, así como enfermedades consideradas idiopáticas con componente inflamatorio y para disminuir la inflamación en enfermedades como la pulmonar obstructiva crónica y el asma.

Conclusiones

Actualmente, el desarrollo científico, y específicamente de la biología molecular, ha permitido encontrar respuestas a los mecanismos de acción de muchos fármacos y enfermedades. El descubrimiento del factor de transcripción nuclear NF-κB ha traído consigo un sinnúmero de descubrimientos y avances en nuestro entendimiento de las enfermedades virales, enfermedades inflamatorias crónicas y el cáncer.

Diversos grupos de investigación en el mundo han detallado todas las vías de señalización de dicho factor y su relación con la muerte celular programada y la transcripción de factores pro inflamatorios. Por otra parte, estos descubrimientos nos permiten desarrollar fármacos que selectivamente inhiban dicho factor de manera que podamos disminuir la transcripción viral o el crecimiento tumoral. El futuro es prometedor y probablemente en las próximas décadas veremos avances más tangibles que impactarán el porvenir de los pacientes con enfermedades devastadoras como el cáncer o las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Agradecimientos

El autor de este artículo agradece ampliamente a Ricardo Escárcega Méndez, por su apoyo en la revisión editorial del mismo y sus sugerencias en el estilo.

Referencias

1. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. Cell 1986;46(5):705-716.
2. Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, García-Carrasco M, Gatica A, Zamora A. The transcription factor nuclear factor kappa B and cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(2):154-161.
3. Ghosh, S, May M, Kopp E. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of the immune response. Annu Rev Immunol 1998;16: 225-260.
4. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inihibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. J Clin Invest 2001;107(2):135-142.
5. Bian X, McAllister-Lucas LM, Shao F, Schumacher KR, Feng Z, Porter AG, Castle VP, Opipari AW Jr. NF-kappa B activation mediates doxorubicin-induced cell death in N-type neuroblastoma cells. J Biol Chem 2001;276(52):48921-48929.
6. Brandt S, Kwok T, Harting R, Konlg W, Backert S. NF-kappa B activation and potentiation of proinflammatory responses by the Helicobacter Pylori CagA protein. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102 (26):9300-9305.
7. Abdel-Latif MM, O'Riordan J, Windle HJ, Carton E, Ravi N, Kelleher D, Reynolds JV. NF-kappaB activation in esophageal adenocarcinoma: relationship to Barrett's metaplasia, survival, and response to neoadjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg 2004;239(4):491-500.
8. Jimi E, Gosh S. Role of nuclear factor-kappaB in the immune system and bone. Immunol Rev 2005; 208:80-87.
9. Chen CC, Rosenbloom CL, Anderson DC, Maning AM. Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 expresion by inhibitors of I kappa-B alpha phosphorilation. J Immunol 1995;155(7): 3538-3545.
10. Tak PP, Firestein GS. NF-kappa B: A key role in inflammatory diseases. J Clin Invest 2001;107 (1):7-11.
11. Han ZN, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. AP-I and NF-kappa B regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis. Autoimmunity 1998;28(4):197-208.
12. Sakurai PP, Sakurai H, Hisada Y, Ueno M, Sugiura M, Kawashima K, Sugita T. Activation of transcription factor NF-kappa B in experimental glomerulonephritis in rats. Biochem Biophys Acta 1996; 1316(2):132-138.
13. Yang F, de Villiers WJ, Lee EY, McClain CJ, Varilek GW. Increased nuclear factor-kappa B activation in colitis of inteurleukin-2-deficient mice. J Lab Clin Med 1999;134(4):378-385
14. Hart LA, Krishnan VL, Adcock IM, Barnes PJ, Chung KF. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappa B in asthma. Am J Resp Crit Care Med 1998;158(5 Pt 1):1585-1592
15. Creus KK, De Paepe B, Werbrouck BF, Vervaet V, Weis J, De Bleecker JL. Distribution of the NF-kappaB complex in the inflammatory exudates characterizing the idiopathic inflammatory myopathies. Ann N Y Acad Sci 2009;1173:370-377.
16. DeLuca C, Petropolous L, Zmeureanu D, Hiscott J. Nuclear I kappa beta maintains persistent NF-kappa B activation in HIV-1 infected myeloid cells. J Biol Chem 1999;274(19):13010-13016.
17. Hiscott J, Kwon H, Genin P. Hostile takeovers: viral appropriation of the NF- kappa B pathway. J Clin Invest 2001;107(2):143-151.

18. Paine E, Scheinman R, Baldwin A, Raab-Traub N. Expression of LMP1 in epithelial cells leads to activation of a select subset of NF-kappa B/Rel family proteins. J Virol 1995;69(7):4572-4576.
19. Tai DI, Tsai SL, Chang YH, Huang SN, Chen TC, Chang KS, Liaw YF. Constitutive activation of nuclear factor kappa B in hepatocellular carcinoma. Cancer 2000;89(11):2274-2281.
20. Li N, Karin M. Is NF-kappa B the sensor of oxidative stress? FASEB J 1999;13(10):1137-1143.
21. Brand K, Eisele T, Kreusel U, Page M, Page S, Haas M, Gerling A, et al. Dysregulation of monocytic nuclear factor-kappa B by oxidized low-density lipoprotein. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(10):1901-1909.
22. Mazière C, Mazière JC. Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. Free Radic Biol Med 2009; 46(2):127-137.
23. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: a direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993;259(5091):87-91.
24. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005;115(5):1111-1119.
25. Escárcega RO, García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodríguez J, Escobar-Linares LE, et al. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. Autoimmun Rev 2006;6(1):48-53.
26. Ghosh S, May M, Kopp E. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of the immune response. Annu Rev Immunol 1998;16: 225-260.
27. Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kappa B signaling: balancing life and death-a new approach to cancer therapy. J Clin Invest 2005;115(10): 2625-2632.
28. Monks NR, Biswas DK, Pardee AB. Blocking antiapoptosis as a strategy for cancer chemotherapy. NF-kappa B as a target. J Cell Biochem 2004;92 (4):646-650.
29. Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappa B as a therapeutic target in cancer. Trends Mol Med 2002;8(8): 385-389.
30. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. J Clin Invest 2001;107(2):135-142.
31. Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfa-salazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J Clin Invest 1997;101(5):1163-1174.
32. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. Science 1995;270(5234): 286-290.